

활동성 결핵의 진단에서 혈청 인터페론 감마 측정법의 유용성

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실 호흡기내과, ²한림대학교 의과대학 ²내과학교실 호흡기내과, ³진단검사의학과 박소영¹, 박용범², 최정희², 이재영², 김재석³, 모은경²

The Diagnostic Value of Interferon- γ Assay in Patients with Active Tuberculosis

So Young Park, M.D.¹, Yong Bum Park, M.D.², Jeong Hee Choi, M.D.², Jae Young Lee, M.D.², Jae-Seok Kim, M.D.³, Eun Kyung Mo, M.D.²

¹Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Departments of ²Internal Medicine, ³Laboratory Medicine, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Background: The interferon-gamma assay is reported to have high sensitivity and specificity for making the diagnosis of latent tuberculosis infection. The clinical usefulness of this assay for detecting active tuberculosis has not fully defined. We evaluated the diagnostic value of the commercial interferon-gamma assay kit (QuantiFERON-TB GOLD) for patients with suspected tuberculosis.

Methods: From January to August 2007, we recruited 52 patients with suspected tuberculosis infection. We performed chest X-ray, sputum smear, culture, PCR and the QuantiFERON-TB GOLD test. Pleural fluid analysis and pleural biopsy were also done for the patients with pleural effusion.

Results: Of the 52 patients we studied, 30 patients had a positive QuantiFERON-TB GOLD test result. 35 patients were finally diagnosed with active tuberculosis: twenty-five with a positive QuantiFERON-TB GOLD test and 10 with a negative QuantiFERON-TB GOLD test. The sensitivity of the QuantiFERON-TB GOLD test was 71.4% and the specificity was 64.7%. The positive predictive value was 0.83 and the negative predictive value was 0.50. There was no significant difference of any of the clinical and laboratory characteristics between the two groups of patients except the C-reactive protein (CRP) level. The CRP level was 29.2 ± 27.3 mg/dL in the pulmonary tuberculosis patients with a positive QuantiFERON-TB GOLD test and 72.9 ± 67.9 mg/dL in the patients with a negative QuantiFERON-TB GOLD test ($p < 0.05$).

Conclusion: The sensitivity and specificity of the QuantiFERON-TB GOLD test were inadequate for making the diagnosis of active tuberculosis. We suggest that the QuantiFERON-TB GOLD test should not be used by itself to exclude the diagnosis of active tuberculosis. The relationship of the QuantiFERON-TB GOLD test and the CRP level in patients with TB would be further investigated.

Key Words: Active tuberculosis, QuantiFERON-TB GOLD, C-reactive protein

서 론

결핵은 인류의 역사만큼이나 오래된 질환이고 이를 퇴치하려는 노력은 수 세기 동안 지속되어 왔으나 아직도 전 세계적으로 매년 920만 명(10만 명당 139명)의 결핵 환자가 새롭게 발생하고, 사망자 수는 158만 명(10만 명당 24명)에 이른다^{1,2}. 결핵의 발병률이 낮은 국가에서는 잠복 결핵의 진단 및 치료가 결핵 관리의 기본이 된다³. 그러

Address for correspondence: Eun Kyung Mo, M.D.
Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine,
Kangdong Sacred Heart Hospital, 445, Gil-dong, Gangdong-gu,
Seoul 135-701, Korea
Phone: 82-2-2224-2561, Fax: 82-2-478-6925
E-mail: ekmo@hallym.or.kr

