

## 건강한 영아에서 경피다자법 BCG 접종후 2TU 투베르쿨린 검사의 반응성

노 혜 옥 · 이 우 길

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 소아과

= Abstract =

### The Reactivity to 2TU PPD Tuberculin Skin Test after Percutaneous Multiple Puncture BCG Vaccination

Hye Ok Roh, M.D. and Woo Gill Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University, College of Medicine,  
Samsung Cheil Hospital and Women's Healthcare Center, Seoul, Korea*

**Purpose :** Tuberculosis, a major public health problem, is an important cause of childhood infectious diseases. To decrease the tuberculosis morbidity rate, BCG vaccination and chemoprophylaxis are performed. Recently 2TU PPD skin test was introduced as a diagnostic method for tuberculous infection. We studied the positive conversion rate of 2TU PPD test after percutaneous multiple puncture BCG vaccination.

**Methods :** Four hundred seventy six infants from well baby clinic of Samsung Cheil Hospital were enrolled. They were immunized with percutaneous multiple puncture technique BCG(Japan BCG laboratory, Japan) at 1 month of age. Approximately 6 months later, tuberculin skin test using RT23 2TU PPD was performed. Induration size, family history of tuberculosis and number of BCG scars were evaluated. Induration greater than or equal to 5mm was defined as positive conversion.

**Results :** Among 476 infants, 248(52.1%) were male and 228(47.9%) were female. PPD skin tests were performed  $6.2 \pm 0.5$ (mean  $\pm$  S.D.) months after BCG vaccination. Mean induration size was  $7.3 \pm 3.2$ mm and positive conversion rate was 85.5%. Total number of BCG scars was  $15.5 \pm 3.2$ .

**Conclusion :** The seroconversion rate by 2TU PPD test after percutaneous multiple puncture BCG vaccination was high. But, more comparative studies with various age groups may be needed for 2TU PPD test used as diagnostic method of tuberculosis in the hospitals.

**Key Words :** 2TU PPD, Mantoux test, Percutaneous multiple puncture BCG

## 서      론

책임저자 : 노혜옥, 삼성제일병원 소아과  
Tel : 02)2000-7274 Fax : 02)2000-7477  
E-mail : pedrho@unitel.co.kr

최근 사회 경제적 여건이 향상되고 우수한 항결핵제의 개발로 결핵 치료에 상당한 진전을 보였음

에도 불구하고 1995년 보건복지부 및 대한 결핵 협회의 통계에서 보면 결핵 감염률은 30.8%, 결핵 유병률은 0.8%로 아직도 선진국에 비하여 높은 실정이다<sup>1)</sup>.

결핵 예방에 사용되고 있는 BCG(Bacille Calmette-Guérin)는 1921년 개발된 이래<sup>2)</sup> 그 효과 및 부작용에 대한 논란이 있었지만 소아에서 결핵성 뇌막염이나 속립성 결핵으로의 발생을 절대적으로 감소시키는 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 국내에서는 생후 4주 이내에 기본 접종으로 시행하고 있으며 주로 피내접종인 French 균주와 경피 다자법 접종인 Tokyo 균주가 혼용되어 사용되고 있다. BCG의 효과는 간접적으로 PPD(purified protein derivatives)를 이용한 피부 반응 검사로 평가하게 된다. 주로 5TU는 결핵의 진단 및 평가에 사용하였고 1TU는 BCG 접종 필요성 여부를 선별하기 위하여 사용하여 왔다. 최근 국내에서 1998년부터 5TU 대신 2TU를 사용함으로써 결핵의 예방화학 치료의 기준에 대한 논란이 있었으나, 경피다자법 접종인 Tokyo 균주 접종후 결핵 반응 검사에 대한 과거 연구결과와는 거의 없는 상태이다.

따라서 본 연구에서는 신생아기에 경피다자법으로 BCG를 접종 받은 영아에서의 2TU PPD 검사에 대한 반응을 관찰하고자 하였다.

### 대상 및 방법

연구 대상은 성균관 의대 삼성제일 병원에서 만삭아로 출생후 생후 1개월째 외래에 방문하여 BCG를 접종받은 건강한 영유아 중 접종 6개월 후에 추적이 가능하였던 476명을 대상으로 결핵반응 검사를 시행하였다.

