

장결핵과 크론병의 감별 진단에 있어서 체외 Interferon- γ 검사의 유용성

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실, 영상진단의학교실*, 병리학교실[†]

이정남 · 류동엽 · 박성한 · 유현석 · 이봉은 · 김동욱 · 김태오
허 정 · 김광하 · 송근암 · 김 석* · 박도윤[†]

The Usefulness of *In Vitro* Interferon- γ Assay for Differential Diagnosis between Intestinal Tuberculosis and Crohn's Disease

Jung Nam Lee, M.D., Dong Yup Ryu, M.D., Sung Han Park, M.D., Hyun Seok You, M.D.,
Bong Eun Lee, M.D., Dong Uk Kim, M.D., Tae Oh Kim, M.D., Jeong Heo, M.D.,
Gwang Ha Kim, M.D., Geun Am Song, M.D., Suk Kim, M.D.*, and Do Youn Park, M.D.[†]

Departments of Internal Medicine, Radiology* and Pathology[†], Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: It is difficult to clinically and endoscopically differentiate intestinal tuberculosis (ITB) and Crohn's disease (CD). The aim of this study was to evaluate the usefulness of *in vitro* interferon-gamma (INF- γ) assay for differential diagnosis between ITB and CD. **Methods:** Sixty patients for whom differential diagnosis between ITB and CD was difficult were enrolled between January 2007 and January 2009. The INF- γ -producing T-cell response to early secreted antigenic target 6 and culture filtrate protein 10 were measured by T-SPOT.TB blood test *in vitro*. We evaluated the usefulness of T-SPOT.TB blood test by comparing its results with the final diagnosis. **Results:** Twenty and forty patients were revealed to be positive and negative in T-SPOT.TB blood test, respectively. Of the 20 patients found to be positive, 12 patients (60%) were finally diagnosed as ITB, 6 patients as CD, and 2 patients as Behcet's enterocolitis. Of the 40 patients with negative results, 38 patients (95%) were diagnosed as CD; one as Behcet's enterocolitis; one as nonspecific colitis; none as ITB. The sensitivity and specificity of T-SPOT.TB blood test for ITB were 100% and 83.3%, respectively. Positive and negative predictive values of T-SPOT.TB blood test for ITB were 60.0% and 100%, respectively. **Conclusions:** When differential diagnosis between ITB and CD is difficult, T-SPOT.TB blood test may be a helpful and rapid diagnostic tool to exclude ITB. Prospective large-scaled studies are required for further evaluation of the usefulness of T-SPOT.TB blood test for differential diagnosis between ITB and CD. (**Korean J Gastroenterol 2010;55:376- 383**)

Key Words: *In vitro* INF- γ assay; T-SPOT.TB blood test; Intestinal tuberculosis; Crohn's disease

접수: 2009년 9월 29일, 승인: 2010년 5월 13일
연락처: 송근암, 602-739, 부산시 서구 아미동 1가 10번지
부산대학교 의학전문대학원 내과학교실
Tel: (051) 240-7516, Fax: (051) 244-8180
E-mail: gasong@pusan.ac.kr

* 이 논문은 부산대학교 자유과제(2008-02) 학술연구비에 의하여 연구되었음.

Correspondence to: Geun Am Song, M.D.
Department of Internal Medicine, Pusan National University
Hospital, 1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7516, Fax: +82-51-244-8180
E-mail: gasong@pusan.ac.kr

서 론

매년 성인 2백만명이 결핵으로 사망하고 세계 인구의 약 1/3이 결핵균에 감염되어 있는 등 결핵은 인류의 건강을 위협하고 있다.¹ 결핵이 후진국에서 흔한 질환이라고 하나 최근 선진국에서도 후천성면역결핍증후군 환자의 증가와 이민자의 유입으로 인해 발병률은 지속적으로 증가하고 있다.²

