

Original Article



확진된 소아청소년 결핵에서 인터페론감마 분비검사의 진단적 가치

김규호 , 강지만 , 안종균

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원 소아청소년과

OPEN ACCESS

Received: Oct 12, 2020

Revised: Apr 19, 2021

Accepted: Apr 19, 2021

Correspondence to

Jong Gyun Ahn

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, the Republic of Korea.
E-mail: JGAHN@yuhs.ac

Copyright © 2021 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Kyu Ho Kim

<https://orcid.org/0000-0001-9051-2437>

Ji-Man Kang

<https://orcid.org/0000-0002-0678-4964>

Jong Gyun Ahn

<https://orcid.org/0000-0001-5748-0015>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author Contributions

Conceptualization: Ahn JG; Data curation: Kim KH; Formal analysis: Kim KH, Ahn JG; Investigation: Kim KH, Kang JM, Ahn JG; Methodology: Kim KH, Kang JM, Ahn JG; Project administration: Ahn JG; Resources:

Evaluation of Interferon-gamma Release Assay in Children with Confirmed Tuberculosis

Kyu Ho Kim , Ji-Man Kang , Jong Gyun Ahn

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to evaluate the diagnostic value of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) in children with confirmed tuberculosis (TB).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of children aged ≤ 18 years who underwent both QFT-GIT and *Mycobacterium tuberculosis* culture between 2006 and 2017. Confirmed TB was defined as the presence of at least one positive specimen for *M. tuberculosis* on culture or a nucleic acid amplification test.

Results: Of the 582 patients included in the analysis, 48 were confirmed to have TB. The sensitivity and specificity of QFT-GIT for the diagnosis of confirmed TB were 85.4% and 95.5%, respectively. Among children with confirmed TB, the proportion in the immunocompromised state was higher in the QFT-GIT negative group than in the QFT-GIT positive group (50.0% vs. 5.7%, $P=0.010$). The median age at sampling was lower in the QFT-GIT indeterminate group than in the QFT-GIT positive group (7 years vs. 17 years, $P=0.008$), and the proportion of immunosuppression was higher in the QFT-GIT indeterminate group than in the QFT-GIT positive group (42.9% vs. 5.7%, $P=0.017$). The interferon gamma response to mitogen control was significantly higher in the 10–18 years group than in the 0–9 years group ($P<0.001$), and was significantly higher in the immunocompetent group than in the immunocompromised group ($P=0.001$).

Conclusion: The QFT-GIT results should be interpreted carefully in immunocompromised or younger children suspected of having TB.

Keywords: Tuberculosis; Interferon-gamma release assay; Children

Kim KH, Kang JM, Ahn JG; Software: Kim KH;
Supervision: Kang JM, Ahn JG; Validation:
Kang JM, Ahn JG; Visualization: Kim KH;
Writing - original draft: Kim KH; Writing -
review & editing: Kang JM, Ahn JG.

서론

결핵(tuberculosis, TB)은 여러 감염병 중 오랫동안 인류를 괴롭혀 온 질병으로 현재도 전 세계적으로 그 위험은 계속되고 있다. 세계보건기구의 global tuberculosis report 2019에 따르면, 2018년 전 세계에서 약 10,000,000건의 결핵이 발생하였는데, 이 중 15세 미만의 소아 인구는 약 11%를 차지하였다.¹⁾ 반면 15세 미만의 결핵으로 인한 사망률은 전체의 14% 정도로, 이 연령대의 발생 비율보다 높았다. 이는 소아청소년에서의 결핵의 진단과 치료에 대한 접근성이 성인에 비해 취약하기 때문일 수 있다.²⁾ 소아의 결핵은 성인에 비해 특이적인 임상증상이 나타나지 않을 때가 많고, 진단을 위한 적절한 검체 채취가 힘들거나, 검체에 결핵균이 적게 분포하는 경우가 많아 결핵 진단이 어려울 수 있다.³⁾

결핵 감염을 진단하는 방법으로 2000년대 이후에 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma release assay)가 새롭게 개발되었다. 인터페론감마 분비검사 방법은 QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT; Qiagen, Hilden, Germany)와 QuantiFERON®-TB Gold PLUS (QFT-Plus; Qiagen) 및 T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK)가 있다. 인터페론감마 분비검사의 원리는 과거 결핵균에 감염된 T림프구에 결핵균에 특이적인 항원을 자극하여 분비되는 인터페론감마의 농도를 측정하는 것이다. 결핵균에 특이적인 항원에는 early secreted antigenic target 6 (ESAT-6)와 culture filtrate protein 10 (CFP-10)이 사용되고 있고 이들은 Bacillus Calmette-Guérin 백신과 비결핵 항산균에는 존재하지 않기 때문에 인터페론감마 분비검사는 투베르쿨린 피부반응검사보다 결핵감염 진단에 있어 위양성률이 낮은 장점이 있다.^{4,5)} 인터페론감마 분비검사는 잠복결핵 진단에 대하여 95% 이상의 높은 특이도를 가지고 있기 때문에 잠복결핵을 진단하는 데에도 유용한 검사 방법으로 사용된다.⁶⁾ 그러나 활동성 결핵과 잠복결핵을 감별할 수 없고, 활동성 결핵 진단에서는 민감도가 낮은 단점이 있다.⁷⁾