BCG 접종은 경피용 건조 BCG 백신(Japan BCG laboratory co., 한국백신 수입)를 사용하여 경피 다자법으로 숙련된 소아과 간호사에 의해 시행되었다. BCG 부유액을 상박 삼각근 외측의 중앙부에 2군데 떨어뜨려 바르고 경피 접종침을 사용하여 접종한 뒤 잘 건조된 것을 확인하였다. BCG 접종 약 6개월 후 현재 결핵 연구원에서 공급되고 있는 RT23 2TU PPD(0.04 μg/0.1mL) 시약을 사용하여

결핵 반응 검사를 시행하였다. 검사는 좌전박 내측에 26G 주사침으로 PPD 시약 0.1mL를 피내주사 후 직경 0.6~1.0cm의 팽윤 형성을 확인하였다. PPD 주사후 48~72시간에 소아과 의사에 의해 국소의 경결을 측정하여 전박의 종축에 직각이 되는 경결의 최대 직경을 mm 단위로 측정하였으며 경결과 함께 수포 또는 피사가 생겼으면 이를 기록하도록 하였다. PPD 판독당시 결핵의 가족력을 조사하여 현재 결핵 치료자가 있거나 영아가 예방화약요법을 받은 경우는 조사 대상에서 제외하였다. 그외 BCG 반흔의 충수를 기록하였다.

### 결 과

전체 476명 중 남자 248명(52.1%), 여자 228명(47.9%) 였다. PPD 검사 시기는 BCG 접종후 6.2 ± 0.5(평균 ± 표준편차) 개월 후에 시행되었다(Table 1).

RT23 2TU 검사상 평균 경결크기는 7.3 ± 3.2mm 였다.

경결 5mm 미만을 음성 반응, 5~9mm를 의양성, 10mm 이상을 양성으로 분류하였으며 BCG 접종에 의한 양전 판정의 기준은 경결 크기가 5mm 이상으로 하였다. 경결 크기는 음성이 476명 중 69명(14.5%), 의양성 285명(59.9%), 양성 122명(25.6%)으로 조사되었고 BCG 접종에 의한 양전률은 85.5 %로 조사되었다(Table 2). 경결 크기의 분포를 보면 음성 반응을 보인례의 대부분인 49명이

Table 1. Characteristics of Study Subjects

	No. of Subjects(%)
Sex	
male	248(52.1)
female	228(47.9)
Age(month)*	
7	406(85.3)
8	50(10.5)
9	16( 3.4)
10	4( 0.8)

\* age of PPD tested

Table 2. Reactivity to 2TU PPD Test after Percutaneous Multiple Puncture BCG Vaccination

Reactivity	No. of Subjects(%)
Negative*	69(14.5)
Doubtful†	285(59.9)
Positive‡	122(25.6)

\* negative; induration size < 5mm, † doubtful; induration size 5~9mm, ‡ positive; induration size ≥ 10mm

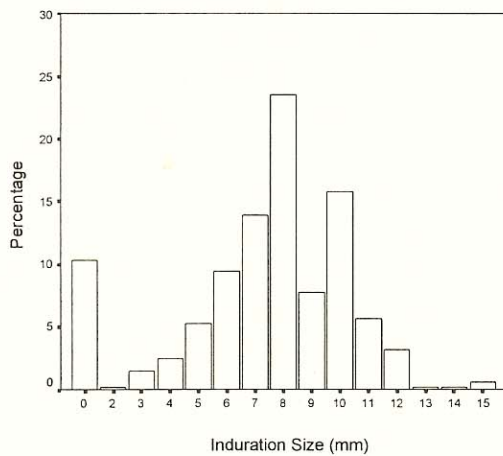


Fig. 1. Distribution of diameters of induration of 2TU PPD test.

0mm 였고 음성반응자의 수는 이후 감소하다가 경결의 크기가 5mm에서 부터 다시 증가하여 8mm에서 정점을 이루었으며 이후 경결의 크기가 클수록 반응자의 수가 감소하는 분포를 보였다(Fig. 1).

