

# 국내 소아 결핵감염 진단에서의 결핵피부반응 검사와 Interferon-gamma Release Assay (IGRA)의 비교 연구

유리나 · 김준일 · 김서희 · 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

## Discordance between Tuberculin Skin Test and Interferon-gamma Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection in Korean Children

Reenar Yoo, Joon-Il Kim, Seohee Kim, Jina Lee

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** There is a the great diagnostic challenge in pediatric tuberculosis especially in high burden setting. The purpose of this preliminary study is to evaluate the agreement between tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assay (IGRA) including T-SPOT<sup>®</sup>.TB and QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold (QFT-G) in Korean children.

**Method:** This retrospective study included children and adolescents who visited to Asan Medical Center to evaluate tuberculosis infection using at least two assays of TST, T-SPOT.TB and QFT-G, from January 2014 to April 2015.

**Results:** A total of 20 patients were included, whose median age was 13.3 years (range, 3.8-18.1 years), and all of them had history of BCG vaccination. Eleven patients had underlying diseases including 7 patients with immunosuppressant medication. The concordance rate between T-SPOT.TB and QFT-G was 90%. However, the concordance rate between TST and T-SPOT.TB was 50%, and between TST and QFT-G was 42.9%. Specificity for the diagnosis of tuberculosis infection of T-SPOT.TB, QFT-G, and TST was 93.3%, 86.7%, and 58.3%, respectively.

**Conclusions:** Although there was a discrepancy between TST and IGRA to diagnose tuberculosis, agreement between T-SPOT.TB and QFT-G was relatively high. Further prospective study to validate the clinical usefulness of each assay for immunologic evidence of tuberculosis infection in Korean children will be mandatory.

**Key Words:** Tuberculosis, Latent tuberculosis infection, T-spot, Quantiferon test, Children

접수: 2015년 8월 11일

수정: 2015년 10월 6일

승인: 2015년 10월 20일

책임저자: 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

Tel: 02)3010-3923, Fax: 02)473-3725

E-mail: [entier@amc.seoul.kr](mailto:entier@amc.seoul.kr)

## 서론

소아 연령군에서 결핵의 진단은 여러 가지 제한점이 있다. 결핵질환의 75% 이상이 흉강 내 결핵이지만 어린 소아의 경우 적절한 검체를 얻는 것이 용이하지 않고, 흉강 외 결핵의 경우 침범 부위에 따라 임상 양상이 다양하며 다양한 잠복기 후에 발현될 수 있으므로 적절한 조기 진단이 늦어질 수 있다. 결핵의 진단 시 미생물학적인 확진 검사

가 용이하지 않은 경우 결핵감염의 면역학적인 증거인 결핵피부반응검사(tuberculin skin test, TST) 또는 interferon-gamma release assay (IGRA) 검사가 중요하다.

전 세계적으로 결핵질환의 약 11%가 15세 미만의 소아 청소년 연령에서 발생하는 것으로 추정된다<sup>1)</sup>. 국내에서도 보건 의료 수준의 향상 및 사회 경제적 발전으로 결핵환자 수가 현저히 줄어들고 있지만, 2011년 한 해 동안 약 4만 명의 결핵환자가 새로이 보고되었고, 2010년 결핵으로 인한 사망자 수는 2,365명으로서 OECD 가입국 중 가장 높은 결핵 발생률과 사망률을 보이고 있다<sup>2)</sup>. 결핵균에 감염된 이후 질병으로 발현될 위험은 어린 소아 뿐 아니라 16-25세의 청소년 및 젊은 성인에서 높다<sup>3)</sup>. 따라서 국내에서 어린 소아 및 청소년을 대상으로 결핵을 조기에 발견하고 감시 체계를 구축하는 것이 필수적이며, 특히 나이가 어린 소아에서의 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection)은 최근 결핵접촉력에 의한 가능성이 높고, 향후 결핵질환으로 발생할 확률이 높으므로 정확한 진단 및 조치가 중요하다. 이러한 잠복결핵감염은 전통적으로 TST를 통하여 진단하는 것이 추천된다. 하지만 TST 자체는 BCG 예방접종 또는 non-tuberculosis mycobacteria (NTM)의 감염에 의해 양성으로 판독될 수 있으며, 장기이식 환자와 같은 면역저하자 또는 영양 결핍, 심한 바이러스 감염 및 어린 영아의 경우에는 위음성을 보일 수 있는 제한점이 있다. 이와는 다르게 BCG strain 및 대부분의 NTM에는 존재하지 않고 결핵균에 존재하는 RD-1 gene을 기초로 한 면역학적 진단 방법인 IGRA는 상업화된 진단키트인 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube Test (QFT-G; Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) 및 T-SPOT<sup>®</sup>.TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK)을 이용하여 측정이 가능하다. 하지만 현재까지 소아를 대상으로 한 TST 및 IGRA의 비교 연구에 의하면 잠복결핵감염 진단에 TST를 대신하여 IGRA로 변경하여 사용할 근거가 부족하며 TST와 IGRA의 진단적 민감도에는 의미 있는 차이가 없어, 국내에서는 5세 미만의 소아에서 TST 단독으로 잠복결핵감염을 진단하도록 추천하고 있다<sup>4)</sup>.