활동성 결핵을 진단하기 위해서는 결핵이 의심되는 병변에서 얻은 검체로부터 결핵균을 검출하면 결핵으로 진단할 수 있지만, 폐결핵의 경우 소아는 성인과 달리 객담 배출이 어렵고, 폐외 결핵의 경우에도 소아에서 침습적인 시술을 시행하기 어려운 경우가 많아 성인에 비해 적절한 검체를 얻을 수 없는 경우가 많다. 또한 소아 결핵의 경우 성인보다 채취된 검체에서 결핵균 수가 적으므로 검체에서 결핵균의 확인이 어려운 경우가 많다. 따라서, 소아 결핵의 진단을 위해서는 임상소견, 영상소견, 그리고 배양검사를 포함한 여러 가지 검사 방법들을 종합하여 진단하게 되는데, 인터페론감마 분비검사는 결핵균 배양검사만으로 진단이 어려운 경우 활동성 결핵의 진단을 위한 보조 방법의 하나로 사용될 수 있다. 성인에서 시행한 메타분석 결과들에 따르면 활동성 결핵에서 인터페론감마 분비검사의 통합민감도(pooled sensitivity)는 65-84%로 보고하고 있다.⁸⁾ 하지만 성인에 비해 소아에서는 활동성 결핵 진단에 대한 인터페론감마 분비검사의 진단적 가치를 보고한 연구가 드문 실정이다. 소아청소년 활동성 결핵 환자에서 인터페론감마 분비검사의 민감도와 특이도를 이해하고, 검사결과에서 위음성 또는 미정(indeterminate)이 나올 수 있는 위험인자들을 안다면 임상에서 검사를 적용하고 해석하는데 많은 도움을 줄 수 있을 것이다.

이번 연구는 결핵을 확진 받은 소아청소년 환자에서 QFT-GIT 검사의 진단적 가치를 알아보고자, 결핵 질환 진단에서 QFT-GIT 검사의 민감도와 특이도를 구하고, 위음성과 미정 결과와 관련된 임상적 요인들을 분석하였다.

방법

1. 대상 및 정의

2006년부터 2017년까지 12년 동안 세브란스 병원에서 QFT-GIT 검사 및 결핵균 배양검사를 같이 시행했던 18세 이하 소아청소년 646명을 대상으로 하였다. 후향적으로 대상 환아들의 의무기록 및 검사결과를 조사하여 QFT-GIT 및 결핵균 배양검사 결과, 나이, 성별, 면역억제 상태, 백혈구, 림프구, 혈청 알부민, C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)를 조사하였다.

면역억제 상태의 정의는 (1) 일차성 면역 결핍증; (2) 항암 또는 면역억제제 치료 중인 악성종양; (3) 조혈모세포 이식 또는 고형 장기이식; (4) 프레드니손 1 mg/kg/일에 해당하는 역가 이상으로 2주 이상 스테로이드를 투여 중이거나 전신 면역억제제를 사용 중인 염증성 질환; (5) 무비증; (6) 사람면역결핍바이러스 감염증이 있는 경우로 하였다.

결핵 확진(confirmed TB)은 결핵균 배양검사 또는 결핵균 핵산증폭검사에서 양성인 경우로 정의하였다. 결핵 미확진(TB unlikely)은 결핵균 배양검사나 결핵균 핵산증폭검사서 음성 이면서 결핵의 임상 증상이나 소견이 없고, 결핵 치료를 받지 않은 경우로 정하였다. 결핵균 배양검사나 결핵균 핵산증폭검사서 음성이나, 결핵의 임상 증상이나 소견이 있어서 결핵 치료를 시행한 경우는 분석대상에서 제외하였다.

나이에 따른 비교를 위해서 대상자의 나이를 0-9세와 10-18세군으로 나누어서 분석하였다.

2. QFT-GIT assay

환자의 전혈을 채취하여 결핵균 특이 항원(ESAT-6, CFP-10)이 들어있는 용기, 음성 대조 용기(nil), 양성 대조 용기(mitogen)에 각각 넣고, 16-24시간 동안 배양한 후 enzyme-linked immunosorbent assay를 통하여 인터페론감마를 측정하였다. 제조사의 가이드라인에 따라 결핵균 특이 항원과 음성 대조군의 인터페론감마 농도 차이가 0.35 IU/mL 이상일 경우 양성으로 판정하였고, 0.35 IU/mL 미만이거나 0.35 IU/mL 이상이지만 음성 대조군의 25% 미만인 경우는 음성으로 판정하였다. 양성 대조군과 음성 대조군의 인터페론감마 농도 차이가 0.5 IU/mL 미만인 경우(positive control failure)와 음성 대조군에서 인터페론감마 농도 반응이 8 IU/mL 이상(negative control failure)인 경우를 미정(indeterminate)으로 판단하였다.

3. 통계분석

통계 프로그램으로는 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하였다. 연속변수는 중앙값과 사분범위로 나타내었고, 두 군 사이의 비교는 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 명목 변수인 경우 두 군 사이의 비교는 χ^2 test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. P -value < 0.05에서 통계적으로 유의한 것으로 생각하였다.

4. 연구윤리

본 연구는 연세의료원 세브란스병원 연구심의위원회의 심의 후 후향적 연구의 특성상 대상자 동의 면제 승인을 받았다(Institutional Review Board No. 4-2020-0208).