Received: Dec. 17, 2008

Accepted: Jan. 15, 2009

나 매년 10만 명당 92명의 결핵 환자가 발생하여 결핵의 발병률이 중등도에 속하는 우리 나라에서는 BCG 접종과 활동성 결핵의 치료가 결핵 조절 정책의 근간이 되고 있다⁴. 그러므로 우리나라의 경우에는 정확하고 신속한 결핵의 진단이 결핵 감염을 조절하는데 가장 중요한 수단이 된다. 활동성 결핵의 진단법은 객담 배양으로 결핵균을 확인하는 것이 가장 정확한 방법으로 알려져 있으나 이는 시간이 오래 걸린다는 단점이 있고 객담 도말 검사의 경우 활동성 폐결핵 환자에서 양성인 비율은 50~60%에 지나지 않는다⁵. 또한 객담 도말이나 배양 검사가 음성이라 하더라도 잠재적으로 전염성이 있거나 중증도가 높은 환자는 임상 소견, 방사선 검사 소견만으로 진단하여야 하는 경우도 많은데 이로써 진단된 결핵은 결핵이 아니거나 치료를 요하지 않는 비활동성 병변일 수 있으므로 신중을 기해야 한다. 따라서 객담 도말 검사나 배양 검사 외에 신속히 활동성 폐결핵을 진단할 수 있는 진단 도구의 개발이 결핵의 치료에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 최근에 등장한 Interferon-gamma release assay는 잠복 결핵의 진단에 투베르쿨린 피부 반응 검사를 대신할 수 있을 만한 중요한 검사 방법으로 주목 받고 있으며^{6,9} 활동성 결핵의 진단에도 이용될 가능성이 제시되고 있으나 아직 이에 대한 보고가 불충분하다^{7,9}. 최근 발표된 메타분석에서는 결핵 환자에서 투베르쿨린 피부 반응 검사의 경우에는 BCG 접종 여부에 따라 민감도나 특이도가 다양한 분포를 보이거나 QuantiFERON-TB GOLD의 경우에는 민감도 78%, 특이도 99%를 보여 투베르쿨린 피부 반응 검사보다 정확한 것으로 보고하였다¹⁰. 그러나 한국인을 대상으로 한 연구에서는 활동성 결핵의 진단에 있어 Interferon-gamma release assay의 민감도는 70~90%, 특이도는 50~85%로 다양한 분포를 나타내고 있어^{4,11}, 결핵의 발병률이 중등도인 우리 나라의 실정을 감안할 때 Interferon-gamma release assay 검사를 활동성 결핵을 진단하는 방법으로 사용하는 문제에 대해서는 여러 가지 의견이 있는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 활동성 결핵이 의심되는 환자를 대상으로 QuantiFERON-TB GOLD 검사를 시행하고 객담 도말 검사, 객담 배양 검사, 및 조직 검사 결과와 비교함으로써, 활동성 결핵 진단에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 2007년 1월부터 8월까지 강동성심병원에 입원한 환자 중 임상 양상과 흉부 방사선 검사에서 활동성 결핵이 의심되는 환자 52명을 대상으로 하였다. 활동성 결핵 환자군에는 임상적 증상이나 방사선학적 검사에서 결핵이 의심되는 환자로서 객담 도말 검사에서 양성이고, 핵산 증폭 검사가 양성인 환자, 객담 배양 검사에서 결핵균이 배양된 환자, 조직 검사에서 건락괴사가 동반된 육아 종성 병변이 있는 환자가 포함되었다⁵. 단, 결핵성 흉막염의 경우에는 상기 진단 기준을 만족시키지 못하여도 흉수 검사 결과 Adenosine deaminase가 40 IU/L 이상인 림프구우세 삼출액이면서 결핵약 투여 후에 방사선 소견이 호전되는 경우도 포함시켰다. 대조군에는 폐렴, 폐암, 심부전, 판막 질환, 간질성 폐렴 환자 등이 포함되었다.

2. 연구 방법

입원 당시, 임상 양상 및 흉부 방사선 검사에서 활동성 폐결핵이나 결핵성 흉막염이 의심되었던 환자를 대상으로 QuantiFERON-TB GOLD (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) 검사를 시행하고 객담에서 결핵균 도말 검사와 결핵균 배양 검사, 핵산 증폭 검사를 시행하였으며 결핵성 흉막염의 경우에는 흉수 검사 및 흉막 조직 검사를 시행하였다. 대상 환자의 혈액에서 백혈구, 혈색소, 간 효소 수치, 혈당, 크레아티닌, C 반응성 단백(C reactive protein, CRP), 적혈구 침강 계수를 측정하여 QuantiFERON-TB GOLD 검사 결과와 비교 분석하였다.