결핵환자 또는 결핵접촉자를 대상으로 TST와 IGRA 검사법의 결과를 비교한 이전 국내 연구들에 의하면, IGRA는 TST에 비해 낮은 민감도와 높은 특이도를 보였다<sup>5-7)</sup>. 5세 미만의 소아를 대상으로 2가지 방법의 IGRA를 동시에 비교한 한 외국의 연구에서는 판정보류(indeterminate)의 검사 결과가 QFT-G에서 T-SPOT.TB보다 흔하며, 활동성 결핵환자와의 접촉력이 있는 경우 T-SPOT.TB가 QFT-G보다 양성률이 높다는 보고가 있다<sup>8)</sup>. 하지만, TST와 함

께 2가지 방법의 IGRA 결과를 함께 비교하는 국내 연구는 수행된 적이 없다.

본 연구에서는 20세 미만의 소아청소년에서 잠복결핵감염 또는 결핵질환의 진단 목적으로써 TST, QFT-G 및 T-SPOT.TB 검사를 시행했을 때 각 검사간의 일치도를 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 및 정의

2014년 1월부터 2015년 4월까지 잠복결핵감염 또는 결핵질환의 진단을 위해서 서울아산병원 소아청소년병원을 방문한 20세 미만의 소아청소년 중 TST, T-SPOT.TB 및 QFT-G 3가지 검사법 중 최소 2가지 이상의 검사법을 동시에 시행한 환자들을 대상으로 하였다. 이들의 연령, 성별, 기저질환 유무와 3개월 이내 면역억제제 사용 유무를 조사하였으며, 이들을 대상으로 시행된 TST 및 2가지 IGRA 검사법의 종류 및 결핵환자와의 접촉력, TST 및 IGRA 검사의 시행목적과 흉부방사선검사 결과 및 임상소견 등을 의무기록 검토를 통해 후향적으로 분석하였다.

결핵질환의 정의는 다음과 같이 하였다<sup>4,9)</sup>. 결핵 확진(confirmed tuberculosis)은 배양검사 또는 PCR 검사에서 *Mycobacterium tuberculosis*가 확인된 경우이며, 결핵 의증(probable tuberculosis)은 항결핵제 사용에 의해 임상증상의 경과 호전을 보이거나, 최근 2년 이내 결핵 노출력이 있거나, 또는 *M. tuberculosis* 감염에 대한 면역학적 증거가 있으면서, 다음과 같은 결핵의 임상증상 및 소견이 있는 경우로 하였다. 즉, 1) 생검 조직검사상 건락육아종(caseating granuloma)이 확인되었거나, 2) 결핵의 임상증상이 보이며 방사선학적 검사소견상 활동성 폐결핵이 확인되었거나, 3) 수막염의 임상증상과 함께 뇌척수액 검사소견상 결핵성 수막염이 확인되었거나, 4) 임상증상 및 흉막액 검사상 결핵성 흉막염으로 확인되었거나, 5) 임상증상 및 소변검사, 방사선학적 검사상 결핵성 비뇨생식기 결핵의 소견이 있는 경우로 정의하였다. 결핵 가능성(possible tuberculosis)은 상기 조건에 부합하지는 않으나 결핵감염을 배제할 수 없는 환자들로 정의한다. 잠복결핵감염은 TST, QFT-G 및 T-SPOT.TB의 3가지 검사 중 한가지 이상에서 양성이고, 임상적, 방사선학적으로 결핵질환의 증거는 없는 경우로 정의하였다. 결핵질환 또는 잠복결핵감염으로 진단된 경우에는 진료 지침에 맞추어 항결핵

제를 사용토록 하였다<sup>4)</sup>.