결과

1. 인구학적 특징

2006년부터 2017년까지 12년 동안 QFT-GIT와 결핵균 배양검사를 모두 시행한 환아는 총 646명이었다. 결핵균 배양검사나 결핵균 핵산증폭검사에서 음성이나, 결핵의 임상 증상이나 소견이 있어서 결핵 치료를 시행한 64명의 환아를 제외하고 총 582명이 분석 대상에 포함되었다 (Fig. 1). 대상 환자 연령의 중앙값은 10세(사분범위, 5-15세)였으며, 0-9세군은 288명, 10-18세군은 294명이었다. 총 582명 중 581명은 활동성 결핵 질환이 의심되어서 결핵균 배양검사와 함께 QFT-GIT 검사를 시행한 경우였고, 1명은 생물학적 제제를 사용하기 전에 잠복결핵 감염 여부를 확인하기 위하여 QFT-GIT와 함께 결핵균 배양검사를 시행한 것으로 조사되었다.

이 중 결핵 확진 환아는 48명으로, 결핵균 배양검사에서 확진된 경우가 45명, 결핵균 핵산증폭검사서 양성인 경우가 3명이었고, 결핵 미확진 환아는 534명이었다 (Supplementary Table 1).

결핵 확진자 48명 중 폐결핵 환자가 43명, 폐외 결핵 환자가 5명이었다. 폐결핵 환자에서 QFT-GIT 양성은 31명(72.1%), 음성은 6명(14.0%), 미정은 6명(14.0%)이었다. 폐외 결핵 환자 중에서 QFT-GIT 양성은 4명(80.0%), 음성은 0명(0%), 미정은 1명(20.0%)였다. 결핵 미확진자들에게서는 QFT-GIT 양성은 19명(3.6%), 음성은 404명(75.7%), 미정은 111명(20.8%)이었다 (Fig. 1).

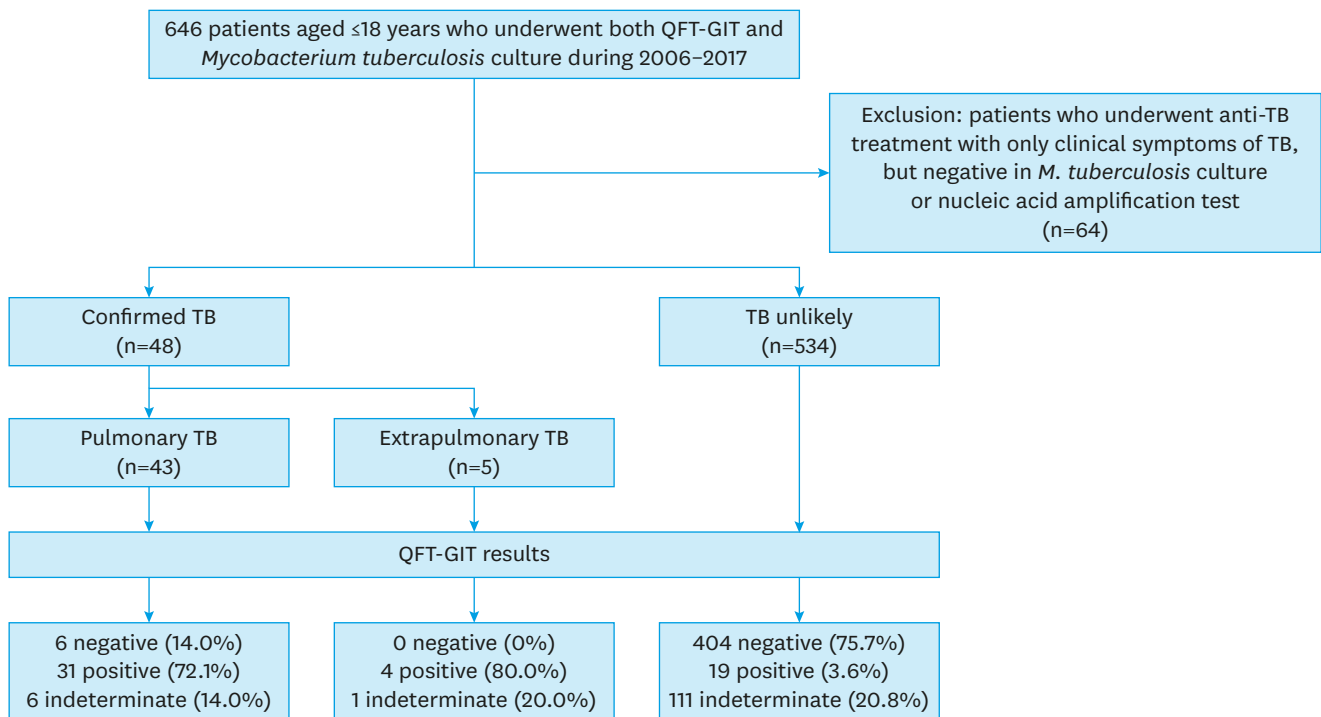


Fig. 1. Flow chart of the study population. Abbreviations: QFT-GIT, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; TB, tuberculosis.