3. QuantiFERON-TB GOLD 검사 방법

QuantiFERON-TB GOLD 검사는 환자의 전혈을 채취하여 배양 용기에 각각 1 mL씩 분주하고 각 well에 결핵균 특이 항원(ESAT-6, CFP-10)과 양성(mitogen) 대조 항원, 음성(nil) 대조 항원을 첨가하여 20시간 동안 배양 후 상층액을 모아 Interferon-gamma를 ELISA 방법으로 측정하여 판독하였다.

QuantiFERON-TB GOLD 검사에서 특이 항원인 ESAT-6 > 0.35 IU/mL 또는 CFP10 > 0.35 IU/mL를 만족하는 경우를 양성으로 판정하였다. 단, 환자의 면역 상태를 나타내는 mitogen이 0.5 IU/mL 이하인 경우에는 중등도 반응으로 해석하였다⁶.

4. 자료의 분석

자료의 결과는 평균과 표준 편차로 표시하였고 QuantiFERON-TB GOLD 검사와 임상적으로 진단된 결핵과의 관계는 t-test를 이용하여 나타내었고 $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 간주하였다. 통계 분석은 SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 비교

본 연구는 임상적으로 활동성 결핵이 의심되는 환자 52명을 대상으로 하였고, 이 중 활동성 결핵으로 확진된 환자는 35명으로 폐결핵 환자 18명, 기관지 결핵 환자 2명, 속립성 결핵 환자 2명, 결핵성 늑막염 환자 11명, 결핵성 농흉 환자 2명이 포함되었다. 평균 연령은 45.17세였고 남자가 23명, 여자가 12명이었다. 이 중 8명의 환자가 당뇨병, 3명의 환자가 고혈압 치료를 받고 있었고 과거에 악성 종양으로 치료를 받은 환자는 2명(갑상선암 1명, 대장암 1명), 관상동맥질환 및 신부전으로 투석 치료중인 환자가 각각 1명씩이었으며, HIV 감염증이 있는 환자는 없었다. 객담 도말 검사가 양성인 환자는 14명, 배양 검사가 양성인 환자는 11명, 핵산 증폭 검사가 양성인 환자는 17명이었다. 객담 도말 검사와 배양 검사가 동시에 양성인 환자는 7명 있었고, 그 중에서 6명의 환자는 핵산 증폭 검사도 양성인 결과를 보였다. 결핵성 흉막염 환자 중 4명은 흉막 조직 검사에서 건락성 괴사를 동반한 육아종성 병변이 관찰되었다. 객담 배양 검사에서 비결핵 항산균이 나온 환자는 없었다. 활동성 결핵 환자 중 33명은 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide를 투여하였고, 1명은 약제부작용으로 pyrazinamide 대신 levofloxacin을 투여하였으며 1명은 다제 내성 결핵환자로 moxifloxacin, streptomycin, cycloserine, prothionamide, para-aminosalicylic acid를 투여하였다. 초치료 환자는 32명, 재치료 환자는 3명 있었고, 재치료 환자 중 1명은 다제 내성 결핵 환자였다.

대조군에는 폐렴 8명, 폐암 4명(연구 기간에 진단 받은 경우로 선암 3명, 소세포암 1명), 심부전으로 인한 폐부종 3명, 승모관 협착에 의한 객혈 환자 1명, 간질성 폐렴 환자가 2명 포함되었다. 이 환자군의 평균 연령은 51.9세, 남자가 9명, 여자가 8명이었다. 당뇨병 환자 4명, 고혈압 환자가 3명 있었다. 과거에 악성 종양으로 치료를 받은 환자는

1명(갑상선암 1명), 관상동맥질환 및 신부전으로 투석 치료중인 환자, HIV 감염증이 있는 환자는 없었다. 활동성 결핵 환자군과 대조군에서 연령, 성별, 과거력의 차이는 없었다.