결핵은 신체의 모든 부위를 침범하는 전신질환으로 장관 침범 때에는 염증성 장질환, 악성종양 및 다른 감염성 질환 등과 감별이 필요하다.³ 특히, 우리나라에서 장결핵은 비교적 흔한 질환이므로 서구와 달리 크론병과 감별이 매우 중요하다. 보통, 설사 혹은 체중 감소로 내원한 환자에서 대장내시경 소견만으로 장결핵과 크론병을 감별하는 것은 어려운 경우가 많다. 장결핵 환자에서 증상과 영상 소견도 비특이적이며 장결핵으로 확진할 수 있는 조직 내 결핵균 검출이나 건락 육아종과 같은 병리 소견이 관찰되는 경우는 22% 정도에 불과하기 때문에 감별 진단은 더욱 어렵다.⁴ 진단이 불확실한 경우, 항결핵제 투여 후 치료 반응에 근거하여 장결핵을 진단하는 경우도 있으나, 이는 항결핵제의 부작용이 치명적일 수 있다는 점과 크론병의 진단이 늦어져 조기에 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 환자의 예후가 나빠질 수 있는 점 등의 문제가 있다.⁵

지금까지 혈액검사를 이용하여 결핵을 진단하고자 하는 시도가 많았지만 대개 혈청의 특이 항체를 검출하고자 하였기 때문에 민감도나 특이도가 높지 않아서 널리 이용되지는 못하였다. 그러나 혈액을 이용한 검사 중 결핵 진단에 도움이 되는 것이 체외 INF- γ 검사법이며 이 중에서도 enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT)을 이용하여 INF- γ 를 분비하는 T 세포의 수를 측정하는 검사는, 폐결핵 및 폐외결핵의 진단에서 그 유용성이 입증된 바 있다.^{6,7} 그러나 폐외결핵 중 장결핵에서 체외 INF- γ 검사의 유용성은 아직 명확하지 않아, 이번 연구에서 저자들은 장결핵과 크론병의 감별 진단에 체외 INF- γ 검사의 유용성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2009년 1월까지 부산대학교병원에 복통, 설사 및 체중감소 등을 주소로 내원하여 임상 양상, 영상 소견, 대장내시경 소견 및 병리 소견으로 장결핵과 크론병의 감별 진단이 어려웠던 환자 60명을 대상으로 하였다.

2. 방법

이 연구는 대상 환자의 병력자료를 후향 분석하였고, 입

상연구심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다. 이번 연구에 포함된 모든 대상 환자들에게 대장내시경을 통한 병변 부위에서 조직검사를 시행하였으며 결핵균에 대한 항산균 염색과 배양, 결핵균 중합효소 연쇄반응을 시행하였다. 또한 복부 전산화단층촬영과 흉부 X-ray 검사를 하였으며 과거 결핵 감염 및 폐결핵 환자 접촉에 대한 병력을 조사하였다.

장결핵은 조직에서 항산균 염색검사 양성이거나 결핵균의 배양, 또는 건락 괴사를 동반한 육아종이 관찰되면 진단하였다. 항산균 염색검사는 Auramine Rhodamine[®] (Biomedical, Korea) 시약을 이용한 형광염색을 시행하였고 결핵균의 배양은 3-5개의 생검 조직을 얻어 액체배지(Biomerieux, France)와 3% Ogawa 배지(Asanpharm, Korea)에 동시 배양하였다. 배양 양성은 전형적인 집락 생성을 한 것으로 정의하였고, 액체배지는 접종 후 6주, Ogawa 배지는 접종 후 8주까지 관찰 후 배양 양성 여부를 판정하였다. 결핵균 중합효소 연쇄반응은 insertion element IS6110을 이용하여 검사하였으며 검체는 궤양의 변연과 저부에서 3-4개의 검체를 얻어 시행하였다. 고령, 1년 이내의 증상, 38°C 이상의 발열, 객담 결핵균 배양 양성, 과거 폐결핵의 병력 혹은 폐결핵 환자 접촉력이 있는 경우와 대장내시경 검사에서 4분절 이하의 침범, 횡행 궤양, 가성 용종, 궤양 만흔 및 회맹관이 열려 있는 경우 장결핵을 의심하였다. 이러한 환자에서 항산균 염색검사나 결핵균 배양, 건락 괴사를 동반한 육아종이 음성이라도, 항결핵제를 투여하여 증상이 호전되고 2-3개월 후 추적 대장내시경 검사에서 만흔을 보이면 장결핵으로 진단하였다.⁸