Table 1. Sensitivity of QFT-GIT assay in children with confirmed TB

Patient group	Total	No. of indeterminate QFT-GIT	No. of positive QFT-GIT	No. of negative QFT-GIT	Sensitivity (%)
All confirmed TB (n=48)					
Overall	48	7	35	6	85.4
Pulmonary TB	43	6	31	6	83.8
Extrapulmonary TB	5	1	4	0	100.0
Confirmed TB patients aged 0–9 yrs (n=7)					
Overall	7	4	2	1	66.7
Pulmonary TB	6	4	1	1	66.7
Extrapulmonary TB	1	0	1	0	100.0
Confirmed TB patients aged 10–18 yrs (n=41)					
Overall	41	3	33	5	86.8
Pulmonary TB	37	2	30	5	85.7
Extrapulmonary TB	4	1	3	0	100.0

Abbreviations: QFT-GIT, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; TB, tuberculosis.

2. 결핵 질환 진단에서 QFT-GIT 검사의 민감도

미정 결과를 제외하고 계산된 소아 결핵 질환 진단에서 QFT-GIT 검사의 민감도와 특이도는 각각 85.4% (35/41)와 95.5% (404/423)이었다.

폐결핵 진단에서의 QFT-GIT 검사의 민감도는 83.8%로, 폐외 결핵 진단에서 민감도 100%보다 낮았다. 나이별로는 0–9세 소아의 결핵 진단에서 민감도(66.7%)는 10–18세의 민감도(86.8%)보다 낮았다 (Table 1).

3. 결핵 질환 진단에서 QFT-GIT 결과에 영향을 미치는 요인들

1) 결핵 확진자 중 QFT-GIT 양성군과 음성군 사이의 비교

결핵 확진자 중 QFT-GIT 양성군 35명과 음성군 6명을 비교했을 때, 두 군 사이의 검사 시 나이, 성별, 백혈구, 림프구, 알부민, CRP 및 ESR의 차이는 없었으나, QFT-GIT 음성군은 양성군보다 면역억제 상태의 환자가 더 많았다(50.0% vs. 5.7%, $P=0.010$) (Table 2).

2) 결핵 확진자 중 QFT-GIT 양성군과 미정군 사이의 비교

결핵 확진 소아에서 QFT-GIT 양성군 35명과 미정군 7명을 비교했을 때, QFT-GIT 미정군은 양성군보다 나이의 중앙값이 낮고(7세 vs. 17세, $P=0.008$), 면역억제 상태의 환자가 더 많았다(42.9% vs. 5.7%, $P=0.017$) (Table 3). QFT-GIT 미정군은 양성군보다 미정군에서 백혈구 수치의 중앙값이 낮았으나 두 군 모두 정상 범위 내에 속했다(6,120 μL vs. 8,500 μL , $P=0.032$). 이 외에 성별, 림프구, 알부민, CRP 및 ESR는 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었다.

Table 2. Comparison of positive and negative QFT-GIT result groups in children with confirmed TB

Patients' characteristics	Positive (n=35)	Negative (n=6)	P-value
Age	17 (15–18)	12 (11.2–15)	0.149
Male	19 (54.3)	3 (50.0)	0.846
Laboratory findings			
WBC (μL)	8,500 (7,410–9,260)	8,010 (7,330–11,620)	0.797
Lymphocytes (μL)	1,732 (1,259–2,075)	2,387 (952–3,071)	0.418
Albumin (g/dL)	4 (3.7–4.3)	4 (3.3–4.5)	0.740
CRP (mg/dL)	17 (4.8–31.7)	6 (1.8–11.3)	0.276
ESR (mm/hr)	68 (39.0–76.0)	43 (40.2–44.7)	0.429
Immunocompromised state	2 (5.7)	3 (50.0)	0.010

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

Abbreviations: QFT-GIT, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; TB, tuberculosis; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Table 3. Comparison of positive and indeterminate QFT-GIT result groups in children with confirmed TB

Patients' characteristics	Positive (n=35)	Indeterminate (n=7)	P-value
Age	17 (15-18)	7 (5.5-16)	0.008
Male	19 (54.3)	4 (57.1)	0.410
Laboratory findings			
WBC (μL)	8,500 (7,410-9,260)	6,120 (4,245-6,825)	0.032
Lymphocytes (μL)	1,732 (1,259-2,075)	1,304 (972-2,046)	0.573
Albumin (g/dL)	4 (3.7-4.3)	4 (3.5-4.4)	0.417
CRP (mg/dL)	17 (4.8-31.7)	17 (1.5-113.5)	0.367
ESR (mm/hr)	68 (39.0-76.0)	36 (9.0-41.0)	0.052
Immunocompromised state	2 (5.7)	3 (42.9)	0.017

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

Abbreviations: QFT-GIT, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; TB, tuberculosis; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

4. 나이와 면역억제 상태에 따른 mitogen 및 결핵균 특이 항원에 대한 인터페론감마 분비 농도

1) 나이에 따른 인터페론감마 분비 농도 비교

전체 연구대상 582명 중, 10-18세(n=294) 군은 0-9세(n=288) 군보다 양성 대조군인 mitogen에 대한 인터페론감마 분비 농도가 높았다($P<0.001$) (Fig. 2A). QFT-GIT 양성 검체(n=54)에서 결핵균 특이 항원에 대한 인터페론감마 분비 농도는 두 군 사이에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다 (Fig. 2B).