가족력상에 영아가 태어나기 전 과거에 결핵 치료를 받은 사람이 있었던 경우가 18명(3.8%) 였으며 이들에서의 경결크기는 8.4 ± 2.5mm로 가족력이 없는 경우와 통계학적인 차이가 없었다.

BCG 반흔의 총수는 15.5 ± 3.2개였다.

### 고 찰

1995년 보건복지부 및 대한결핵협회에 의해 시행되어진 전국 결핵 실태 조사에 의하면 0~29세의 결핵 감염률(BCG 반흔이 없는 사람에서 투베

르쿨린 1TU 반응이 10mm 이상자) 은 1965년 55.9%, 1975년 48.6%, 1985년 41.8%에서 1995년 30.8%로 감소하고 있으며, 5세 이후에서의 폐결핵 유병률도 1965년 5.2%에서 1995년 0.8%로 감소하였다. 그러나 선진국 뿐만이 아니라 일본의 엑스선상 결핵 유병률 0.05%와 비교한다면 아직도 유병률이 높은 실정이며 국내 10대 질병별 사망 원인으로 보고되고 있다<sup>1)</sup>.

BCG 접종 사업은 1962년 국가결핵 관리사업의 시작 이후 현재까지 French 1173p2 균주로 제조한 BCG를 국가가 공급하여 보건소를 중심으로 소아에게 접종하고 있다. 결핵실태 조사에 의하면 1995년도에 5세 미만 인구의 85% 이상이 BCG 반흔을 갖고 있어서 1970년의 38.8%, 1980년에 49.8%, 1990년의 78.4%와 비교해 볼 때 BCG 접종사업이 크게 신장되었음을 알 수 있다.

BCG 백신의 실제 효과는 수십년간 논란의 대상이 되고 있으며 1930년에서 1970년대에는 0~80%로, 최근 문헌 연구에서는 64~71%로 다양한 결과를 보고하고 있지만 지금까지 주요 연구들에서 밝혀진대로 결핵의 위험성을 적어도 50%로 감소시키며 결핵성 뇌막염은 64%, 속립성 결핵은 78%, 결핵으로 인한 사망은 71%의 예방 효과가 있다고 보고되었다. 이러한 BCG接种의 예방효과는 *M. Tuberculosis*의 감염을 방지함이 아니고 숙주를 도와 초기 감염 부위에 균의 성장을 억제하고 심한 림프혈행성 확산을 방지하는 가설이 제시되었다<sup>3-9)</sup>. 또한 세계보건기구가 발표한 주된 BCG 백신 균주들의 결핵에 대한 방어율은 심한 결핵에 Glaxo 1077은 60~80%, Tokyo 172는 60~95%이고 덜 심한 경우에는 Glaxo 1077은 24~50%, Tokyo 172는 39~53%, Pasteur 1173p2는 70~75%로 Glaxo 균주 보다는 Pasteur 균주가 더 효과적임을 나타내었다<sup>3, 10, 11)</sup>. 그러나 Pasteur 균주의 경우 접종하는 과정에서 숙련되지 않는 경우 피하주사를 할수 있으며 케양, 농양, 반흔, 림프절염 등의 부작용 보고와 함께<sup>12)</sup> 일회용 제품의 부재로 인한 불편함 때문에 국내에서도 Tokyo 172 균주에 의한 경피다자법이 소개되어 같이 접종되고 있는 실정이다.

국내에 수입되어 접종되고 있는 경피 다자법

BCG는 1965년 일본에서 개발하여, 1967년 부터 일본에서 접종되어 왔다. 이 BCG는 피내 접종 BCG 백신의 160배 농도를 가진 80mg/mL의 백신 용액을 피부에 바르고 피내주사를 해서 BCG를 체 내로 투여하는 방법이다. 접종후 국소반응과 결핵 반응의 크기는 관침을 누르는 방법과 사용하는 백신의 역가에 의해 좌우된다. 따라서 관침을 누르는 방법을 일정하게 하기 위해 관침의 바늘 끝 5~6mm 되는 곳에 날뿔을 끼워 관침을 누를 때 주위의 피부에 날뿔이 닿을 정도로 눌러 일정한 깊이 이상으로 바늘이 들어가지 않게 고안되었다<sup>13)</sup>.

