

소아청소년에서의 잠복결핵감염 진단을 위한 결핵 피부반응검사와 QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube 검사와의 결과 비교

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

최종원 · 김민성 · 김종현

Comparison of Results between Tuberculin Skin Test and QuantiFERON[®]-TB In-Tube Assay for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents

Jong-Won Choi, M.D., Min-Sung Kim, M.D., and Jong-Hyun Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea

Purpose: Recently, two tests are commercially available for the identification of latent tuberculosis infection (LTBI): tuberculin skin test (TST) and interferon- γ release assay (IGRA). Due to its false positiveness, TST tends to be preferred by IGRA until now. In our study, we simultaneously performed both TST and QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) and compared their results.

Methods: TST and QFT-GIT were done for the diagnosis of LTBI among children who visited pediatric out-patient clinic at St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea from February of 2007 to May of 2008. The study group was stratified into two groups in terms of whether there was intrafamilial contact or not.

Results: Out of total 35 children, 29 were tuberculosis (TB)-exposed cases and the remainders were diagnosed as clinical pulmonary TB. Among these 29 children, TST was positive 38.9% (7/18) for the intrafamilial and 45.5% (5/11) for the non-intrafamilial, and at the same time, the result for QFT-GIT was positive 5.6% (1/18) and 9.1% (1/11), respectively which implies that TST was more sensitive than QFT-GIT. Among 29 TB-exposed cases, 26 initially went through TST and QFT-GIT together on their first visit to out-patient clinic, and 15 continued the follow-up tests. Out of total 41 cases collected, the agreement (known as kappa value) was 0.063 which was relatively low. Including 6 cases with pulmonary TB who were all positive for TST and only 5 being positive for QFT-GIT, the final kappa value was 0.334.

Conclusion: In our study, the agreement for TST and QFT-GIT was low, and the majorities were almost the cases of positive TST. In current situation with lacking a gold standard test and limited data on children to adolescents, this result is quite alarming that the recent trend tends to replace TST by QFT-GIT when diagnosing LTBI. (Korean J Pediatr Infect Dis 2013;20:17-27)

Key Words: Latent tuberculosis infection, Tuberculin skin test, Interferon- γ releasing assay, QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay

서 론

*본 논문의 작성에 있어 최종원과 김민성은 동일한 역할을 하였음.

**본 연구에 사용된 QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube 검사 키트는 ㈜웅비메디텍으로부터 무료로 제공받았음.

접수 : 2012년 10월 20일, 수정 : 2012년 10월 24일

승인 : 2012년 10월 24일

책임저자 : 김종현, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 031)249-8212, Fax : 031)257-9111

E-mail : jh00mn@catholic.ac.kr

결핵은 전세계적으로 가장 높은 사망률 및 유병률을 보이는 감염질환 중 하나로 2010년 연간 결핵환자의 발생 수는 880만(128/10만)명, 사망자 수는 145만(21/10만)명에 이른다¹⁾. 우리나라는 경제 성장과 함께 위생

상태의 호전, BCG (Bacille Calmette-Guérin)의 도입, 수십 년간의 결핵 관리정책 실시로 과거에 비해 속립 결핵이나 결핵 뇌수막염과 같은 파종 결핵을 포함한 모든 형태의 결핵이 감소하였으나, 2010년의 연간 발생률과 사망률은 인구 10만명 당 각각 91.8명, 4.7명으로 경제개발협력기구(OECD) 가입국 중 가장 높은 결핵 발생률과 사망률을 보이는 국가이다²⁾.

이는 과거 결핵 관리정책이 결핵 환자의 조기 진단 및 치료에만 초점을 두었던 결과로 폐결핵 환자와의 접촉자 조사를 통한 미래의 감염원 역할을 하게 되는 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)의 적극적 진단 및 치료³⁾가 이루어지지 못했기 때문이다. 최근에서야 이에 대한 개념이 우리나라 결핵 관리정책에 포함되어 사업이 진행 중이다.

LTBI를 진단할 수 있는 방법은 먼 과거부터 사용되고 있는 결핵 피부반응검사(tuberculin skin test, TST)와 최근 사용되기 시작한 interferon- γ release assay (IGRA)로 상용화된 QuantiFERON[®]-TB (Cellestis Inc., Valencia, CA)와 T-SPOT[®].TB (Oxford Immunotec Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK)가 있다. TST는 오랜 기간 사용했기에 축적된 임상자료가 많아 질병으로 진행되는 위험도를 예측하는데 있어 근거가 충분하나, BCG 접종이나 비결핵 마이코박테리움(non-tuberculous *Mycobacterium*, NTM) 감염으로 인한 위양성 문제 때문에 논란이 있어 왔다. 이러한 TST의 한계를 극복하기 위해 결핵균의 특이항원인 ESAT-6 (early secreted antigenic target 6), CFP-10 (culture filtrate protein 10) 등을 자극항원으로 사용하여 interferon- γ 분비능력을 확인하는 IGRA가 개발되었고^{4, 5)}, 국가에 따라서는 TST 대신 IGRA의 대체 사용도 이루어지고 있는 상황이다⁶⁾.