크론병은 장결핵을 배제한 상태에서 임상 양상, 영상 소견 및 대장내시경 소견에 기초하여, 대장내시경 조직검사에서 항산균 염색검사와 배양이 음성인면서 비특이적인 염증 소견 또는 비건락 육아종을 보이는 경우 진단하였다. 그리고, 장외 증상이 있고 스테로이드에 좋은 반응을 보이거나 항결핵제 투여 후 증상 악화를 보이는 경우 진단하였다.^{9,10}

베체트장염은 구강궤양, 음부궤양, 안병변, 피부병변의 주 증상 중에서 적어도 2개 이상이 있는 환자에서 대장내시경을 통한 조직검사를 시행하여 혈관염 소견이 있으면 진단하였다.^{11,12} 그리고 위의 장결핵, 크론병, 베체트장염의 진단기준에 속하지 않으면서 특별한 치료 없이 임상증상과 내시경 소견이 호전된 경우에는 비특이 장염으로 진단하였다.

모든 환자에서 T-SPOT.TB 검사(Oxford Immunotec, Abingdon, UK)를 실시하였으며, 최종 진단과 T-SPOT.TB 검사를 비교 분석하였다. T-SPOT.TB 검사는 blind test를 시행하였고, 그 결과는 최종 진단에 고려되지 않았다.

T-SPOT.TB 검사는 다음과 같은 방법으로 시행하였다. 환자의 말초 혈액을 채혈한 후 원심 분리하여 얻은 말초 혈액

단핵구들을 4개의 well에 넣고, 37°C, 5% CO₂ 배양 조건에서 18시간 동안 배양한 후 INF- γ 를 분비하는 T 림프구가 특정 항원에 반응하게 한다. 이 때 결합시약 용액(conjugate reagent solution)과 기질용액(substrate solution)을 이용하면 INF- γ 를 분비하는 T 림프구가 보라색으로 발색이 되는데 이를 통해 T 림프구를 확인하게 된다. 전체 4개 중 2개의 well에는 AIM-V[®] medium과 phytohemagglutinin을 넣어 음성 대조군(nil-control)과 양성 대조군(mitogen-control)으로 사용하고, 나머지 2개의 well에는 항원 Early Secreted Antigenic

Target 6 (ESAT-6)와 Culture Filtrate Protein (CFP-10)을 넣어 이와 반응하는 T 림프구를 측정한다. 검사의 해석은 음성 대조군의 spot-forming unit (SFU)가 5 이하일 때 ESAT-6 or CFP-10 중 1개 이상에서 SFU가 음성 대조군보다 6개 이상이면 양성이라고 정의하며, 만약 음성 대조군의 SFU가 6 이상일 경우에는 ESAT-6 or CFP-10 중 1개 이상에서 음성 대조군보다 2배 이상일 때 양성으로 판정한다. 음성 대조군이 10개 이상이거나 양성 대조군이 20개 미만이면 재검을 시행한다. T-SPOT.TB 검사는 T 림프구의 생존을 유지하기 위해