결핵감염의 면역학적인 증거로서의 TST, QFT-G 및 T-SPOT.TB 검사는 아래의 방법을 통해서 시행하였으며, 각각의 검사 결과간의 일치도를 분석하였다.

## 2. 결핵감염의 면역학적 검사법

### 1) 결핵피부반응 검사(tuberculin skin test, TST)

TST는 purified protein derivative (PPD) RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)의 2-TU를 피내로 주사한 후 48-72시간째 경결의 지름을 측정하여 10 mm 이상일 때, 또는 8-12주 이상의 간격을 두고 2회 검사 시 1차 결과 보다 2차에서 6 mm 이상 경결의 지름이 증가한 경우 양성으로 판정하였다.

### 2) T-SPOT<sup>®</sup>.TB assay

T-SPOT.TB assay는 ELISPOT 검사법을 이용하였다. 채혈 후 2시간 내에 말초단핵구(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)를 분리하여 세포 숫자를  $2.5 \times 10^5$  cells/well이 되도록 조절한 후 anti-human interferon-gamma antibody가 부착되어 있는 plate에 early secreted antigenic target 6 (ESAT-6) 및 culture filtrate protein 10 (CFP-10)를 각각 접종하였고, 세포배양기에 약 18시간 동안 배양한 후에 염색하여 자동화된 ELISPOT reader (EliSpot 04 HR, Autoimmune Diagnostika GmbH, Germany)에서 spot의 수를 판독하였다. ESAT-6 및 CFP-10 well 당 5개 이상의 spot이 보일 경우 양성으로 판독하였으며, 양성 대조군에서 spot이 관찰되지 않는 경우 판정보류(indeterminate)로 판독하였다.

### 3) QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-G)

대상자에게서 채혈된 전혈을 각각 heparin만 포함된 대조군 튜브, phytohemagglutinin이 담긴 mitogen 대조군 튜브, *Mycobacterium tuberculosis* 특이 항원인 ESAT-6, CFP-10 및 TB7.7이 함께 담긴 튜브에 담은 후 37°C에서 24시간 동안 배양한 후 각각의 튜브를 원심분리하여 혈장을 채취, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 통해 interferon-gamma의 농도를 측정하였다. 양성 반응은 *M. tuberculosis* 항원과 음성 대조군에서의 interferon-gamma의 농도의 차이가 0.35 IU/mL 이상인 경우로 정의하였으며, mitogen 대조군과의 차이가 0.35 IU/mL 미만인 경우 판정보류(indeterminate)로 판독하였다.

## 결과

### 1. 연구대상의 인구학적 특징

총 20명의 환아들이 본 연구에 포함되었으며, 20명에서 T-SPOT.TB 및 QFT-G의 2가지 검사법이 동시에 시행되었고 이 중 4명을 제외한 16명은 TST도 함께 시행되었다. 이들 연령의 중앙값은 13.3세(범위: 3.8-18.1세)이었고, 연령군별 분포는 5세 미만이 5명, 5-10세 2명, 10-15세 7명, 및 15-20세 6명이었다. 모두 BCG 접종력이 있었으며, 기저 질환을 가지고 있던 환아는 총 11명(55%)으로 크론병이 5명(25%), 조혈모세포 이식을 받은 환아가 2명(10%), 고형 장기 이식을 받은 환아가 2명(10%), 혈액종양 질환을 가진 환아가 1명, 만성신장질환자가 1명이었다. 검사 시행하기 전 3개월 이내에 면역억제제가 사용된 경우는 총 7명(35%)이었다.