2. QuantiFERON-TB GOLD 결과에 따른 환자군의 비교

52명의 환자 중 QuantiFERON-TB GOLD 검사 결과 양성인 경우는 30명, 음성인 경우는 22명으로 평균 연령은 각각 47.1 ± 21.2 세, 50.0 ± 19.4 세였고, 남녀 비율은 양성인 경우가 남자 18명, 여자 12명이고, 음성인 경우는 남자 14명, 여자 8명이었다. 중등도 반응을 보이는 환자는 없었다. 환자 중 2명이 1개월 내에 가족 내 활동성 결핵 환자와 접촉한 기왕력이 있었고, 그 중 1명은 QuantiFERON-TB GOLD 검사가 양성인 활동성 결핵 환자였고, 1명은 QuantiFERON-TB GOLD 검사 결과가 음성인 폐렴 환자였다. 활동성 결핵 환자 3명에서 투베르쿨린 검사를 시행하였고, 이들은 투베르쿨린 검사는 모두 음성으로, QuantiFERON-TB GOLD 검사는 모두 양성으로 나타났다. QuantiFERON-TB GOLD 검사가 양성인 환자군과 음성인 환자군의 특성 중 통계적으로 의미 있는 차이를 보이는 부분은 없었다(Table 1, 2). 대조군 17명 중 QuantiFERON-TB GOLD 검사 양성인 환자는 6명(35%), 음성인 환자는 11명(65%)이었고, 활동성 결핵 환자 35명 중 QuantiFERON-TB GOLD 검사 양성인 환자는 25명(71%), 음성인 환자는 10(29%)명이었다. 활동성 결핵 환자에서 활동성 결핵 환자군과 대조군 사이의 QuantiFERON-TB GOLD 검사 결과로 t-test를 시행한 결과, p-value는 0.01 이하로 의미 있는 수치를 보였으나 활동성 폐결핵 진단에 대한 QuantiFERON-TB GOLD 검사

Table 1. Demographic characteristics of 52 patients

	QuantiFERON TB gold (+) (n=30)	QuantiFERON TB gold (-) (n=22)	p-value
Age (year)	47.1±21.2	50.0±19.4	NS
M : F (ratio)	18 : 12	14 : 8	NS
Smoking	8 (26%)	11 (50%)	NS
Alcohol	9 (30%)	9 (41%)	NS
DM	9 (30%)	3 (13.5%)	NS
HTN	1 (3.3%)	3 (13.5%)	NS
Cancer	2 (6.6%)	1 (4.5%)	NS

M: male; F: female; DM: diabetes mellitus; HTN: hypertension; TB: tuberculosis; NS: not significant.

Table 2. Laboratory characteristics of 52 patients

	QuantiFERON TB gold (+)	QuantiFERON TB gold (-)	p-value
AST (U/L)	27.6±19.6	43.2±56.3	NS
ALT (U/L)	24.9±33.6	27±26	NS
CRP (mg/dL)	39.8±43.5	72.6±66.8	NS
Cr (mg/dL)	1.3±1.6	0.9±0.2	NS
Glucose (mg/dL)	119±71.3	112±57.1	NS
Albumin (g/dL)	3.4±0.6	3.4±0.5	NS
WBC (uL)	8,360±6,990	7,970±6,850	NS
Neutrophil (uL)	6,903±665	5,369±3,302	NS
Lymphocyte (uL)	3,920±835	1,427±98	NS
ESR (mm/hr)	59.6±44.7	44±29	NS

Cr: creatinine; NS: not significant.