Table 1. Baseline Characteristics of Intestinal Tuberculosis and Crohn's Disease

	Intestinal tuberculosis (n=12)	Crohn's disease (n=44)	p-value
Male/Female	6/6	31/13	0.302
Age, years*	48.5 (29-78)	24.0 (17-65)	<0.001*
Symptoms or signs			
Abdominal pain	9 (75.0%)	39 (88.6%)	0.348
Fever/ $\geq 38^{\circ}\text{C}$	5/2 (41.7/16.7%)	0 (0%)	<0.001
Weight loss	5 (41.7%)	26 (59.1%)	0.338
Diarrhea	7 (58.3%)	35 (79.5%)	0.151
Intestinal obstruction	1 (8.3%)	5 (11.4%)	0.619
Fistula (enteroenteric/enterovesical)	0 (0%)	4/1 (9.1/2.3%)	0.574
Perianal disease	0 (0%)	12 (27.3%)	0.038
Radiologic findings			
Intestinal wall thickening	10 (83.3%)	41 (93.2%)	0.289
Abdominal lump	0 (0%)	3 (6.8%)	0.478
Mesenteric thickening	3 (25.0%)	4 (9.1%)	0.160
Ascites	2 (16.7%)	5 (11.4%)	0.635
Abdominal lymphadenopathy	7 (58.3%)	25 (56.8%)	0.596
Colonoscopic findings			
Ulcerations	12 (100%)	42 (95.5%)	0.614
Transverse/longitudinal/combined	8/2/2 (66.7/16.7/16.7%)	8/26/8 (19.0/61.9/19.0%)	
Pseudopolyps	8 (66.7%)	31 (70.5%)	0.529
Strictures	2 (16.7%)	9 (20.5%)	0.566
Localization of lesions			
Pancolitis	1 (8.3%)	13 (29.5%)	0.127
Ileocecum	7 (58.3%)	26 (59.1%)	0.607
Ascending colon	3 (25.0%)	1 (2.3%)	0.028
Transverse colon	1 (8.3%)	0 (0%)	0.214
Descending colon or sigmoid colon	0 (0%)	3 (6.8%)	0.478
Rectum	0 (0%)	1 (2.3%)	0.786
Histologic findings			
Granuloma	3 (25.0%)	5 (11.4%)	0.348
Caseating	0 (0%)	0 (0%)	
Non-caseating	3 (25.0%)	5 (11.4%)	
Ulceration of surface epithelium	8 (66.7%)	21 (47.7%)	0.329
Lymphoid aggregates or follicle	3 (25.0%)	16 (36.4%)	0.732
Chronic inflammation	5 (41.7%)	29 (65.9%)	0.184

p, predictive.

Statistical analysis was performed by chi-square test and *Mann Whitney U-test.

채혈 후 8시간 내에 검사가 이루어져야 하며, 본원에서는 T 림프구를 최대한 보존하기 위해 혈액 채취 후 3시간 내에 검사를 시행하였다.

통계 처리는 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 연속 변수는 중앙값과 범위로 표시하였고 명목 변수는 숫자와 백분율로 표시하였다. 장결핵과 크론병의 비교를 위해 명목 변수의 경우 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였고 연속 변수에 대해서는 Mann-Whitney U-test를 실시하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였고, 95% confidence interval은 이항분포에 근거하여 추정하였다.

결 과

총 60명의 환자 중 장결핵이 12명, 크론병이 44명이었으며 그 외 베체트장염 3명, 비특이 장염이 1명이었다. 장결핵 환자 나이의 중앙값은 48.5세(범위: 29-78세)로 크론병 환자 나이의 중앙값 24.0세(범위: 17-65세)보다 많았다($p < 0.001$). 장결핵은 남자와 여자가 각각 6명으로 남녀비는 1:1이었고 크론병은 남자는 31명, 여자는 13명으로 남자가 더 많았다. 38°C 이상의 발열을 보인 환자는 장결핵군에서 더 많았고($p < 0.001$), 항문주위 질환은 크론병에서 더 흔히 동반되었다($p = 0.038$).

장결핵과 크론병 환자군 모두 대장내시경 검사에서 궤양성 병변을 보이는 경우가 가장 많았고, 장결핵 환자군과 크론병 환자군에서 각각 100%와 95.5%였다. 장결핵에서 횡행 궤양, 중주 궤양을 보인 경우 및 횡행 궤양과 중주 궤양이 혼재된 경우는 각각 66.7%, 16.7% 및 16.7%였고, 크론병에

서는 각각 19.0%, 61.9%와 19.0%를 보였다(Table 1).

내시경 조직검사 결과를 분석하였을 때 장결핵에서 건락 육아종을 보이는 경우는 한 예도 없었고, 비건락 육아종을 보인 경우도 장결핵 25.0%, 크론병 11.4%에 불과하였다(Table 1). 대장내시경 조직검사를 통한 항산균 염색과 결핵균 배양은 모든 환자에서 음성이었고, 결핵균 중합효소 연쇄반응은 장결핵 환자 1명을 제외한 모든 환자에서 음성이었다(Table 2).