TST 및 IGRA 검사를 시행한 목적을 살펴보면, 11명(55%)은 잠복결핵감염 여부를 확인하기 위해서였고 9명(45%)은 호흡기 증상 및 흉부방사선 이상 소견 등으로 결핵 질환을 배제하기 위해서였다. 잠복결핵감염 검진이 시행된 이유는 활동성 결핵환자와의 접촉력으로 인한 검진(5명), 면역억제제 사용 전 선별 검사(5명) 및 미국 유학 전 검진(1명) 등이었다(Table 1). 20명 중 총 3명이 결핵의 증(장 결핵, 폐결핵 및 심막농양)으로 진단되었으며, 2명은 잠복결핵감염이었고, 나머지 15례는 결핵의 가능성이 적거나 아닌 것으로 판단되었다.

### 2. QFT-G와 T-SPOT.TB 검사 결과의 일치도

QFT-G 결과 양성은 2명(10%)이었으며 판정보류는 2명(10%), 음성은 16명(80%)이었고, T-SPOT.TB 검사 결과 양성은 총 3명(15%), 판정보류는 1명(5%), 음성은 16명(80%)이었다. QFT-G와 T-SPOT.TB 검사 결과 간의 일치도는 90%였으며 T-SPOT.TB 양성인 3명의 환자 중 1명이 QFT-G 검사에서 음성이었다(Table 2). T-SPOT.TB 음성인 16명의 환자 중 한 명은 QFT-G 검사에서 판정보류였다. 최근 3개월 이내에 면역억제제를 사용한 군에서의 QFT-G와 T-SPOT.TB 검사 결과 간의 일치도는 71.4%이었고, 면역억제제를 사용하지 않은 군에서의 일치도는 100%였다. 또한, 결핵환자와 접촉력이 없는 경우 QFT-G와 T-SPOT.TB 검사의 일치도는 86.7%이었고, 결핵환자와 접촉력이 있는 군에서의 일치도는 100%였다. 각 연령군별 QFT-G 및 T-SPOT.TB 검사의 일치도는 10-15

세 군에서 71.4% (5/7)였으나, 5세 미만, 5-10세 및 15-20세 연령군에서는 각각 100%였다.

### 3. TST와 QFT-G 검사 결과의 일치도

전체 20명 중 TST를 시행한 경우는 총 14명(70%)이었으

며 이 중 6명(42.9%)이 TST 양성이었다. TST와 QFT-G 검사 결과간의 일치도는 42.9%였으며, 최근 3개월 이내 면역억제제를 사용하지 않은 대상에서의 일치도는 44.4%, 면역억제제를 사용한 군에서의 일치도는 40%였다 (Table 3). 결핵접촉력이 없었던 대상에서 TST와 QFT-G 검사 결과간의 일치도는 50%였지만, 접촉력이 있었던 대상에서 일치도는 25%였다. 각 연령군별 QFT-G와 TST의 일치도 분석 시 TST가 시행되지 못한 5-10세 군을 제외 하면, 0-5세, 10-15세 및 15-20세 군에서 각각 40% (2/5), 14.3% (1/7) 및 50% (3/6)였다.

**Table 1. Clinical Characteristics of Study Population**

Characteristics (n=20)	No (%)
Age (mean±standard deviation; years)	11.5±5.7
Sex (M/F)	10/10 (50)
Underlying diseases (%)	11/20 (55)
Crohn's disease	5/20 (25)
Hematopoietic stem cell transplantation	2/20 (10)
Solid organ transplantation	2/20 (10)
Hemato-oncologic disease	1/20 (5)
Chronic renal disease	1/20 (5)
Use of immunosuppressive drugs (%)	7/20 (35)
Purpose of screening	
LTBI screening	11/20 (55)
Recent contact with an active TB case	5 (25)
Prior to immunosuppressive therapy	5 (25)
Screening prior to overseas training	1 (5)
Exclusion of TB diseases	9/20 (45)
Final outcomes	
LTBI	2/20 (10)
Probable tuberculosis	3/20 (15)
Tuberculosis unlikely	15/20 (75)

Abbreviations: TB, tuberculosis; LTBI, latent tuberculosis infection.