Table 3. Demographic characteristics of patients with pulmonary tuberculosis

	QuantiFERON- TB gold (+) (n=17)	QuantiFERON- TB gold (-) (n=7)	p-value
Age (year)	47.4±20.9	52.7±15.3	NS
M : F (ratio)	10 : 7	6 : 1	NS
Smoking	7 (41%)	5 (71%)	NS
Alcohol	4 (23%)	2 (28%)	NS
Old TB	1 (5.8%)	1(14%)	NS
DM	5 (29%)	1 (14%)	NS
HTN	1 (5.8%)	1 (14%)	NS
Cancer	1 (5.8%)	0 (0%)	NS

M: male; F: female; DM: diabetes mellitus; HTN: hypertension; TB: tuberculosis; NS: not significant.

의 민감도는 71.4%, 특이도는 64.7%로 나타났다. 양성 예측치는 0.83, 음성 예측치는 0.5였다.

3. 폐결핵 환자의 특징

활동성 결핵 환자(35명) 중 폐결핵으로 진단된 환자군 (결핵성 흉막염 환자 11명 제외) 24명에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사 결과 양성인 환자는 17명으로 ESAT-6의 평균값은 1.4 IU/mL, CFP-10의 평균 값은 5.4 IU/mL였다. 이 환자들의 임상 증상이나 흉부 방사선 검사는 QuantiFERON-TB GOLD 결과 음성인 환자들과 큰 차이를 보이지 않았다(Table 3, 4). 다른 혈액 검사에서는 큰 차이를 보이지 않았으나 QuantiFERON-TB GOLD 검사 양성군에서 음성인 군보다 C 반응성 단백질이 낮게 측정되었는데(29.3±27.3 mg/L vs. 72.9±67.9 mg/L), 이는

Table 4. Chest X-ray characteristics of patients with pulmonary tuberculosis

	QuantiFERON TB gold (+)	QuantiFERON TB gold (-)	p-value
Minimal	4 (23%)	1 (14%)	NS
Moderate advanced	7 (42%)	3 (43%)	NS
Far advanced	6 (35%)	3 (43%)	NS

NS: not significant.

Table 5. Laboratory characteristics of patients with pulmonary tuberculosis

	QuantiFERON- TB gold (+)	QuantiFERON- TB gold (-)	p-value
WBC (uL)	8,472±2,799	9,828±4,731.1	NS
Neutrophil	6,716±3,886	7,135±3,991	NS
Lymphocyte	1,657±811.8	1,445±813.6	NS
ESR (mm/hr)	56.7±44.9	44.3±20	NS
CRP (mg/dL)	29.25±27.3	72.9±67.9	0.035
AST (U/L)	33.8±22.5	68.2±98.3	NS
ALT (U/L)	26.47±21.2	33±27	NS
Creatine (mg/dL)	1.14±0.8	0.87±0.2	NS
Glucose (mg/dL)	132.3±88.3	123.2±77.2	NS
Albumin (g/L)	3.4±0.5	3.4±0.6	NS

NS: not significant.

Table 6. Demographic characteristics of patients with tuberculous pleurisy

	QuantiFERON TB gold (+) (n=7)	QuantiFERON TB gold (-) (n=4)	p-value
Age (year)	43.5±26.5	27.7±5.9	NS
M : F (ratio)	3 : 4	3 : 1	NS
Smoking	1 (14%)	1 (25%)	NS
Alcohol	1 (14%)	1 (25%)	NS
DM	0	0	NS
HTN	1 (14%)	0	NS
Cancer	0	0	NS
Old TB	0	0	NS

M: male; F: female; DM: diabetes mellitus; HTN: hypertension; TB: tuberculosis; NS: not significant.

통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 5).