12명의 장결핵 환자 중 과거 폐결핵의 병력은 2명에서 있었고, 활동성 폐결핵은 3명에서 동반되었다. 또한 장결핵 환자 모두에서 항결핵제 투여 후 증상이 호전되었고, 추적 대장내시경 검사에서 반흔을 보였다.

장결핵과 크론병의 감별 진단을 위한 T-SPOT.TB 검사 결과 60명의 환자 중에서 양성인 20명이고 음성인 40명이었다. 최종 진단과 비교하면, 장결핵 환자 12명은 모두 양성 소견을 보였고 크론병은 44명 중 6명(13.6%)에서 양성이었다. 그 외 베체트장염 3명 중 2명이 양성이었다. T-SPOT.TB 검사가 음성으로 판정된 40명 중 장결핵은 없었고 크론병이 38명이며 베체트장염과 비특이 장염이 각각 1명이었다. T-SPOT.TB 검사 양성을 보였으나, 장결핵으로 진단되지 않은 8명(크론병 6명, 베체트장염 2명) 중 3명이 과거 폐결핵의 병력이 있었고 1명이 활동성 폐결핵 환자와 접촉한 적이 있었다. 그러나 음성으로 판정된 환자 중 과거 폐결핵 병력이 있는 환자는 없었고, 결핵 환자 접촉력이 있는 환자도 없어 잠복결핵의 가능성이 있는 환자는 없었다. 결과적으로, T-SPOT.TB 검사의 장결핵 진단에 대한 민감도는 100%, 특이도는 83.3%, 양성 예측도는 60.0%, 음성 예측도는 100%였다(Table 3).

고 찰

결핵은 세계에서 매년 8백만명이 감염되고 2백만명이 사망하는 질환으로, 전체 결핵 중 폐외결핵은 15-20%를 차지하고 장결핵은 결핵성 림프절염과 비노생식기 결핵 등에 이

Table 2. Results of PCR in Biopsy Specimens and INF- γ in Whole Blood from Patients with Intestinal Tuberculosis and Crohn's Disease

Group	Granuloma (+)		Granuloma (-)	Total
	Caseating	Non-caseating		
Intestinal TB				
PCR	0 (0%)	1/3 (33.3%)	0/9 (0%)	1/12 (8.3%)
INF- γ	0 (0%)	3/3 (100%)	9/9 (100%)	12/12 (100%)
CD				
PCR	0 (0%)	0/5 (0%)	0/39 (0%)	0/44 (0%)
INF- γ	0 (0%)	1/5 (20.0%)	5/39 (12.8%)	6/44 (13.6%)

PCR, polymerase chain reaction; TB, tuberculosis; CD, Crohn's disease.

Table 3. Results of T-SPOT.TB Blood Tests for Differential Diagnosis between Intestinal Tuberculosis and Other Diseases

	TB. colitis	Non-TB. colitis	Total	95% CI
Positive	12	8	20	
Negative	0	40	40	
Sensitivity (%)			12/12 (100)	0.70-1.00
Specificity (%)			40/48 (83.3)	0.69-0.92
P(+) value (%)			12/20 (60.0)	0.36-0.80
P(-) value (%)			40/40 (100)	0.89-1.00

TB, tuberculosis; P, predictive; CI, confidence interval.

어 6번째로 빈도가 높은 폐외결핵이다.^{13,14}

크론병은 국내에서 발병률이 빠르게 증가하고 있으며, 젊은 나이에 주로 발생하고 반복되는 악화와 다양한 합병증으로 삶의 질을 저하시키는 만성 재발성 질환이다.^{15,16} 크론병의 발병 원인은 아직 명확하지 않으나, 성인뿐만 아니라 소아에서도 발병이 점차 증가하고 있다.¹⁷

장결핵은 조기에 진단되는 경우 항결핵제 투여로 완치가 가능하지만 크론병은 반 수 이상의 환자가 위장관에 심한 염증이나 합병증으로 수술을 받게 되며 이 중 약 30%는 반복적인 수술을 받게 된다.¹⁸⁻²⁰

따라서, 장결핵과 크론병을 조기에 감별 진단하는 것이 치료와 예후 측면에서 중요하지만, 장결핵과 크론병의 임상상과 대장내시경 소견은 유사하여 감별 진단에 어려움을 겪는 경우가 많다.