### 4. TST와 T-SPOT.TB 검사 결과의 일치도

TST와 T-SPOT.TB 검사 결과의 일치도는 50%였으며, 면역억제제를 사용하지 않은 대상군에서의 일치도는 44.4%, 면역억제제를 사용한 경우 일치도는 60%이었다 (Table 3). 또한, 결핵환자와의 접촉력이 없는 군에서의 TST와 T-SPOT.TB 검사간의 일치도는 60%이었고, 접촉

**Table 2. Agreement between T-SPOT®.TB and QuantiFERON®-TB Gold Results**

T-SPOT.TB	QuantiFERON-TB Gold			Total
	Negative	Positive	Indeterminate	
Negative	15	0	1	16
Positive	1	2	0	3
Indeterminate	0	0	1	1
Total	16	2	2	20

\*Concordance rate= 90 % (18/20).

**Table 3. Agreement between TST and T-SPOT®.TB or QuantiFERON®-TB Gold**

TST induration (mm)	T-SPOT.TB Result*				QuantiFERON-TB Gold Result†			
	Negative	Positive	Indeterminate	Total	Negative	Positive	Indeterminate	Total
0	6	0	0	6	5	0	1	6
3	0	0	1	1	0	0	1	1
10	1	0	0	1	1	0	0	1
11	1	0	0	1	1	0	0	1
13	1	0	0	1	1	0	0	1
14	2	0	0	2	2	0	0	2
15	0	1	0	1	0	1	0	1
21	1	0	0	1	1	0	0	1
Not done	4	2	0	6	5	1	0	6
Total	16	3	1	20	16	2	2	20

Abbreviation: TST, tuberculin skin test.

\*Concordance rate between TST and T-SPOT.TB, 50% (7/14).

†Concordance rate between TST and QuantiFERON-TB Gold Result, 42.9% (6/14).

력이 있는 대상 군에서 일치도는 25%였다. 각 연령군별 T-SPOT.TB와 TST의 일치도 분석 시 0-5세, 10-15세 및 15-20세 군에서 각각 40% (2/5), 28.6% (2/7) 및 50% (3/6)였다.

### 5. 각 검사의 특이도 및 민감도

결핵질환이 아닌 15명 환자 중 T-SPOT.TB는 14명이 음성으로 결핵질환에 대한 특이도는 93.3% (14/15)였고, QFT-G 및 TST의 특이도는 86.7% (13/15) 및 58.3% (7/12)였다(Table 4). 결핵의증 판정을 받은 3명 중 T-SPOT.TB 및 QFT-G 검사의 민감도는 각각 66.6% (2/ 3)였으며, 1명에서 TST를 시행했고 양성 결과를 보였다. 잠복결핵감염으로 진단된 2명은 T-SPOT.TB 또는 TST 검사에서 각각 양성 결과를 보였으나, QFT-G 검사는 모두 음성이었다.

### 고찰

본 연구에서 T-SPOT.TB 및 QFT-G의 두 가지 IGRA 검사법 간의 일치도는 90%로 높았으나, TST와 T-SPOT.TB 또는 TST와 QFT-G 간의 일치도는 각각 50% 및 42.9%로 낮았다. 이는 타 연구에서 발표한 TST와 QFT-G 간의 일치도와 비슷한 수치이나<sup>5)</sup>, TST와 T-SPOT.TB 간의 일치도는 타 외국의 발표나 국내의 다른 연구 발표보다는 낮았다<sup>10,11)</sup>. 국내와 같이 생후 1개월 이내에 BCG 접종을 하는 경우에는 TST의 임상적 해석에 어려움이 있다. 국내 소아를 대상으로 시행한 결핵 노출자의 잠복결핵감염의

진단을 위한 TST 및 QFT-G의 비교 연구에서도 QFT-G의 민감도가 TST보다 낮아, TST 양성 소아의 12.5%에서만 QFT-G 검사 양성을 보였으나 특이도는 95.2%로 높았다<sup>7)</sup>. 이외 다른 국내 연구들도 결핵질환 또는 잠복결핵감염 진단 시 TST에 비해 QFT-G 및 T-SPOT.TB 등의 IGRA 검사의 낮은 민감도 및 높은 특이도를 보고하고 있다<sup>5,7,11)</sup>. 결핵 유병률이 높은 국가에서는 결핵 유병률이 낮은 국가에 비해 결핵 노출력이 빈번하고, 영양결핍 등이 흔하며 이 경우 IGRA의 민감도가 의미 있게 낮은 수치를 보인다는 외국의 연구 결과 등을 고려할 때<sup>12)</sup>, 국내에서의 IGRA와 TST의 민감도의 차이는 BCG 접종률 뿐 아니라 상대적으로 높은 국내 결핵의 유병률 등에도 기인하리라 생각된다.