그러나 TST에 대한 최근의 메타분석에 의하면 TST는 LTBI 진단에 있어 그 동안 인지되고 있었던 것보다는 가치가 높는데, BCG 백신을 생후 12개월 이전에 접종하고 TST의 양성 기준을 10 mm 이상으로 정했을 때의 위양성률은 단지 6.3%이며, 백신 접종 후 10년 이상이 경

과되면 위양성률은 1%에 불과하고, NTM 감염 시에도 단지 2%의 위양성률만을 나타내었다⁷⁾. 아울러 IGRA의 경우 결핵 뇌수막염 등 파종 결핵의 위험이 높은 어린 연령에서는 검사의 민감도가 낮아 IGRA 단독으로는 실제로 LTBI가 있는 소아에서의 진단이 되지 않아 치료를 못하는 예도 있기 때문에 최근 5세 미만 연령에서의 사용에 대해 주의 및 제한을 두고 있으며^{8, 9)}, TST와 IGRA간 결과의 정확도를 비교하기 위한 표준 검사법이 없고, 소아 청소년을 대상으로 하는 자료가 충분치 않은 상황에서 소아청소년에서의 LTBI를 진단함에 있어 IGRA에 의한 결과만을 신뢰하여 TST 대신 IGRA로 대체하려는 최근 경향에 대해 여러 결핵 전문가들은 우려하고 있다¹⁰⁻¹³⁾.

이에 연구자들은 성인 폐결핵 환자와 접촉력이 있는 소아청소년을 대상으로 LTBI 여부를 확인함에 있어 TST와 IGRA 중 현재 가장 널리 사용되고 있는 QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 검사를 동시에 시행하여 두 검사 결과의 일치율을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2007년 2월부터 2008년 5월까지 총 16개월간 폐결핵으로 진단되었거나, 성인 폐결핵 환자와 접촉하여 LTBI 여부를 확인하기 위해 가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과 외래를 방문한 소아청소년을 대상으로 연구를 진행하였다.

연구대상은 접촉자 조사에서 감염원이 같은 집에 거주하는 경우를 동거 접촉(intrafamilial contact), 아닌 경우를 비동거 접촉(non-intrafamilial contact)으로 구분하였다. 또한 외래에 방문한 환자 중 만성 기침 등 폐결핵에 합당한 증상을 보이고, 가슴 X선과 전산화단층촬영 사진에서 폐결핵이 강력히 의심되거나, 가래나 기관지 폐포 세척술에서 얻은 검체에서 항산균 도말검사, 결핵균 중합효소연쇄반응, 또는 결핵균 배양검사에서 양성인 경우는 임상적 폐결핵으로 정의하였다.

2. 방법

접촉자 조사를 위한 방문 시 문진과 의무기록을 통해 감염원의 폐결핵 양상(형태, 공동 유무, 항산균 도말검사, 결핵균 배양검사 등), 감염원과의 관계, 동거 여부 및 접촉자의 BCG 접종 여부 등에 대해 조사하였다. 이후 접촉자 조사를 위해 단순 가슴 X선 사진, 온혈구계산, 적혈구침강속도 등의 혈액검사와 TST 및 QFT-GIT 검사를 시행하였다. 조사대상 중 임상적 결핵 환자로 진단된 경우에 대해서도 동일한 문진과 검사를 하였다. 모든 연구과정은 가톨릭중앙의료원 임상윤리위원회의 허가 후에 이루어졌다(VCMC07BR003).

1) 결핵 피부반응검사

TST는 숙련된 1명의 간호사가 Tuberculin PPD RT 23 SSI 2 TU (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) 0.1 mL를 왼쪽 아래 팔 바닥 부위(volar aspect of forearm)에 피내 주사하고 48-72시간 후에 1명의 소아과 전문의에 의해 볼펜법¹⁴⁾으로 경결의 지름을 mm 단위로 측정하였다. 경결의 최대 가로 지름이 10 mm 이상인 경우를 양성, 10 mm 미만인 경우를 음성으로 판정하였다.

2) QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube 검사

QFT-GIT 검사는 제조사의 지침대로 시행하였다¹⁵⁾. 간략하게 서술하면 피험자의 전혈 3 mL를 채취하여 음성(Nil) 대조(생리식염수), 결핵균 특이항원(ESAT-6, CFP-10, TB7.7 펩티드 항원), 유사분열촉진제(mitogen)(식물적혈구응집소 [phytohemagglutinin])가 각각 포함된 3개의 헤파린 시험관에 1 mL씩 넣고, 16-24시간 동안 37°C에서 배양 후 생성되는 interferon- γ 의 양을 효소결합면역흡착측정법(ELISA)으로 측정하였다. 양성 대조인 유사분열촉진제와 음성 대조의 interferon- γ 의 결과값 차이가 적어도 0.5 IU/mL 이상이면, 결핵균 특이항원을 자극하여 얻은 interferon- γ 결과값에서 음성 대조의 값을 뺀 값이 0.35 IU/mL 이상이면 이 값이 음성 대조의 25% 이상이면 양성 결과로 간주하였다. 만약 음성 대조의 결과값이 8.0 IU/mL를 초과하거나, 양성 대

조와 음성 대조 결과값의 차이가 0.5 IU/mL 미만이라면 판정보류(indeterminate)로 판독하였다.