결핵반응 검사는 결핵 감염에 있어서 감염에 대한 감수성을 예견하거나 감염후 결핵 질환으로의 진행을 예견할 수 있는 정확한 검사가 없는 상황에서 BCG 백신의 면역 효과를 알아보기 위한 간접적인 방법이다. 이 경우 결핵 반응 검사는 BCG 접종 약 3개월 후와 결핵 감염을 진단하고자 할 때 시행하게 된다. 그러나 보고에 의하면 BCG 접종에 의한 결핵 반응 검사 양성 반응은 접종후 4년까지도 지속된다고 한다<sup>14-16)</sup>.

인체가 *M. tuberculosis*에 감염시 'tuberculin'이라는 세균의 항원물질에 대해 감수성을 갖게 된다. 현재 결핵반응 검사에 사용되는 tuberculin으로는 old tuberculin(OT), PPD-S, PPD-RT23이 있다. 결핵 반응검사의 방법으로는 Mantoux 검사법과 다자검사법이 있는데, Mantoux 검사법은 현재 5TU RT23 PPD를 사용하여 피내접종을 하는 것이 표준 방법으로 되어있다. 다자검사법은 피내접종이 숙련도의 문제가 있는데 비하여 손쉽게 사용할수 있는 장점이 있으며 PPD를 이용한 Tine test, Aplit test와 OT를 이용한 Tine test와 Mono-Vacc test 등이 있다. 그러나 이런 다자법 검사의 경우 표준 용량이 정해져 있지 않으므로 양성이나 음성인 경우 Mantoux 검사를 재시행하여 감염을 진단해야 하며 이 경우 booster 효과에 의한 결과 판정에 혼란이 있을수 있고 Mantoux 검사와의 예민도 및 특이도가 68~97%, 40~90%로 방법에 따라 차이가 있어 유용성이 떨어지는 것으로 보고 되고 있다<sup>17-21)</sup>.

PPD 검사시약은 1958년 UNICEF와 세계보건기구에 의해 표준 항원으로 지정된 Statens Serum In-

stitut(SSI, Copenhagen)에서 RT23을 만들어 전세계에 보급하고 있다<sup>22)</sup>. 국내에서는 1960년대 이후 세계표준 항원인 RT23 SSI를 사용하여 왔으며 항원이 용기벽에 쉽게 흡착되어 검사 강도가 감소하는 현상을 방지하기 위하여 tween 80 이라는 안정제를 첨가하여 사용하고 있다. RT23 5TU PPD(with tween 80)의 예방화학 치료의 기준은 BCG 반흔이 있는 경우 12mm, BCG 반흔이 없는 경우 6mm로 정하고 시행하여 왔다<sup>23)</sup>. 1998년 7월 이후 RT23 2TU PPD(with tween 80)가 사용되면서 결핵연구원에서는 결핵 도말 양성 환자와 접촉시 BCG 반흔이 있는 경우에는 10mm, BCG 반흔이 없는 경우에는 5mm에서 결핵 예방화학요법을 권장하고 있다. RT23 2TU PPD(with tween 80)은 세계보건기구에서 결핵감염률 및 유행률 조사에서 추천되고 있는 표준용량으로 알려져 있다<sup>24)</sup>.

BCG 접종후 PPD 반응 검사의 연구 결과를 보면, 일본에서 생후 10일 이내에 경피접종을 시행하고 3개월에 시행한 결핵 반응 검사에서 양전률은 78.9%, 6개월에 시행한 경우에는 82.1%로 보고하고 있다<sup>25)</sup>. 그러나 이 연구는 접종에 의한 양전 판정 기준을 발적의 크기가 10mm로 정하여 국내에서의 연구 결과와 비교를 하는 데는 차이가 있을 것으로 생각된다. 국내에서의 비교 연구에 의하면 5TU 검사시 경결 10mm 이상인 경우가 경피다자법 접종시 65.8%(평균 경결크기 10.6mm), 피내 접종시 37.7%(9.3mm)로 보고된 연구와<sup>26)</sup> 경피다자법 접종시 73.9%(11.2mm), 피내 접종시 66.6%(11.0mm)로 보고된 연구가 있다<sup>27)</sup>. 1TU 검사시에는 경피다자법 접종시 23.6%(6.7mm), 피내 접종시 15.1%(5.1mm)로 보고<sup>27)</sup>되어 5TU의 반응 크기가 1TU 보다 크며 경피다자법이 피내 접종시 보다 크거나 같은 정도의 경결크기를 나타내는 것을 볼수 있었다. 또한 2TU를 사용한 본 연구의 결과는 평균 경결 크기가 7.3mm로 과거 경피 접종후 5TU로 검사한 다른 연구 결과보다 3~4mm정도 작은 크기를 나타내었다.