여러 임상연구에서 T-SPOT.TB 분석이 QFT-G 분석보다 검사방법이 복잡하지만 민감도가 더 우수하며 면역억제제사용에 영향을 덜 받는 것으로 보고하고 있다<sup>8)</sup>. 하지만, 소아 연령군에서 IGRA 검사의 유용성 및 2가지 IGRA 검사법 각각에 대한 효용성에 대해서는 여러 상충된 연구 결과가 보고되고 있다. 즉, 결핵의 유병률이 낮고 BCG 접종률이 낮은 독일에서 소아 결핵에 대한 IGRA의 진단적 가치를 평가한 연구에서는 T-SPOT.TB 및 QFT-G의 일치도는 95.6%로 높으며 TST 및 각각의 IGRA의 일치도 또한 높았다<sup>13)</sup>. 한편, 결핵 유병률이 높은 남아프리카 지역에서 시행된 소아 결핵의 진단에 대한 T-SPOT.TB 및 TST 비교 연구에서는 T-SPOT.TB 및 TST의 민감도는 각각 83%, 및 63%였으나, TST의 민감도는 3세 미만의 어린 소아에서 51%, HIV 감염환자에서 36%, 영양결핍에서는 44%로 저하되었다. 하지만 T-SPOT.TB는 상기의 연령 및 영양상태 등의 영향을 덜 받고 73-85%의 민감도를 보였

**Table 4. Final Clinical Diagnosis According to the Immunologic Evidence of *M. tuberculosis* Infection by T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold and Tuberculin Skin Test**

Test methods	Results	Clinical diagnosis			Total (n=20)
		TB unlikely (n=15)	LTBI (n=2)	Probable TB (n=3)	
T-SPOT.TB	Negative	14	1	1	16
	Positive	0	1	2	3
	Indeterminate	1	0	0	1
QuantiFERON-TB Gold	Negative	13	2	1	16
	Positive	0	0	2	2
	Indeterminate	2	0	0	2
TST	Negative	7	0	0	7
	Positive	5	1	1	7
	Not done	3	1	2	6

Abbreviations: LTBI, latent tuberculosis infection; TB, tuberculosis; TST, tuberculin skin test.

다<sup>14)</sup>. 따라서 각 국가별로 결핵 유병률, BCG 접종률 및 사회 경제적인 여건 등을 고려하여 TST 및 IGRA 결과를 해석하는 것이 필요할 수 있다.

본 연구에서 면역억제제를 투여 받지 않았거나 결핵접촉력이 확인된 경우 T-SPOT.TB과 QFT-G의 일치도는 100%로 높은 점을 고려하면, 면역학적으로 이상이 없는 소아청소년 연령군에서의 결핵접촉자의 선별검사로서 T-SPOT.TB과 QFT-G의 경우 각 의료기관별로 용이한 검사법을 사용할 수 있겠다. 하지만 면역저하자의 경우 T-SPOT.TB에서 QFT-G에 비해 판정보류 결과가 적어, 조혈모세포이식 또는 고형장기이식과 같은 면역저하 전 잠복결핵검진 등의 목적으로서는 T-SPOT.TB 검사를 QFT-G에 우선하여 고려해 볼 수 있겠다. IGRA의 양성률이 낮은 것이 민감도의 문제가 아닌, TST의 높은 위양성으로 인한 결핵질환 및 잠복결핵감염의 과도한 진단의 가능성도 고려해야 하므로, 추후 다양한 임상 상황에서의 각각의 검사법의 진단적 효용성 및 일치도에 대한 대규모의 소아 대상의 연구는 필수적이다.