3) 접촉자에 대한 반복검사 및 LTBI의 치료

반복검사의 시행 여부는 첫 TST 결과로 정하였는데, 양성인 경우는 반복검사를 시행하지 않고 LTBI에 대한 치료를 하였다. 치료는 순응도를 높이기 위해 이소니아지드 9개월 요법과 안전성 및 효과 면에서 동일하다고 알려진¹⁶⁾ 이소니아지드(10 mg/kg/일)와 리팜핀(10 mg/kg/일) 3개월 병용요법으로 시행하였다. 첫 TST 결과가 음성인 경우는 성인 폐결핵 환자와의 마지막 접촉이 12주를 경과하지 않았을 때에는 결핵균에 대한 TST의 자연 과민반응이 완성되지 않았을 수도 있기에 파종 결핵의 고위험군인 5세 미만 연령에서는 마지막 접촉 12주째까지 이소니아지드(10 mg/kg/일)를 투여하고 TST와 QFT-GIT 검사를 반복하였다. 이후 검사 결과가 음성이면 이소니아지드 투여를 중단하고, 양성이면 이소니아지드와 리팜핀 3개월 병용요법으로 LTBI를 치료하였다.

4) 임상적 결핵 환자의 치료

임상적 결핵으로 진단된 경우는 첫 2개월은 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드 4제를, 이어 4개월은 이소니아지드, 리팜핀 2제로 치료하였다.

5) 통계 분석

모든 통계 분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였다. 자료의 결과는 평균과 표준편차로 표시하였고, 교차분석, Cohen's Kappa (K)를 이용하여 TST와 QFT-GIT 검사의 일치도(agreement)를 구하였다.

결 과

1. 연구대상의 특징

연구대상은 총 35명으로 성인 폐결핵 환자와의 노출 후 접촉자 조사가 이루어진 경우가 29명, 폐결핵으로 진단된 경우가 6명이었다. 접촉자 조사에서 감염원이 한 집에 동거하는 경우가 18명(62.1%), 동거하지 않는 경우

가 11명(37.9%)이었다. 중앙(median) 연령은 동거 접촉군이 3.1세, 비동거 접촉군이 7.4세, 폐결핵 환자군이 14.4세로 세 군간에 차이가 있었고($P<0.001$), 성별은 차이가 없었다. BCG 접종은 접종력이 없는 폐결핵 환자 1명을 제외하고 모두가 생후 4주 이내에 접종 받았다.

온혈구계산검사서 총 백혈구 숫자와 분엽핵 중성구 비율은 세 군간 차이가 없었으나, 림프구 비율은 접촉자 조사군 보다 폐결핵 환자군에서 더 낮았으며($P=0.05$), 적혈구 침강속도는 동거 접촉군 14.3 mm/시간, 비동거 접촉군 7.6 mm/시간, 폐결핵 환자군 33.6 mm/시간으로 폐결핵 환자군에서 가장 높았다($P=0.004$) (Table 1).

2. 성인 폐결핵 환자와의 노출 후 접촉자 조사

접촉자 조사가 이루어진 29명과 감염원과의 관계는 동거 접촉군은 감염원이 모두 부모이었고, 비동거 접촉군에서는 조부모가 가장 많았다. 감염원의 폐결핵 형태는 동거 접촉군은 공동 동반 폐결핵, 단순 폐결핵이 각각 10명(55.6%), 8명(44.4%)이었고, 비동거 접촉군은 단순 폐결핵, 기관지 내 결핵, 알 수 없었던 경우가 각각 4명(36.4%), 4명(36.4%), 3명(27.2%)이었다. 감염원의 항산균 도말 상태는 동거 접촉군에서 양성, 음성인 경우

가 각각 1명(5.6%), 13명(72.2%)이고, 비동거 접촉군에서는 양성, 음성인 경우가 각각 7명(63.6%), 0명이었으며, 알 수 없었던 경우가 각 군 모두 4명씩이었다. 감염원의 진단이 이루어진 곳은 동거 접촉군이 본원 14명(77.8%), 타병원 4명(22.2%)이었고, 비동거 접촉군은 각각 4명(36.4%), 7명(63.6%)으로 비동거 접촉군에서 타병원 비율이 높았다(Table 2).

접촉자 조사에서 LTBI 여부를 판단하기 위해 실시한 1회 혹은 2회에 걸친 TST와 QFT-GIT 검사의 최종적 결과는 TST기준으로 LTBI가 진단된 경우는 동거 접촉군에서 38.9% (7/18), 비동거 접촉군에서 45.5% (5/11)이었고, QFT-GIT 검사 기준으로 진단된 경우는 각각 5.6%(1/11), 9.1%(1/11)로 두 검사간 큰 차이가 있었다(Table 1). 임상적 결핵이 진단된 경우는 두 군 모두에서 없었다.