국내에서의 2TU PPD 검사에 대한 보고는 성인 106명에서 양쪽 팔에 5TU와 2TU를 동시에 검사하여 경결크기를 비교한 결과 5TU 검사시에는 14.2

mm, 2TU 검사시에는 9.9mm로 5TU 검사시에 의의있게 큰 경결 반응을 나타내었다<sup>26)</sup>.

본 연구에서는 생후 1개월에 경피용 BCG를 접종한 경우로 접종후 6개월에 검사한 결과 모두 BCG 반흔이 관찰되었으며 반흔 개수의 평균은 15.5개였다. 이는 다른 조사에서 연구된 15.8개와 비슷한 수준이었으며 접종이 제대로 시행되었음을 알수 있었다<sup>27)</sup>. 경결크기의 평균을 보면  $7.3 \pm 3.2$  mm로 경결크기가 10mm 이상인 경우가 25.6%였다. 평균 경결 크기를 과거 다른 연구들과 비교하면 1TU 와 5TU PPD 검사시의 중간 정도의 반응을 나타내었다

현재 세계보건기구와 항결핵연맹(IUATLD)에서 정한 5세 미만 소아에서 10mm 이상의 경결시 결핵감염으로 간주하는 결과는 과거 5TU PPD 검사시 12mm를 기준으로 예방화학치료를 시행하는 지침과 비교할 때 비교적 타당한 기준으로 생각되었다. 다만 실제적으로 10mm 이상인 경우가 25.6%나 되므로 이들에 대한 일률적인 예방화학 치료 시행에는 무리가 있을 것으로 생각되었다.

본 연구는 일정한 연령층을 대상으로 하였고, 경결의 판독에 개인의 측정오차가 작용할 수 있으며, 피내 접종용 BCG 와의 비교 연구가 아니므로 2TU PPD를 일반 병, 의원에서 진단용으로 사용하기 위해서는 좀더 다양한 연령층과 많은 대상에 대한 비교 연구의 축적이 필요할 것으로 생각되었다.

## 요 약

**목 적 :** 최근 국내에서 결핵반응 검사 시약으로 2TU가 소개되면서 결핵의 예방화학 치료의 기준에 대한 논란이 있어 왔다. 본 연구는 신생아기에 경피다자법으로 BCG를 접종 받은 영아에서의 2TU PPD 검사에 대한 반응을 관찰하고자 하였다.

**방 법 :** 성균관 의대 삼성제일 병원에서 출생후 생후 1개월째 외래에 방문하여 경피용 건조BCG 백신을 경피다자법으로 접종받고 접종 6개월 후에 추적이 가능하였던 476명을 대상으로 결핵반응 검사를 시행하였다. 검사는 RT23 2TU PPD를 사용

하여 좌전박 내측에 0.1mL를 피내주사후 48~72시간에 경결크기를 측정하였다. 판독시 결핵의 가족력과 BCG 반흔의 총수를 기록하였고 양전 판정은 경결 크기가 5mm 이상인 경우로 하였다.

**결 과 :** 전체 476명 중 남자 248명(52.1%), 여자 228명(47.9%) 였다. PPD 검사 시기는 BCG 접종후  $6.2 \pm 0.5$ (평균 $\pm$ 표준편차) 개월 후에 시행되었다. RT23 2TU 검사상 평균 경결크기는  $7.3 \pm 3.2$ mm였다. 경결의 분포는 5mm 미만인 14.5%, 5~9mm가 59.9%, 10mm 이상이 25.6%였다. 검사 당시 BCG 반흔의 총수는  $15.5 \pm 3.2$ 개였다.