4. 결핵성 흉막염 환자의 특징

QuantiFERON-TB GOLD 결과 양성인 환자는 7명,

Table 7. Laboratory characteristics of tuberculosis pleurisy

	QuantiFERON TB gold (+)	QuantiFERON TB gold (-)	p-value
WBC (uL)	6,711±4,876	6,325±722.8	NS
CRP (mg/dL)	72.5±62.8	64.6±57.3	NS
AST (U/L)	24±16	13±2.9	NS
ALT (U/L)	19±12	17±6.3	NS
Creatine (mg/dL)	0.8±0.2	0.9±0.2	NS
Glucose (mg/dL)	101.1±46.5	86.7±3.1	NS
Albumin (g/L)	3.3±0.7	3.4±0.5	NS
ESAT-6 (IU/mL)	1.1±0.9	0.07	NS
CFP-10 (IU-mL)	1.0±1.3	0.1±0.05	NS
ADA	95.2±19.2	78.3±18.3	NS

ADA: adenosine deaminase; NS: not significant.

음성이 나온 환자는 4명으로 양성인 군의 ESAT-6의 평균 값은 1.12 IU/mL, CFP-10의 평균 값은 1.04 IU/mL였다. 두 군 간의 임상 증상이나 혈액검사결과 및 흉부 방사선 검사에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6, 7).

고 찰

객담 도말이나 배양 검사가 음성이라 하더라도 잠재적으로 전염성이 있거나 치명적인 환자는 주로 임상 소견, 방사선 검사 등을 통해 진단하고 치료를 시작해야 하지만 이들을 신속하게 활동성 결핵으로 진단하여 치료하기는 쉽지 않다. 이 연구에서는 결핵 유병률이 중등도인 우리나라에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 활동성 결핵 진단의 유용성 여부를 파악하고자 하였다.

2004년 12월 미국 FDA에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사가 잠복 결핵 감염을 진단하는데 유용한 검사로써 인정된 이래 활동성 결핵의 진단에 사용되는 경우에 QuantiFERON-TB GOLD 검사 결과의 유용성에 대해서는 서로 상반된 연구 결과들이 나왔다^{4,6,9,12-15}. 결핵의 유병률이 낮은 지역에서는 QuantiFERON-TB GOLD 검사가 활동성 결핵의 진단에 유용하지만 상대적으로 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 QuantiFERON-TB GOLD 검사가 유용하지 않다는 보고가 있었다^{4,11}. 2005년 3월 1일부터 2005년 12월 31일까지 미국 캘리포니아 샌프란시스코에서 242명의 결핵이 의심되는 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 민감도가 64%로 활동성 결핵을 진단하는 검사로서 유용성이 낮은 것으로 보고하였다⁹. 그러나 다른 연구에서는 민감도, 특이도

가 높은 검사로 활동성 결핵을 진단하거나 배제하는데 유용성이 있다는 보고를 한 바 있다^{8,10,16}. 이와 같은 차이는 두 지역의 활동성 결핵 환자 수, BCG 접종 환자 수를 포함한 결핵의 역학이 다르기 때문에 나타난 것일 수 있으며^{6,11,17,18} 인종에 따라 같은 결핵 환자라고 해도 Interferon-gamma의 유전자형에 따라 Interferon-gamma의 생성 능력의 차이가 있으므로 지역마다 서로 다른 결과를 가져올 수 있는 원인이 될 수 있다¹⁹⁻²².

본 연구에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 민감도는 76%로 일본의 89%보다는 낮게 나타났으나, 2004년의 국내 보고와는 비슷한 결과를 보였다^{3,14}. 본 연구에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 특이도는 68%로 QuantiFERON-TB GOLD 검사가 활동성 결핵의 진단에 단일 검사로 유용성이 크다고 볼 수는 없었다.

우리나라는 미국이나 유럽과는 달리 BCG 접종률이 높으며 중등도의 결핵 유병률을 보이고 있기 때문에 서구에서 발표된 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 유용성의 정도가 다를 것으로 사료된다^{6,11,17,18}.

국내에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 cut-off value를 현재 사용하고 있는 0.35 IU/mL에서 0.13 IU/mL로 전환했을 경우 민감도는 86.2%로 상승해서 국내 실정에 맞게 cut-off value를 조정할 경우 검사의 진단적 가치가 상승할 수 있음을 제시한 연구가 있다⁴. 그러나 본 연구에서는 양성의 기준을 0.13 IU/mL로 낮추었을 때 민감도가 72%로 cut-off value에 따른 차이는 없었다.