본 연구는 국내에서 사용 가능한 3가지 결핵에 대한 면역진단법을 동시에 적용하는 것에 대한 예비연구로서, 적은 수의 연구대상만을 포함하여 각 검사 결과간의 일치도를 분석하였기에 다양한 임상상황 및 연령군에 따른 각각의 검사법의 효용성을 평가하고 결론을 도출하기에는 제한점이 있었다. 또한 연구기간 동안 PPD 시약의 품질로 일부 대상군에서는 TST를 시행할 수 없었다는 한계점이 있다. 하지만 국내 소아청소년의 결핵에서 3가지 검사법을 동시에 비교하고자 하는 연구보고는 드문 상황에서 추후 다양한 임상상황에서 각 검사들을 적절하게 활용하여 진단적 효용성을 높이고자 하는 예비자료로 활용될 수 있겠다.

결론적으로 T-SPOT.TB 및 QFT-G의 높은 특이도와 2가지 IGRA 검사법 간의 높은 일치도를 확인할 수 있었으나, TST와 IGRA 검사법 간의 일치도는 높지 않았다. 국내와 같이 결핵의 질병부담이 높고 BCG를 일률적으로 접종하는 국가에서 소아청소년의 잠복결핵감염 및 결핵질환의 진단을 위한 TST, QFT-G 및 T-SPOT.TB 검사법의 진단적 유용성에 대한 대규모의 전향적 연구가 필수적이다.

## 감사의 글

본 연구는 2013년 대한소아감염학회 SK케미칼 학술상 지원을 받아 수행되었습니다.

## References

1. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636-47.
2. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://cdc.go.kr/CDC/health/CdcKrHealth0101.jsp?menuIds=HOME001-MNU1132-MNU1147-MNU0746-MNU0747&fid=751&cid=14191>. Assessed 6 October 2015.
3. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
4. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis. Korean guidelines for tuberculosis. 2nd ed. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2014:158-67.
5. 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.
6. Sung JY, Kim JH, Yang MA, Kim SH, Eun BW, Lee J, et al. Usefulness of interferon- $\gamma$  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;15:51-7.
7. Choi JW, Kim MS, Kim JH. Comparison of results between tuberculin skin test and QuantiFERON<sup>®</sup>-TB in-tube assay for diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2013;20:11-27.
8. 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.
9. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis* 2012;205:S199-208.
10. Spicer KB, Turner J, Wang SH, Koranyi K, Powell DA. Tuberculin skin testing and T-SPOT.TB in internationally adopted children. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:599-603.
11. 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.
12. 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.

13. 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.

14. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196-203.

## 요약

**목적:** 국내와 같이 결핵의 유병률이 높은 지역에서 결핵을 정확하게 진단하는 것은 중요하다. 본 예비 연구는 국내의 소아청소년에서 결핵진단 시 TST 및 2가지 IGRA 검사법 (QFT-G 및 T-SPOT.TB) 간의 일치도를 알아보려고 하였다.

**방법:** 2014년 1월부터 2015년 4월까지 잠복결핵감염 또는 결핵질환의 진단을 위해 서울아산병원을 방문한 20세 이하 환자 중, TST, T-SPOT.TB 및 QFT-G 검사 중 최소 2가지 이상의 검사를 동시에 시행한 경우를 연구에 포함하였다. 이들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 각 검사 간의 일치도를 평가하였다.

**결과:** 연구에 포함된 총 20명의 연령의 중앙값은 13.3세(범위: 3.8-18.1세)이었고, 이 중 11명은 면역저하와 관련된 기저질환이 있었다. T-SPOT.TB와 QFT-G 결과의 일치도는 90%였으며, TST와 T-SPOT.TB의 일치도는 50%, TST와 QFT-G의 일치도는 42.9%였다. T-SPOT.TB, QFT-G 및 TST의 결핵질환에 대한 특이도는 93.3%, 86.7% 및 58.3%였다.

**결론:** T-SPOT.TB와 QFT-G 간의 일치도는 높으나 TST와 T-SPOT.TB 또는 QFT-G 간의 일치도는 낮았다. 추후 국내 소아청소년의 정확한 결핵의 진단을 위한 각 검사들의 일치도 및 진단적 유용성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.