2) 면역억제 상태에 따른 인터페론감마 분비 농도 비교

전체 연구대상 582명 중, 1명은 면역 상태에 대한 정보가 없어서 분석 대상에서 제외하고, 면역 상태를 알 수 있었던 581명에 대하여 면역정상군(n=487)은 면역억제군(n=94)보다 mitogen에 대한 인터페론감마 분비 농도가 높았다 ($P=0.001$) (Fig. 3A). QFT-GIT 양성 검체(n=54)에서 결핵균 특이 항원에 대한 인터페론감마 분비 농도는 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었다 (Fig. 3B).

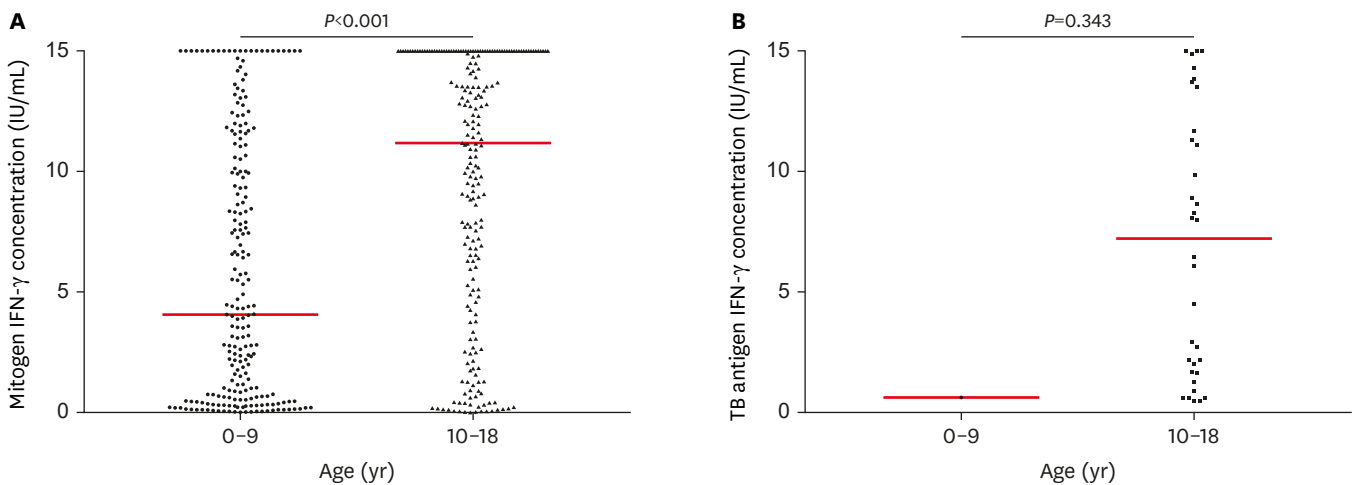


Fig. 2. Mitogen and TB antigen responses stratified by age. (A) Mitogen control responses (censored at 15 IU/mL) according to age group (0-9 years group, n=288 vs. 10-18 years group, n=294). Red lines indicate median values (0-9 years group, 4 IU/mL vs. 10-18 years group, 11 IU/mL, $P<0.001$). (B) Interferon gamma concentrations (censored at 15 IU/mL) in the TB antigen responses stratified by age in children with a positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube result (0-9 years group, n=3 vs. 10-18 years group, n=51). Red lines indicate median values (0-9 years group, 0.63 IU/mL vs. 10-18 years group, 7 IU/mL, $P=0.343$). Abbreviations: TB, tuberculosis; IFN, interferon.