본 연구에서 흥미로운 결과로는 폐결핵 환자에서 C 반응성 단백값에 따라 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 결과가 달라졌다는 것이다. 이는 활동성 결핵 환자에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사가 양성인 경우, C 반응성 단백질의 평균이 29.3 mg/L, 음성인 경우 C 반응성 단백질의 평균이 72.9 mg/L로 차이를 보였으며, 통계적으로 의미 있는 상관 관계를 보였다($p < 0.05$). 그러나 백혈구나 적혈구 침강 계수와 같은 다른 염증 반응을 나타내는 지수들 사이에는 유의한 차이가 없는 것으로 미루어 보아 QuantiFERON-TB GOLD 검사 값과 이차적 감염이나 염증의 정도와는 관련이 없는 것으로 생각된다.

최근 한 연구에서 활동성 폐결핵 환자에서 질병의 활동성에 따라 Interferon-gamma 분비가 달라진다는 가설이 제시된 바 있다²³. 이 연구에서는 결핵의 중증도가 심할수록 Interferon-gamma 분비가 감소된다는 결론이 얻어졌고 이 연구를 바탕으로 한다면 본 연구에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사 결과가 음성인 활동성 폐결핵 환자의 경

우 양성인 환자보다 중증도가 심했을 가능성이 있다.

또 하나의 가설은 최근 한 연구에서 유전자의 phenotype에 따라 Interferon을 분비하는 정도의 차이가 있음이 증명되었는데²², 이를 바탕으로 추론해 본다면 이번 연구에 포함된 환자군에서도 이런 유전자의 phenotype의 차이가 있었을 가능성이 있고 Interferon-gamma를 덜 분비하는 환자군은 QuantiFERON-TB GOLD 검사가 음성인 나왔을 가능성이 있다는 것이다.

그러나 활동성 결핵 환자에서 C 반응성 단백질의 역할이 아직 명확하게 정립된 바는 없다. 향후 활동성 결핵 환자에서 C 반응성 단백질과 QuantiFERON-TB GOLD 검사와의 관계에 대해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 연구를 진행해야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 6개월 정도의 짧은 기간 안에 입원한 환자들만을 대상으로 하였으므로 연구 기간과 연구 대상 수가 충분하지 못했다. 둘째, 본 연구에서는 투베르쿨린 검사 대상 환자가 적어 활동성 결핵 환자에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사와 투베르쿨린 검사와의 관계를 비교, 분석하지 못했다.

향후 여러 기관에서 많은 지원자를 대상으로 QuantiFERON-TB GOLD 검사를 시행하여 우리나라 실정에 맞는 ESAT-6, CFP-10값을 확인하고 투베르쿨린 검사와 상관 관계를 파악해야만 국내의 활동성 결핵 환자들에 대한 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 유용성이 확인될 것이라고 생각된다. 또한 Interferon-gamma를 사용한 QuantiFERON-TB GOLD 검사는 환자 개인의 특성에 따라 그 반응이 다양한 것으로 되어 있고 질병의 활성도에 대한 모니터링은 확립되어 있지 않다. 따라서 결핵의 진단에서 Interferon-gamma를 이용한 측정법에 대한 추후 연구와 함께 민감도와 특이도가 높은 검사법이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: Interferon-gamma assay는 잠복 결핵의 진단에서 투베르쿨린 피부 반응 검사를 대신할 수 있는 검사 방법으로 주목 받고 있다. 그러나 활동성 결핵의 진단 시 Interferon-gamma assay의 유용성에 대해서는 많은 이견이 있다. 따라서 결핵 발병률이 중등도인 우리나라에서 Interferon-gamma assay의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법: 2007년 1월부터 2007년 8월까지 강동성심병원

호흡기내과에 내원한 환자 중 활동성 결핵이 의심되는 환자 52명을 대상으로 흉부 방사선 검사, 객담 도말 검사, 객담 배양 검사, PCR 검사, QuantiFERON-TB GOLD test를 시행하였다. 흉막 삼출액이 있는 환자의 경우 흉수 검사 및 흉막 조직 검사를 시행하였다.