3. LTBI 확인을 위해 TST와 QFT-GIT 검사를 반복했던 연구대상

첫 번째 방문 시의 TST 결과가 음성이었으나 감염원과의 최종 접촉이 12주 이상 경과되지 않아 반복검사가 필요했던 경우는 15례로 동거 접촉군이 13례, 비동거 접

Table 1. Demographic Features and Results of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON®-Gold In-Tube Assay in Study Groups

Characteristics	Intrafamilial contact (n=18)	Non-intrafamilial contact (n=11)	Clinical TB (n=6)	P value
Median age (range) (years)	3.1 (3-10.3)	7.4 (1.8-11.6)	14.4 (10.9-18.2)	0.000
Sex (male:female)	1:1	1.75:1	1:1	0.754
Total WBC count (/mm ³)	7,932±2,412	8,741±1,474	7,388±1,830	0.427
Segmented neutrophil (%)	39.5±13.7	42.7±10.4	54.0±13.6	0.098
Lymphocyte (%)	49.5±13.7	48.6±10.4	33.8±11.3	0.050
Platelet (×1,000/mm ³)	309±60	301±56	326±73	0.903
ESR (mm/hr)	14.3±14.1	7.6±4.7	33.6±20.8	0.004
Tuberculin skin test				
Positive (%)	7 (38.9)	5 (45.5)	6 (100)	0.049
Negative (%)	11 (61.1)	6 (54.5)	0	
QuantiFERON-Gold In-Tube				
Positive (%)	1 (5.6)	1 (9.1)	5 (83.3)	0.000
Negative (%)	17 (94.4)	10 (90.9)	1 (16.7)	

Data are expressed as number or mean±SD (standard deviation)
Abbreviations : ESR, erythrocyte sedimentation rate; TB, tuberculosis; WBC, white blood cell

촉군이 2례이었다. 이 중 타병원에서 TST를 실시하고 방문했던 3례는 1차 방문 시 QFT-GIT 검사는 시행하지 못하였고 2차 방문 시에만 두 검사를 모두 시행하였다. 이들을 제외한 12례에서는 두 검사를 1, 2차 방문 시에 모두 시행하였고, 추적검사는 첫 검사 후 9-16 (11.5±1.8) 주 사이에 이루어졌다.

1차 QFT-GIT 검사 결과가 모두 음성이었던 12례를 포함하여 2차 TST를 실시한 15례 중 양성된 경우는 3례 (20%)로, 이들 모두는 2차 QFT-GIT 검사 결과가 음성이었다. 또한 9주 간격으로 실시한 1, 2차 TST에서 모두 경결이 0 mm이었던 4세 소아에서 2차 QFT-GIT 검사 결과가 양성으로 전환되었다.

TST 결과가 음성이면서 QFT-GIT 1차 검사에서 판정불가로 나타났던 1례에서는 2차 검사에서 모두 음성 결과로 확인되었다(Table 3).

4. 임상적 폐결핵으로 진단된 경우

임상양상 및 검사를 통해 폐결핵으로 진단된 경우는 모두 6명이었다. 이 중 2명은 각각 어머니와 삼촌이 감염원

으로 추정되었으며, 나머지 4명은 폐결핵 환자와의 접촉력이 없었다.

첫 방문 시 6명 모두 TST 결과는 양성이었으며, QFT-GIT 검사 결과는 이 중 5명만이 양성이었다(Table 1).

5. TST와 QFT-GIT 검사 결과간의 일치도

LTBI 진단을 위한 TST와 QFT-GIT 검사 결과의 일치도를 평가하기 위해 접촉자 조사 시 두 검사를 모두 시행한 1차 검사 26건과 2차 추적검사의 15건을 합하여 총 41건의 결과를 폐결핵 환자 6건의 결과와 비교하였다 (Table 4). 접촉자 조사 41건 중 TST 양성 12건 중 QFT-GIT 검사가 동시에 양성되었던 경우는 단 1건이었고, TST 음성이었지만 QFT-GIT 검사가 양성되었던 경우도 1건으로 두 검사의 일치율(kappa 값)은 0.063으로 매우 낮았다. 또한 TST 결과가 15 mm 이상이었던 8건에서도 QFT-GIT 검사 결과가 양성되었던 경우는 1건(12.5%)에 불과하였다.

접촉자 조사 41건을 5세 미만과 이상으로 연령에 따른 일치율을 비교하였을 때 5세 미만에서의 일치율은 -0.098,

Table 2. Demographic Features of Index Cases in Tuberculosis Exposed Groups

Characteristics	Intrafamilial contact (n=18)	Non-intrafamilial contact (n=11)
Relationship (%)		
Mother	15 (83.3)	
Father	3 (16.7)	
Grand parents		6 (54.5)
Others		5 (45.5)
Types of pulmonary TB (%)		
Simple	8 (44.4)	4 (36.4)
With cavity	10 (55.6)	0
Endobronchial	0	4 (36.4)
Unknown	0	3 (27.2)
Status of AFB smear (%)		
Positive	1 (5.6)	7 (63.6)
Negative	13 (72.2)	0
Unknown	4 (22.2)	4 (36.4)
Diagnosed place of index cases (%)		
Study hospital	14 (77.8)	4 (36.4)
Other hospital	4 (22.2)	7 (63.6)

Others: father in law (n=2), uncle (n=1), father's friend (n=2)
Abbreviations : AFB, acid fast bacilli; TB, tuberculosis

5세 이상에서는 0.348로 5세 이상에서의 일치율이 더 높았다(Table 5).

반면에 폐결핵 환자는 모두 5세 이상으로 TST 결과가 모두 양성이었다, 12 mm인 1건을 제외하고 모두 15 mm 이상이었다. 이들 중 TST 12 mm인 경우를 제외하고 5건이 QFT-GIT 검사 양성으로 두 검사의 일치율은 0.833이었다(Table 4).