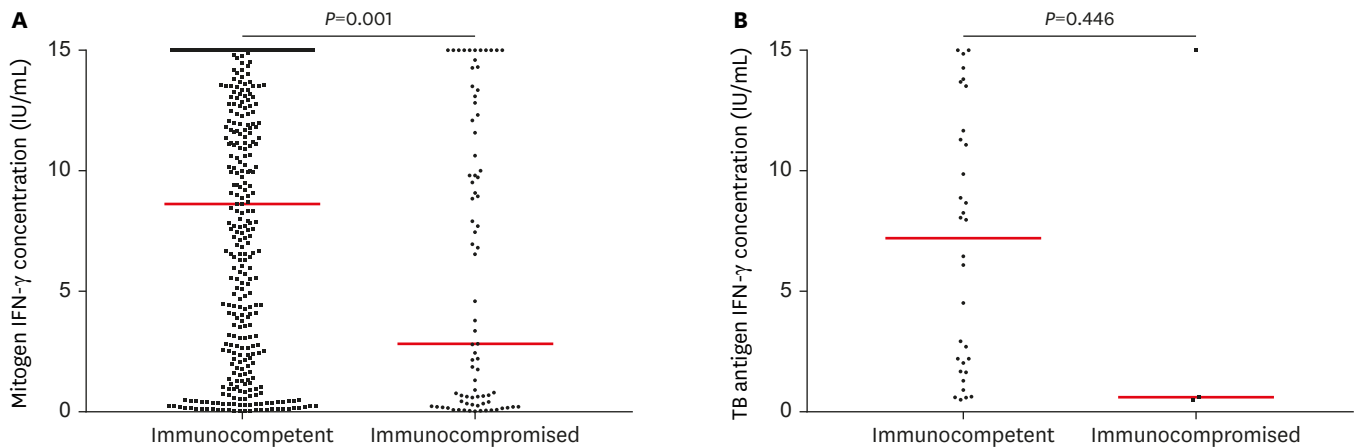


Fig. 3. Mitogen and TB antigen responses according to immune status. (A) Mitogen control responses (censored at 15 IU/mL) with or without immunosuppression (immunocompetent group, $n=487$ vs. immunocompromised group, $n=94$). Red lines indicate median values (immunocompetent group, 9 IU/mL vs. immunocompromised group, 3 IU/mL, $P=0.001$). (B) Interferon gamma concentrations (censored at 15 IU/mL) in the TB antigen responses according to immune status in children with a positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube result (immunocompetent group, $n=50$ vs. immunocompromised group, $n=4$). Red lines indicate median values (immunocompetent group, 7 IU/mL vs. immunocompromised group, 1 IU/mL, $P=0.446$). Abbreviations: TB, tuberculosis; IFN, interferon.

고찰

이번 연구는 국내 소아청소년의 결핵 질환 진단에서 결핵균 배양 또는 핵산증폭검사에 비하여 QFT-GIT의 민감도와 특이도를 평가하고, QFT-GIT 위음성 또는 미정 결과에 영향을 끼칠 수 있는 임상적 요인을 분석하였다는데 의의가 있다. 연구 결과 소아 결핵 질환 진단에서 QFT-GIT의 민감도와 특이도는 각각 85.4%와 95.5%였고, QFT-GIT 양성군에 비해서 위음성군에서는 면역억제 상태가 많았으며, QFT-GIT 양성군과 미정군 사이에서는 어린 나이와 면역억제 상태가 유의미한 차이를 보였다.

국외 소아청소년에서 시행된 메타분석에서⁹⁾ 소아 결핵 질환 진단에서의 QFT-GIT의 민감도는 58.3–95.5%로 연구마다 다양했으며, 통합민감도는 79%로 본 연구의 결과보다 다소 낮았다. 이 메타 분석에 포함된 연구들은 결핵 질환 진단에 추정진단까지 포함되어 있는 경우가 많아 연구 결과 사이에 이질성이 커서 결핵균 배양검사로 확인된 연구 결과만을 골라서 추가 분석하였을 때의 추정 통합민감도는 73.7%로 전체 연구 결과보다 더 낮아졌다. 이는 소아 결핵의 진단에서 QFT-GIT가 음성이라 하더라도 결핵 질환을 배제하지 못한다는 것을 시사해 준다. 같은 메타 분석에서⁹⁾ 소아 결핵 질환 진단에 대한 QFT-GIT의 특이도는 88.5–98.3%였으며, 통합 특이도는 95%로 본 연구의 특이도와 비슷한 결과를 보였다.

이전의 한 연구 결과에 따르면 소아 결핵 확진자에서 인터페론감마 분비 검사는 폐결핵을 진단하는데 폐외 결핵을 진단하는 것보다 민감도가 높았다(98.0% vs. 88.9%).¹⁰⁾ 우리 연구 결과에 따르면 QFT-GIT가 폐결핵을 진단하는데 민감도(83.7%)가 폐외 결핵 진단 시의 민감도(100%)보다 낮았으며, 상기 연구결과와 상반되었다. 하지만, 우리 연구에서는 폐외 결핵은 총 5건이었고, 이전 연구 결과에서의 폐외 결핵 건은 총 7건으로 대상자 수가 적어서 정확한 결과를 도출하지 못했을 가능성이 있다. 성인의 폐외 결핵 환자에서 시행된 메타분석에서는 QFT-GIT의 민감도와 특이도를 각각 72%와 82%로 보고하였다.¹¹⁾ 하지만, 폐외 결핵의

감염 부위에 따라 민감도가 달라질 수 있으므로 결과 해석에 있어 주의가 필요하며,¹²⁾ 향후 폐의 결핵 진단에 대한 QFT-GIT의 정확한 민감도 결과 도출을 위해서는 폐의 결핵의 감염 부위별로 대규모의 연구대상자를 포함한 전국적인 연구가 필요하겠다. 또한 최근 CD4 T세포 외에 CD8 T세포에 대한 반응도 볼 수 있는 QFT-Plus 방법이 도입되어 QFT-GIT검사법을 대체하고 있는데, QFT-Plus검사는 QFT-GIT보다 고령층에서 잠복결핵감염 진단에 대한 민감도가 더 높고, 결핵 치료 중인 환자의 모니터링에 좀 더 유용하다고 알려져 있다.¹³⁾ 아직 소아에서 QFT-Plus검사법에 대한 연구 결과는 드물기 때문에 추후 소아 결핵 감염 진단에서 QFT-Plus의 민감도가 QFT-GIT법에 비해 개선되었는지에 대한 평가가 필요하다.