결 과: 이번 연구에 포함된 52명의 환자 중 35명이 최종적으로 활동성 폐결핵으로 진단 되었고, 이 중 25명이 QuantiFERON-TB GOLD 검사 양성, 10명이 QuantiFERON-TB GOLD 검사 음성 소견을 보였다. 본 연구에서 QuantiFERON-TB GOLD 검사의 민감도는 71.4%, 특이도는 64.7%였고, 양성 예측도는 0.83, 음성 예측도는 0.50였다. QuantiFERON-TB GOLD 검사 양성인 군과 음성인 군에서 C 반응성 단백값을 제외하고 두 군간에 큰 차이는 보이지 않았다. C 반응성 단백값은 QuantiFERON-TB GOLD 검사 양성인 군에서 29.25 ± 27.30 mg/L, QuantiFERON-TB GOLD 검사 음성인 군에서 72.90 ± 67.98 mg/L로 QuantiFERON-TB GOLD 검사 음성인 군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$).

결 론: 본 연구에서는 QuantiFERON-TB GOLD 검사는 활동성 폐결핵 진단에 유용성이 크지 않은 것으로 나타났다. QuantiFERON-TB GOLD 검사 결과와 C 반응성 단백질값의 상관 관계는 추후 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:481-91.
2. Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA* 2005;293:2767-75.
3. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-6.
4. Korean Center for Disease Control and Prevention. Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea. Seoul: Korean Center for Disease Control and Prevention, Korean Institute for Tuberculosis; 2005.
5. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed

- by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
6. 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.
 7. Anderson BL, Welch RJ, Litwin CM. Assessment of three commercially available serologic assays for detection of antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* and identification of active tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:1644-9.
 8. Bartu V, Havelkova M, Kopecka E. QuantiFERON-TB Gold in the diagnosis of active tuberculosis. *J Int Med Res* 2008;36:434-7.
 9. 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.
 10. Goletti D, Stefania C, Butera O, Amicosante M, Ernst M, Sauzullo I, et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study. *PLoS ONE* 2008;3:e3417.
 11. Kang YA, Lee HW, Hwang SS, Um SW, Han SK, Shim YS, et al. Usefulness of whole-blood interferon-gamma assay and interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Chest* 2007;132:959-65.
 12. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, et al. Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis* 2002;34:1449-56.
 13. 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.
 14. Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Oka M. Clinical reevaluation of the QuantiFERON-TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1540-6.
 15. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:736-42.
 16. Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Fujita A, Sasaki Y, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect* 2008;56:348-53.
 17. Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis* 2007;44:74-7.
 18. 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.
 19. López-Maderuelo D, Amalich F, Serantes R, González A, Codoceo R, Madero R, et al. Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:970-5.
 20. Pravica V, Asderakis A, Perrey C, Hajeer A, Sinnott PJ, Hutchinson IV. In vitro production of IFN-gamma correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN-gamma gene. *Eur J Immunogenet* 1999;26:1-3.
 21. Oh JH, Yang CS, Noh YK, Kweon YM, Jung SS, Son JW, et al. Polymorphisms of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha genes are associated with newly diagnosed and recurrent pulmonary tuberculosis. *Respirology* 2007;12:594-8.
 22. Tso HW, Ip WK, Chong WP, Tam CM, Chiang AK, Lau YL. Association of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in Hong Kong Chinese. *Genes Immun* 2005;6:358-63.
 23. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, de Boer T, Adnan I, Maya A, Danusantoso H, et al. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infect Immun* 2007;75:820-9.