6. TST 크기와 QFT-GIT 검사의 “TB antigen-Nil” 값의 관련성

임상적 결핵의 진단 및 접촉자 조사에서 동시에 실시한 TST 경결 크기와 QFT-GIT 검사에서의 결핵균 특이항원 자극 후 interferon- γ 값에서 음성 대조의 interferon- γ 값을 뺀 수치(TB antigen-Nil 값)의 관련성을 계산하

Table 3. The Status of Results for Repeated Tuberculin Skin Test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tubes in Study Groups

	Sex	Age	TST (mm)		QFT		Interval*
			1 st	2 nd	1 st	2 nd	
Intrafamilial contact (n=13)							
	M	18 m	7	0	-	-	10 wk
	F	22 m	0	0	-	-	12 wk
	M	24 m	0	6	ND	-	11 wk
	M	25 m	0	0	-	-	11 wk
	F	30 m	0	23	ND	-	12 wk
	M	32 m	7	5	-	-	13 wk
	F	4 yr	0	0	-	+	9 wk
	F	5 yr	0	0	-	-	13 wk
	M	6 yr	6	17	ND	-	15 wk
	M	7 yr	0	0	ID	-	12 wk
	M	8 yr	0	0	-	-	13 wk
	M	8 yr	0	0	-	-	15 wk
	F	8 yr	0	0	-	-	11 wk
	M	10 yr	0	0	-	-	16 wk
Non-intrafamilial contact (n=2)							
	F	21 m	7	11	-	-	13 wk
	F	9 yr	0	0	-	-	11 wk

*Interval between 1st and 2nd tests

Abbreviations : F, female; ID, indeterminate; M, male; m, months; ND, not determined; QFT, QuantiFERON®-TB Gold In-Tube; TST, tuberculin skin test; yr, years; +, positive; -, negative

Table 4. Agreement for the Results of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Assay in Study Groups

	TST pos (n=18)			TST neg (n=29)			Kappa (P value)
	QFT pos	QFT neg	QFT ID	QFT pos	QFT neg	QFT ID	
Total TB exposed (n=41)	1 (8%)	11 (92%)	0	1 (3%)	27 (94%)	1 (3%)	0.063 (0.527)
Intrafamilial contact (n=28)	0	7 (100%)	0	1 (5%)	19 (90%)	1 (5%)	-0.069 (0.547)
Non-intrafamilial contact (n=13)	1 (20%)	4 (80%)	0	0	8 (100%)	0	0.235 (0.188)
Clinical TB (n=6)	5 (83%)	1 (17%)	0	0	0	0	0.833*

*Calculated Kappa, overall agreement

Abbreviations : ID, indeterminate; neg, negative; pos, positive; QFT, QuantiFERON®-TB Gold In-Tube; TB, tuberculosis; TST, tuberculin skin test

Table 5. Agreement for the Results of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Assay in TB Exposed Cases Classified with Age

	TST pos (n=12)			TST neg (n=29)			Kappa (P value)
	QFT pos	QFT neg	QFT ID	QFT pos	QFT neg	QFT ID	
Total TB exposed (n=41)	1 (8%)	11 (92%)	0	1 (3%)	27 (93%)	1 (3%)	0.063 (0.527)
<5yrs (n=20)	0	8 (100%)	0	1 (8%)	11 (92%)	0	-0.098 (0.402)
≥5yrs (n=21)	1 (25%)	3 (75%)	0	0	16 (94%)	1 (6%)	0.348 (0.040)

Abbreviations : ID, indeterminate; neg, negative; pos, positive; QFT, QuantiFERON®-TB Gold In-Tube; TB, tuberculosis; TST, tuberculin skin test

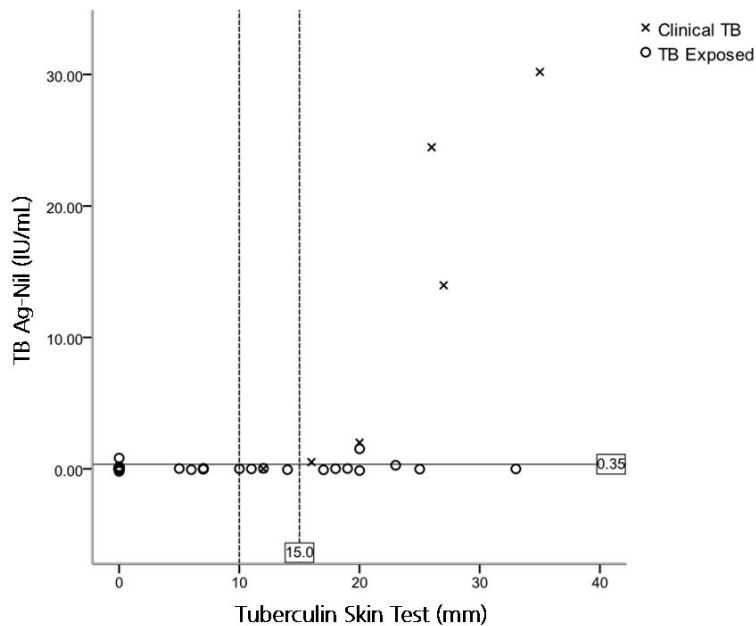


Fig. 1. Relationship between the size of tuberculin skin test and the value of “TB antigen-Nil” in QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay.