이번 연구에서 소아청소년 결핵 질환 진단에서 QFT-GIT 민감도가 85.4%인 것은 위음성 결과에 영향을 미치는 위험인자를 파악하는 것이 임상에서 상당히 중요함을 시사해 준다. 본 연구에서 위음성 QFT-GIT 결과군은 QFT-GIT 양성군에 비해서 면역억제 상태가 많았다. 이는 성인에서 시행된 이전의 연구 결과들과 일치하는 것으로,¹⁴⁾ 면역억제 상태에 있는 소아청소년에서는 활동성 결핵이 있다 하더라도 QFT-GIT 결과는 음성이 나올 수 있음을 주지하고, 결핵이 의심이 되는 경우에는 배양검사 및 핵산증폭검사 또는 조직학적 검사 등과 같은 확진 방법들을 통해서 적극적으로 결핵을 진단하는 것이 필요하다. 면역억제 상태에 있는 환자에서 결핵 질환 시 QFT-GIT 위음성이 나오는 이유는 이들에서 인터페론감마를 생성하는 T세포의 수 및 기능이 억제되어서 발생하는 것으로 생각된다.¹⁴⁾ 본 연구에서 전체 연구대상 환자 중 면역상태를 확인할 수 없었던 1명을 제외한 581명 가운데 면역억제 상태에 있는 환자(n=94)들은 면역정상군(n=487)보다 양성 대조군인 mitogen에 대한 인터페론감마 분비 농도가 낮았는데, 이러한 결과는 상기 내용을 지지해 준다. 흥미로운 점은 QFT-GIT 양성 검체(n=54)에서만 추가 분석한 결과 면역억제군(n=4)과 정상군(n=50)에서의 결핵 특이 항원에 대한 인터페론감마의 분비 농도는 의미 있는 차이가 없었는데, 이는 면역억제 상태라 하더라도 면역 억제의 정도에 따라서 결핵군 특이 항원에 반응하는 T세포의 기능이 적절하게 반응할 수도 있음을 나타낸다.

QFT-GIT 검사 결과에서 미정이 나오는 경우는 양성 또는 음성일 가능성이 모두 존재하기 때문에 검사를 시행해도 검사 결과를 임상적으로 활용할 수 없는 어려움에 빠지게 된다. 따라서 결핵 질환 진단 시 QFT-GIT 미정 결과에 영향을 미치는 요인을 파악하는 것은 임상에서 검사 결과를 해석하는데 도움이 된다. 본 연구에서 어린 나이와 면역억제 상태는 결핵 질환 진단에서 QFT-GIT 미정 결과의 위험요소였다. 이전에 시행된 여러 연구들에서 결핵 질환 진단에서 뿐만 아니라 일반적으로 QFT-GIT 검사 시행 시 양극단의 나이(어린 나이와 고령)는 QFT-GIT 검사에서 미정 결과가 나올 수 있는 위험 인자로 알려져 있다.^{15,17)} 어린 영유아는 성인에 비해서 면역체계가 미숙하므로 다양한 항원에 대하여 인터페론감마를 분비하는 T세포의 기능도 떨어져 있기 때문에 어린 연령에서 상대적으로 미정결과가 많은 것으로 생각된다.¹⁵⁾ 현재 우리나라를 비롯한 많은 국가에서 잠복결핵 감염의 진단 시 인터페론감마 분비 검사는 어린 연령에서의 낮은 민감도 때문에 일반적으로 5세 이상 연령에서의 사용을 권하고 있는데,^{18,19)} 최근 미국소아과학회에서 검사 권고 연령을 2세 이상으로 낮추었고,²⁰⁾ 미국에서 시행된 연구들에서 5세 미만의 소아에서도 인터페론감마 분비 검사가 유용할 수 있음을 보고하고 있다.^{21,22)} 하지만 국가마다 결핵의 유병률과 감염관리 정책이 다르고, 아직 어린 연령에서 인터페론감마 분비 검사에 대한 축적된 임상자료가 부족하기 때문에 어린 연령에서의 인터페론감마 분비 검사의 적용은 신중하게 결정되어야 하며, 이번 연구의 결과는 이를 지지해 준다.

본 연구에서 비록 양성 대조군인 mitogen에 대한 인터페론감마 농도는 10-18세군이 0-9세군 보다는 의미 있게 높았지만, QFT-GIT 양성 검체에서 결핵 특이 항원에 대한 인터페론감마 분비 농도는 두 군 사이에 차이가 없었는데, 이것은 이전에 시행되었던 다른 연구들과 일치하는 결과이다.¹⁵⁾ 이는 QFT-GIT 검사의 나이에 따른 인터페론감마 결과의 보정 시 결핵 특이 항원에 대한 보정 보다는 주로 mitogen에 대한 인터페론감마 분비 농도 보정이 필요함을 시사해 준다. 추후 대규모 연구를 통해 어린 나이에서의 mitogen에 대한 인터페론감마 분비 능력에 대한 재평가가 이루어져야 할 것이다.

이번 연구는 여러 제한점을 가지고 있다. 첫째, 단일기관에서 시행된 연구로 연구 대상자 수가 적어서 연구 결과를 국내 소아청소년 전체의 결과로 일반화하기에는 제한점이 있었다. 특히, 인터페론감마 분비 검사의 권고 제한 연령인 5세 미만의 대상자 수가 적어 나이 군을 보다 어린 연령군으로 세분화하여 분석하지 못하였다. 향후 대규모의 다기관 차원의 연구를 통한 정확한 분석이 요구된다. 둘째, 후향적 연구로서 위음성이나 미정 결과에 영향을 줄 수 있는 기저 질환, 복용 약물, 임상 증상과 같은 숙주 요인들과 검체 채취 시간, 검체 보관과 같은 검사 자체 요인들 등 가능한 여러가지 다른 요인들에 대해서 충분히 분석하지 못했고, 소아에서 흔히 사용되는 다른 면역학적 결핵 감염 진단법인 투베르쿨린 검사와 비교 분석을 시행하지 못했다. 하지만, 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 국내 소아청소년의 결핵 질환의 진단에서 인터페론감마 분비 검사의 진단적 가치를 최초로 평가함으로써, 결과를 해석하고 적용하는데 도움을 줄 것으로 생각되며, 향후 전국적인 다기관 연구에 대한 예비자료로서 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