장결핵과 크론병 모두 주로 젊은 연령에 발병하나, 크론병의 발병 연령이 장결핵보다 더 낮은 경향이다.^{8,17} 이번 연구에서도 크론병 환자군의 진단 당시 연령이 장결핵보다 더 낮았다. 그러나 연령만으로 두 질환의 감별에 결정적인 도움을 얻을 수는 없다.

또한 장결핵에서 활동성 폐결핵을 동반하는 경우도 20-25%에 불과한 것으로 보고되었다.¹⁷ 그러므로, 폐결핵 동반 여부로 장결핵과 크론병을 감별하는 데에도 한계가 있다. 이번 연구에서도 12명의 장결핵 환자 중에서 3명(25%)만이 활동성 폐결핵을 동반한 것으로 진단되었다.

이번 연구에서 크론병 환자군 및 장결핵 환자군의 주요 증상은 복통, 설사, 체중감소의 순으로 양 군에 차이가 없었다. 그러나, 크론병 환자 중 발열을 보이는 환자는 없었고 12명의 장결핵 환자 중 38°C 이상의 발열을 보이는 환자는 2명이었다. 일반적으로 발열은 두 질환 모두에서 관찰될 수 있으나, 38°C 이상 고열은 장결핵에서 보다 흔한 것으로 알려져 있다.^{13,21} 그러나, 발열 여부는 두 질환의 감별 진단에 참고로 사용할 수 있을 뿐, 이를 통해 확진을 내릴 수는 없다.

복부 전산화단층촬영에서 장결핵은 비대칭적으로 장벽이 두꺼워지고 직경이 큰 괴사된 림프절을 보이고 크론병에서는 대칭적으로 두꺼워진 장벽과 표적 징후(target sign)를 보인다.¹⁷ 이번 연구에서는 두 질환군의 대부분에서 대칭적으로 장벽이 두꺼워져 있고 표적 징후는 보이지 않아, 복부 전산화단층촬영 소견만으로는 감별이 어려웠다.

대장내시경 검사에서 초기 병변이거나 특징적인 궤양이 관찰되지 않는 경우에는 두 질환의 감별이 어렵다. 이번 연구에서 병변 위치는 두 질환 모두 회맹부의 침범이 많았으며 상행결장만을 침범한 경우가 장결핵에서 의미있게 많았으나(25.0% vs. 2.3%, p=0.028), 이는 환자 수가 적어 통계적인 의미를 두기는 어려울 것으로 생각한다.

장결핵에서 육아종은 8-48%에서 양성이고 이들 중에서 건락 육아종은 22%에서 관찰된다.^{4,14} 이번 연구의 조직 검사에서 건락 괴사를 보이는 경우는 없었으며 비건락 괴사를 보이는 경우가 장결핵과 크론병에서 각각 25.0%와 11.4%였다. 만성 염증을 보이는 경우도 장결핵에서 41.7%, 크론병에서 65.9%에 불과하였다.

생검 조직을 통한 항산균 염색검사는 민감도와 특이도가 낮고 양성률이 32-35%로 낮다.²² 결핵균 중합효소 연쇄반응은 장결핵의 경우 21.6-64.1%의 양성을 보이고 크론병에서는 0-5% 정도만 양성을 보였으며 육아종을 보이지 않은 장결핵에서도 21.4-61.1%에서 양성을 보임으로써 두 질환의 감별에 도움이 된다고 보고되었다.^{18,21} 그러나, 이 검사는 검체에서 결핵균의 불균일한 분포, 검체에 결핵균이 포함되지 않았거나 적은 경우와 파라핀 조직이 오래되어 DNA가 파손되면 위음성이 나올 수 있고 오염에 의해 위양성의 결과를 얻을 수 있는 단점이 있다.

이번 연구에서는 항산균 염색검사는 모두 음성이었으며 장결핵 환자 중 1명만이 결핵균 중합효소 연쇄반응에 양성을 보여 이 검사로 두 질환을 감별하기에는 부족하였다 (Table 2).