면 접촉자 조사만의 41건에서는 $r=0.170$ ($P=0.288$)으로 관련성이 없었으며, 임상적 결핵을 포함한 47건에서는 $r=0.546$ ($P=0.01$)으로 양의 상관 관계가 있었다(Fig. 1).

고 찰

소아청소년, 특히 어린 연령일수록 LTBI에 대한 진단과 치료가 중요한 것은 결핵균의 초감염 시기가 어릴수록 질병으로 발전될 위험이 높고, 면역 체계의 미성숙으로 결핵 뇌수막염과 같은 파종 결핵의 발생 가능성이 높기 때문이다. 만약 결핵균 감염이 영아기에 생기면 이 중 10-

20%는 파종 결핵, 30-40%는 폐결핵으로 진행하게 된다¹⁷⁾. 또한 한 국가의 결핵관리를 위해서 후일 감염원으로서 역할을 하는 폐결핵으로의 진행을 근본적으로 차단할 수 있는 LTBI에 대한 진단 및 치료는 필수적이다³⁾.

결핵균의 전파는 공기를 통해 이루어지므로 감염력이 매우 높는데, 감염 가능성은 감염력과 함께 감염원과의 접촉 기간 및 접촉 정도에 따라 결정된다. 감염원이 항산균 도말검사 양성이면서 동거인일 때 가장 높아서, 감염원이 동거인이면서 도말검사 양성이면 60-80%에서, 음성이라도 30-40%에서 감염이 이루어진다¹⁸⁾. 위의 수치는 TST에 의해 진단된 것으로 본 연구에서 TST 양성률이 동거군 38.9%, 비동거군 45.5%로 비동거군에서

더 높았다. 동거군의 경우 우연하게도 감염원의 항산균 도말검사 결과가 인지된 14명 중 1명만 양성으로 대부분 음성이었기에 참고 수치인 30-40%¹⁸⁾와 거의 일치하였으나, 비동거군의 경우는 7명 모두에서 항산균 도말검사가 양성하였고, 감염원의 높은 비율이 감염력이 가장 높다고 알려진 기관지 내 결핵이며, 또한 조부모로서 비록 동거는 하지 않지만 손자들을 부모 대신 돌보는 시간이 많아 접촉하였던 시간이 길었기 때문에 동거군보다 오히려 더 높은 양성률이 나타났다고 추측할 수 있었다. 반면에 QFT-GIT 검사 결과를 기준으로 하면 LTBI 진단은 동거군과 비동거군의 5.6%와 9.1%에서만 이루어져 TST를 기준으로 할 때와 큰 차이가 있었다.

LTBI는 거의 증상이 없고, 단순 X선 검사에서도 이상이 없으며, 오로지 TST나 IGRA 결과가 양성인 경우로 정의하는데 LTBI를 확인하기 위한 검사는 폐결핵 환자와의 접촉력이 있거나, 결핵의 고위험군에 국한해서 이루어져야 한다³⁾. TST는 오랜 과거부터 사용되었기에 축적된 임상자료가 많고, 질병으로 진행되는 위험을 예측할 수 있는 근거로 사용할 수 있으며, 체내 검사이기에 검사자와 검사 환경에 의한 검사 오류의 가능성이 적으며, 저렴한 비용이 장점이나 2회 방문의 번거로움, 재검사 시의 증폭효과, 체내 검사로서의 이상반응 문제, 특히 BCG 접종이나 NTM 감염에 의한 위양성 결과를 초래할 수 있는 단점이 있다. 반면에 IGRA는 TST의 위양성 문제를 극복하기 위해 결핵균의 특이항원에 대한 세포면역반응을 측정하는 검사로 개발되었으므로 이론적으로 위양성의 가능성이 거의 없고, 1회 방문이면 검사가 가능하고, 재검사 시의 증폭효과가 없으며, 체외 검사이기에 이상반응의 우려가 없는 장점이 있으나 고가이고, 기구가 구비된 검사실이 필요하며, 림프구의 생명력을 유지하기 위해 검체 취급에 주의를 기울여야 하고, 축적된 임상자료가 특히 소아에서 더 부족한 단점이 있다^{4, 5, 13)}.

이와 같이 두 검사는 서로 상반되는 장단점을 가지고 있다. 그러나 더욱 큰 문제는 두 검사를 동시에 시행했을 때 어떤 검사의 결과가 더 정확한지 확인할 수 있는 상위 단계의 표준검사가 없으며, 두 검사 결과의 일치율이 낮

다는 점이다^{4, 5)}. 그럼에도 불구하고 최근의 상황은 TST의 위양성 문제가 오랜 과거부터 부각되었기에 이론적으로 TST의 위양성 문제를 해결한 IGRA가 더욱 우월한 검사로 인정되어 그 사용이 확대되고 있으며, 또한 TST를 대신하는 정책까지 입안되고 있다⁶⁾.