결론적으로 본 연구에서 결핵균 배양 또는 핵산증폭검사로 확진된 소아청소년 결핵 질환에서 QFT-GIT 검사의 민감도와 특이도는 각각 85.4%와 95.5%였다. 결핵 질환으로 확진된 소아청소년에서도 QFT-GIT 결과는 위음성이나 미정으로 나올 수 있는데, 면역억제 상태는 위음성 결과에, 어린 나이와 면역억제 상태는 미정 결과에 영향을 줄 수 있으므로, 면역억제 환아나 어린 연령에서 QFT-GIT 결과는 주의 깊게 해석해야 한다.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 1

Final diagnosis of the children classified as tuberculosis unlikely (n=534)

[Click here to view](#)

REFERENCES

1. Annabel B, Anna D, Hannah M. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Marais BJ, Graham SM, Maeurer M, Zumla A. Progress and challenges in childhood tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:287-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in infants and children. *Microbiol Spectr* 2017;5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians; 2011.
5. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-25.
[PUBMED](#)
6. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17:200.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Kang WL, Wang GR, Wu MY, Yang KY, Er-Tai A, Wu SC, et al. Interferon-gamma release assay is not appropriate for the diagnosis of active tuberculosis in high-burden tuberculosis settings: a retrospective multicenter investigation. *Chin Med J (Engl)* 2018;131:268-75.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37:100-11.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, Boddi V, Galli L, Biggeri A, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:557-64.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Lombardi G, Pellegrino MT, Denicolò A, Corsini I, Tadolini M, Bergamini BM, et al. QuantiFERON-TB performs better in children, including infants, than in adults with active tuberculosis: a multicenter study. *J Clin Microbiol* 2019;57:e01048-19.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;65:456-66.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Cho OH, Park KH, Kim SM, Park SJ, Moon SM, Chong YP, et al. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection. *J Infect* 2011;63:362-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, Mahmoudi S. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Adv Med Sci* 2019;64:437-43.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Kim EY, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Kang YA. Risk factors for false-negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in non-HIV-infected patients with culture-confirmed tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:324-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Tebruegge M, de Graaf H, Sukhtankar P, Elkington P, Marshall B, Schuster H, et al. Extremes of age are associated with indeterminate QuantiFERON-TB gold assay results. *J Clin Microbiol* 2014;52:2694-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Hausteiner T, Ridout DA, Hartley JC, Thaker U, Shingadia D, Klein NJ, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:669-73.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Connell TG, Tebruegge M, Ritz N, Bryant PA, Leslie D, Curtis N. Indeterminate interferon-gamma release assay results in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:285-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis* infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:71-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Starke JR; Committee on Infectious Diseases. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134:e1763-73.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018:829-53.

21. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, Reves RR, Khurana R, Salcedo K, et al. Interferon- γ release assays in children <15 years of age. *Pediatrics* 2020;145:e20191930.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Wendorf KA, Lowenthal P, Feraud J, Cabanting N, Murto C. Interferon- γ release assays for tuberculosis infection diagnosis in refugees <5 years old. *Pediatrics* 2020;146:e20200715.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: 이 연구의 목적은 소아청소년 결핵 질환의 진단에서 QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 검사의 진단적 가치를 평가하는 것이다.

방법: 2006년부터 2017년까지 세브란스 병원에서 QFT-GIT 검사 및 결핵균 배양검사를 같이 시행했던 18세 이하 환아들의 의무기록을 후향적으로 확인하여 분석하였다. 결핵 확진은 결핵균 배양검사 또는 결핵균 핵산증폭검사서 양성인 경우로 정의하였다.

결과: 분석 대상에 포함된 총 582명 중 결핵 확진 환아는 48명이었고, 결핵 미확진 환아는 534명이었다. 미정 결과를 제외하고 계산된 소아청소년 결핵 질환 진단에서 QFT-GIT 검사의 민감도와 특이도는 각각 85.4%와 95.5%이었다. 결핵 확진 환아들 중 QFT-GIT 음성군은 양성군보다 면역억제 상태의 환자가 더 많았으며(50.0% vs. 5.7%, $P=0.010$), QFT-GIT 미정군은 양성군보다 나이의 중앙값이 낮고(7세 vs. 17세, $P=0.008$), 면역억제 상태의 환자가 더 많았다(42.9% vs. 5.7%, $P=0.017$). 10-18세군은 0-9세군보다 양성 대조군인 mitogen에 대한 인터페론감마 분비 농도가 높았고($P<0.001$), 면역정상군은 면역억제군보다 mitogen에 대한 인터페론감마 분비 농도가 높았다($P=0.001$).

결론: QFT-GIT 검사 결과는 면역억제 환아나 어린 나이의 소아에서 활동성 결핵이 의심되는 경우 주의 깊게 해석되어야 한다.