결핵 환자에서 tuberculin skin test (TST)는 Bacillus Calmette-Guérin (BCG)와 비결핵성 항산균(non-tuberculous mycobacterium)에 대한 교차반응으로 인해 위양성이 많고 면역억제 환자에서는 무반응에 의한 위음성이 나타날 수 있다.^{23,24} 이외에도 조직에서 안지오펀틴 변환 효소 분석(angiotensin converting enzyme assay)을 시행할 경우 크론병에서 발현이 증가하나²⁵ 현재 두 질환을 명확히 구분할 수 있는 검사나 기준이 확립되어 있지 않아 치료에 어려움이 많다.

이와 같이 임상상, 영상 소견, 병리 소견, TST 등으로도 장결핵과 크론병의 감별에 어려움을 겪는 경우가 많다.

최근 두 질환의 감별 진단에 있어 유용하다고 보고되는 검사법이 체외 INF- γ 검사법이며 종류로는 QuantiFERON-TB GOLD (QFT-G; Cellestis Inc., Carnegie, Australia)와 T-SPOT.TB blood test가 있다. INF- γ assay는 *Mycobacterium tuberculosis*에 특이적인 7개의 peptide로 이루어진 ESAT-6와 6개의 peptide로 이루어진 CFP-10을 이용하므로 기존의 TST보다 민감도와 특이도가 우수하고 BCG 접종에 영향을 받지 않아 폐결핵의 진단에 널리 이용되고 있다.

INF- γ assay는 TST와 달리 재방문과 추가접종이 필요 없고 하루 안에 결과를 알 수 있어 편리하고 판독의 일관성이 있으며 간단한 장비만을 이용하여 많은 수의 검체를 동시에 검사할 수 있는 장점이 있다.¹⁷

한 연구에서는 폐결핵 환자에서 QFT-G와 TST의 양성률은 각각 75%와 68.2%이며 폐외결핵 환자에서 양성률은 각

각 76.2%와 62%였다.²⁶ 그리고, TST가 음성인 환자에서 QFT-G는 60%에서 양성을 보여 임상적으로 의심이 되는 환자에서 TST가 음성일 때 QFT-G가 결핵의 진단에 도움이 될 수 있다. 다른 연구에서는 TST 결과와 INF- γ assay는 과거 폐결핵 또는 현성 감염의 병력에 영향을 받았으나 TST는 오직 나이에 영향을 받아 잠복결핵의 진단시 TST의 대체 검사로서 INF- γ assay의 이용이 점차 증가하고 있다.²⁷ QFT-G와 T-SPOT.TB 검사 간의 일치율은 93%로 높았으나 TST가 15 mm 이상인 BCG 비접종 성인군에서 QFT-G와 T-SPOT.TB 양성률은 각각 42%와 51%를 보여 TST와는 불일치를 보였다.

QFT-G 검사는 enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 방법으로 전혈의 INF- γ 의 농도를 측정하고, T-SPOT.TB 검사는 ELISPOT을 이용하여 INF- γ 를 분비하는 T 세포수를 측정한다. 세포수를 측정하는 방법은 숙련자에 의한 육안 판독과 AID ELISPOT Reader에 의한 기계적 판독에 의해 이루어지고 이 둘은 일치율이 높다고 보고되었다.^{27,28} 이번 연구에서는 T-SPOT.TB 검사를 시행하였고 본원에서는 육안으로 관찰한 후 결과를 얻었다.

한 연구를 보면 QFT-G 검사에서 'indeterminate result'는 5-40%이고 T-SPOT.TB 검사는 0-5.4%이며 QFT-G test에서 'indeterminate results'를 보이는 40명의 환자에서 T-SPOT.TB 검사를 시행하였을 때 26명에서 'determinate results'를 보여 ELISPOT assay가 ELISA assay보다 민감하다고 보고하였다.²⁹