**결 론 :** 경피 다자법 BCG 접종후 2TU PPD 반응 검사 양전률은 85.5%로 좋은 결과를 나타내었다. 그러나 2TU PPD를 일반 병, 의원에서 진단용으로 사용하기 위해서는 좀더 다양한 연령층과 많은 대상에 대한 비교 연구의 축적이 필요할 것으로 생각되었다.

## 참 고 문 헌

- 1) 보건사회부, 대한 결핵협회. 제 7차 전국 결핵 실태조사 결과. 1995;8-12.
- 2) Grange JM, Gibson J, Osborn TW, Collins CH, Yates MD. What is BCG? Tubercle 1983;64: 129-39.
- 3) 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 the published literliture. JAMA 1994;271:698-702.
- 4) Stenford JL, Shiekh N, Bogle C, Baker C, Series H, Mayo P. Protective effect of BCG in Ahmendnager, India. Tubercle 1987;68:169-76.
- 5) Curtis HM, Leck I, Bamford FN. Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. Lancet 1984;1(8369):145-8.
- 6) Stenford JL, Cunningham A, Pilkinton A, Sargeant I, Series H, Bhatti N, Bennett F, Mehrotra ML. 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.
- 7) Tidjani O, Amedome A, Dam HG. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle* 1986;67:269-81.
  - 8) Menzine R, Vissandjee B. Effect of BCG vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respi Dis* 1992;145:621-5.
  - 9) Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infants Asians; A case control study. *Arch Dis Child* 1988;63:277-81.
  - 10) 이하백. 비시지 백신 접종과 면역. 소아알레르기 및 호흡기 1995;5:16-25.
  - 11) Potkin SA, Mortimer EA. Vaccines, 2nd ed, Philadelphia, WB saunders Co, 1994;439-73.
  - 12) 김상재. BCG 부작용. 소아감염 1995;2:146-8.
  - 13) Research committee of the British Toracic and Tuberculosis Association. BCG vaccination by multiple-puncture; fourth report. *Tubercle* 1971;52: 19-30.
  - 14) Ormerod LP, Garnett JM. Tubeculin skin reactivity four years after neonatal BCG vaccination. *Arch Dis Child* 1991;67:530-1.
  - 15) Grindulis H, Baynham MID, Scott PH, Thomson RA, Wharton BA. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1984;59:614-9.
  - 16) Sedaghatian MR, Kardouni K. Tuberculin response in infants after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1993;69:309-11.
  - 17) American Academy of Pediatrics, Committee on infectious disease. Screening for tuberculosis in infant and children. *Pediatrics* 1994;93:131-4.
  - 18) Munoz-Barret JM, Macs-Herndez AE. Comparative tuberculin reactivity to two protein derivatives. *Rev Invest Clin* 1996;48:377-81.
  - 19) Morrow R, Fanta J, Kerlen S. Tuberculosis screening and anergy in a homeless population. *J Am Board Fam Pract* 1997;10:1-5.
  - 20) Jones SC. Tuberculin testing in patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *AACN clin Issues* 1996;7:378-89.
  - 21) Ciesielski SD. BCG vaccination and the PPD test; what the clinician needs to know. *J Fam Pract* 1995;40:76-80.
  - 22) Milstian JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO; a review of factors that influence vaccine effectiveness and safety. *Bullet WHO* 1990;68:93-108.
  - 23) 김정수. Management of tuberculin-positive children without evidence of disease. 소아감염 1995; 2:133-7.
  - 24) Arnadottir T, Rieder HL, Trebucq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin test surveys in high prevalence countries. *Tubercle Lung Dis* 1996;77(Suppl):1-20.
  - 25) 若林郁子. 新生兒 にねける BCG 経皮接種. 日醫大誌 1968;35:165-79.
  - 26) 김우성, 김창휘, 이동환, 신상만. BCG 접종 방법에 따른 결핵 반응 검사 양전률의 비교. 소아과 1997;40:489-95.
  - 27) 김창휘, 손영모, 노혜옥. 비시지 백신 균주와 접종방법별 투베르쿨린 반응 양상과 반흔 형성에 관한 연구. 결핵연구원 연구보고서 1998;1-44.
  - 28) 이경미, 조대선, 김정수 : 2TU와 5TU Tuberculin 검사의 반응성 비교. 소아감염 1998;5:325(abstract).