여러 연구 결과^{4, 5, 12, 13)}에 의하면 TST와 IGRA 검사간의 동일한 결과를 보이는 일치율은 0.17에서 0.86까지 매우 다양하다. 일반적으로 BCG 접종자에서 더 낮지만, BCG 미접종자에서도 TST 양성인 경우의 약 반 수에서는 IGRA 결과가 음성으로 두 검사간 큰 차이가 있다. 최근의 한 연구¹⁹⁾에 의하면 204명의 소아를 대상으로 TST 결과가 10 mm 이상인 99명의 81%에서 QFT-GIT 검사가 음성이었다. 본 연구에서도 접촉자 조사를 위해 두 가지 검사를 동시에 실시한 41건 중 TST 음성이었던 29건에서는 오직 1건만이 QFT-GIT 검사 결과가 양성으로 나타나 높은 일치율을 보여주었던 것에 반해, TST 양성이었던 12건에서는 QFT-GIT 검사 결과가 양성이었던 경우가 단 1건에 불과하여 매우 낮은 일치율을 보여주었다. 더욱이 TST에 대한 BCG接种의 영향을 감안하더라도 TST의 경결이 15 mm 이상인 경우는 위양성일 가능성이 거의 없다는 것이 정설인데⁷⁾, 본 연구에서 TST 결과가 15 mm 이상이었던 8건 중 QFT-GIT 검사 결과가 양성이었던 경우는 단 1건에 불과하여 QFT-GIT 검사의 민감도에 문제가 있다는 다른 연구²⁰⁾와 유사한 결과를 얻었다.

한편, 가장 최근에는 IGRA가 TST에 비해 민감도가 낮고, 판정보류 등의 결과 해석이 연령이나 면역상태에 따라 큰 영향을 받으며, 재검사 시 결과의 불일치 등의 문제가 있기 때문에 5세 미만 연령에서의 IGRA 사용에 대해 유보하는 입장이다^{8, 9, 21)}. 또한 임상적 관점에서 소아의 LTBI 진단을 할 때 IGRA만을 사용하는 것은 문제가 있고, 특히 파종 결핵의 위험이 있는 어린 연령에서 IGRA 결과가 음성이더라도 LTBI 여부를 배제할 수 없다고 하는 IGRA 사용에 대해 우려하는 의견이 많아지고 있다^{12, 13, 21)}. 본 연구의 접촉자 조사 41건에 대해 5세를 기준으로 나누어 분석해 보면 5세 미만 연령에서의 일치율은

-0.098인데 반해, 5세 이상에서는 0.348로 5세 미만에서는 두 검사간 일치가 전혀 없었던 것으로 나타나 5세 미만 연령에서의 QFT-GIT 검사는 그 유용성이 거의 없는 결과를 보였다.

활동 결핵에 대한 QFT-GIT 검사의 민감도는 여러 연구^{4, 12, 13)}에 의하면 LTBI에 대한 민감도가 TST에 비해 많이 떨어지는 것에 비해 거의 동일하거나 오히려 높다고 알려져 있다. 본 연구에서도 숫자는 비록 적지만 6명의 폐결핵 환자 중 TST는 모두 양성하였고, QFT-GIT 검사도 5명에서 양성으로 83%의 민감도를 나타내어 활동 결핵을 진단하는데 있어 유용한 검사로 여겨지는 결과를 얻었다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있는데, 15개월이라는 짧은 연구기간 때문에 연구 대상군의 수가 충분하지 못하였으며, 대조군 역할인 임상적 폐결핵 환자의 수 또한 충분하지 못했던 점이다. 그러나, 최근 소아에서 LTBI 진단을 함에 있어 IGRA의 사용이 증가되고 더욱이 TST를 대체하려는 상황에서 TST와 QFT-GIT 검사 결과를 소아 연령층에서 직접 비교함으로써 QFT-GIT 검사의 민감도 면에서 문제가 있을 수 있음을 제시하였고, 또한 IGRA와 관련된 소아 대상의 많지 않은 국내 자료²²⁻²⁹⁾를 추가 하였다는데 연구의 의의를 둘 수 있겠다. 아울러, 국내 소아청소년을 대상으로 LTBI 진단에 있어 TST와 IGRA의 타당성을 비교하는 전향적 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

QFT-GIT 검사는 LTBI의 진단에 있어 BCG에 대한 TST의 위양성 문제를 극복한 최근 검사법이다. 그러나 본 연구의 결과에 의하면 TST에 비해 양성률이 매우 낮았는데, 이는 특히 어린 소아에서의 민감도 측면에서 개선이 필요하다고 주장하는 결핵 전문가들의 의견을 뒷받침해주고 있다.

따라서 우리나라처럼 결핵 발병률이 높은 국가에서는 LTBI 진단 시 결핵 뇌수막염 등 파종 결핵의 위험이 있

는 5세 미만 연령에서의 IGRA 단독 사용은 바람직하지 않으며, 오히려 TST와 함께 사용하여 두 검사 중 어느 하나라도 양성인 경우 LTBI로 진단, 치료하는 것이 결핵 관리 차원에서 바람직한 방향이라 생각된다.

요 약

목 적 : 잠복결핵감염(LTBI)을 진단하는 방법은 결핵 피부반응검사(TST)와 interferon- γ releasing assay (IGRA)이다. 그런데 TST의 위양성 문제 때문에 TST 대신 IGRA로 대체하려는 경향이 있다. 이에 결핵 접촉자 조사를 시행함에 있어 TST와 QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 검사를 동시에 시행하여 결과를 비교하였다.

방 법 : 2007년 2월부터 2008년 5월까지 가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과 외래에 LTBI 여부의 확인을 위해 방문한 소아를 대상으로 TST와 QFT-GIT 검사를 동시에 시행하였다. 연구대상은 감염원이 같은 집에 거주하는 경우를 동거 접촉, 아닌 경우를 비동거 접촉으로 구분하였다.

결 과 : 연구대상은 총 35명으로 폐결핵 노출 후 접촉자 조사 대상이 29명, 폐결핵으로 진단된 경우가 6명이었다. 접촉자 조사 대상에서 동거 접촉군은 18명(62.1%), 비동거 접촉군이 11명(37.9%)이었다. 최종 접촉자 조사 결과로 TST 양성은 동거 접촉군 38.9% (7/18), 비동거 접촉군 45.5% (5/11)이었고, QFT-GIT 검사 양성률은 각각 5.6% (1/18), 9.1%(1/11)로 TST의 양성률이 더 높았다. 접촉자 조사에서 두 검사를 모두 시행한 경우는 1차 검사의 26건과 2차 추적검사의 15건을 합하여 총 41건으로 두 검사의 일치율(kappa값)은 0.063으로 매우 낮았다. 6명의 폐결핵 환자에서 TST는 모두 양성, QFT-GIT 검사는 5명이 양성으로, 이들까지를 포함했을 때의 일치율은 0.334이었다.

결 론 : 본 연구에서 TST와 QFT-GIT 검사 결과의 일치율은 낮았는데, 대부분이 TST 양성인 경우이었다. 두 검사 결과 중 어떤 것이 정확한 것인지 판단할 수 있는

표준 검사법이 없고, 소아청소년에 대한 자료가 충분치 않은 상황에서 민감도가 낮은 IGRA에 의한 결과만을 신뢰하여 LTBI 진단에 IGRA만 사용하는 것은 적절치 않다고 사료된다.

References

- 1) World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva : WHO, 2011:9-27.
- 2) Kim HJ. Current status of tuberculosis in Korea. Korean J Med 2012;82:257-62.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep 2000;49(RR-6):1-51.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:49-55.
- 7) 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.
- 8) Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon- γ release assays: new diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis* infection, and their use in children. Curr Opin Pediatr 2010;22:71-6.
- 9) Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Recommendations on interferon gamma release assays for the diagnostic latent tuberculosis infection-2010 update. Canada Commun Dis Rep 2010;36(ACS-5):1-21.
- 10) Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. Curr Opin Pediatr 2007;19:306-13.
- 11) Denking CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? Clin Microbiol Infect 2011;17:806-14.
- 12) Ling DI, Zwerling AA, Steingart KR, Pai M. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? Paediatr Resp Rev 2011;12:9-15.
- 13) Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2011;30:694-700.
- 14) Bouros D, Zeros G, Panaretos C, Vassilatos C, Siafakas N. Palpation vs pen method for the measurement of skin tuberculin reaction (Mantoux test). Chest 1991;99:416-9.
- 15) Cellestis. QuantiFERON[®]-TB Gold (in-tube method) package insert, document No. US05990301E, January 2009. Available at: <http://www.cellestis.com>. Accessed 12 September 2012.
- 16) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London : Royal College of Physicians, 2006:105-14.
- 17) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:392-402.
- 18) Marais BJ, Donald PR. The natural history of tuberculosis infection and disease in children. In : Schaaf HS, Zulma AI, editors. Tuberculosis: a comprehensive clinical reference. Philadelphia : Elsevier Inc., 2009:133-45.
- 19) Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng C, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. Pediatrics 2009; 123:30-7.
- 20) O'Neal S, Hedberg K, Markum A, Schafer S. Discordant tuberculin skin and interferon-gamma tests during contact investigations: a dilemma for tuberculosis controllers. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:662-4.
- 21) Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis 2011;52:1031-7.
- 22) Chun JK, Kim CK, Kim HS, Jung GY, Lee TJ, Kim KH, et al. The role of a whole blood interferon-assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guerin vaccinated children. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;62:389-94.
- 23) Sung JY, Kim JH, Yang MA, Kim SH, Eun BW, Lee J, et al. Usefulness of interferon- γ 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;15:50-7.
- 24) 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.
- 25) Kim YJ, Lee JS. Comparison of Interferon-gamma assays with the tuberculin skin test in children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2010;20:10-6.
- 26) Soon EG, Lim BK, Kim HM, Namgoong MK, Cha BH, Uh Y, et al. A tapping the usefulness of whole blood interferon-gamma assay for diagnosing tuberculosis infection in children. *Tuberc Respir Dis* 2010;68:280-5.
- 27) Lee HW, Park HY, Ahn YM, Sohn KC. Clinical significance of interferon gamma release assay for diagnosis of tuberculosis in children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2010;17:137-47.
- 28) Lee YJ, Chun P, We JH, Park SE. Accuracy of an interferon-gamma release assay to detect active tuberculosis in children: a pilot study. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2011;18:48-53.
- 29) Park YM, Chung S, Yoo KH. Relationship between asthma and latent tuberculosis infection in children. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:101-6.