결핵성 복막염 환자에서 INF- γ assay를 시행한 연구를 보면 민감도는 96.8%, 특이도는 96.6%, 양성 예측도는 90.9%, 음성 예측도는 98.8%였다.¹³ 이번 연구에서 T-SPOT.TB 검사의 장결핵에 대한 민감도는 100%, 특이도는 83.3%, 양성 예측도는 60.0%, 음성 예측도는 100%로 나타났다. 한 연구를 보면 과거 BCG를 접종한 349명의 학생을 대상으로 TST를 시행하여 95%에서 양성을 보였으나 QFT-G test에서는 단지 4명만이 양성을 보였다. 이러한 TST와 QFT-G test의 불일치로 인해 INF- γ assay의 음성 예측도를 결정하기 위해서는 장기적인 연구가 요구된다.²⁷

이번 연구에서 장결핵으로 진단된 12명의 환자는 T-SPOT.TB 검사가 모두 양성이었으며 음성인 40명의 환자 중에서 장결핵 환자는 없는 것으로 볼 때 체외 INF- γ 검사가 음성인 경우 장결핵을 진단에서 배제할 수 있다는 가능성을 보여준다. 장결핵 환자의 조직 소견에서 육아종을 보이지 않은 9명의 환자에서도 INF- γ 검사가 모두 양성을 보여 육아종 유무에 관계없이 진단에 도움을 얻을 수 있는 검사라고 할 수 있겠다. 크론병 환자 중에서 양성을 보인 6명의 환자 중 5명이 30대 이상이고 그 중 2명은 과거 폐결핵의 병력이 있었으며, 1명은 23세 남자로서 활동성 폐결핵

로 치료중인 환자와 접촉한 적이 있었다. 베체트장염 환자 중에서 양성을 보인 2명의 환자 중 1명은 과거 폐결핵의 병력이 있는 40대이고 1명은 70대 환자였다. 대상 수가 적어 단정할 수 없지만 잠복 결핵이나 활동성 결핵의 가능성이 적은 30대 이하의 젊은 환자에서 체외 INF- γ 검사가 양성이면 장결핵의 가능성을 먼저 고려할 수 있겠다.

결론으로 현재 장결핵과 크론병의 감별은 일부 예에서 어려움이 있으나 T-SPOT.TB 검사를 통해 두 질환의 감별 진단에 도움을 줄 것으로 기대된다. 이번 연구는 단일기관에서 시행하였고 환자 수가 적었으며 후향 의무기록을 통해서 분석된 제한점이 있다. 그러므로, 향후 체외 INF- γ 검사의 장결핵의 진단에 대한 유용성에 대해서는 대규모의 환자에 대한 연구가 필요하며 TST, 체외 INF- γ 검사의 다른 방법인 QFT-G test와의 비교 등에 대한 연구가 함께 시행되어야 할 것이다.

요 약

목적: 소화기 증상과 대장 또는 회맹부 궤양을 보이는 환자에서 장결핵과 크론병을 임상 소견 및 내시경 소견만으로 구분하는 것은 어렵다. 이번 연구에서는 장결핵과 크론병의 감별을 위한 체외 interferon- γ (INF- γ) 검사의 유용성을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 이번 연구는 2007년 1월부터 2009년 1월까지 장결핵과 크론병의 감별 진단이 어려웠던 60명을 대상으로 하였다. ESAT-6과 CFP-10에 반응하여 INF- γ 을 생산하는 T 림프구를 측정하는 T-SPOT.TB 검사를 시행하였으며 최종 진단과 비교하여 T-SPOT.TB 검사의 유용성을 평가하였다. **결과:** T-SPOT.TB 검사 결과 양성이 20명, 음성이 40명이었다. 장결핵으로 확진된 12명의 환자는 T-SPOT.TB 검사가 모두 양성하였고, 기타 6명의 크론병 환자와 2명의 베체트장염 환자에서 T-SPOT.TB 검사가 양성이었다. T-SPOT.TB 검사가 음성인 40명 중 크론병 38명, 베체트장염과 비특이 장염이 각각 1명이었고 장결핵은 없었다. T-SPOT.TB 검사의 장결핵 진단에 대한 민감도는 100%, 특이도는 83.3%, 양성 예측도는 60.0%, 음성 예측도는 100%였다. **결론:** 장결핵과 크론병의 감별 진단이 어려운 경우에 T-SPOT.TB 검사는 음성일 경우 장결핵을 배제할 수 있는 신속한 검사로 생각한다. 향후 T-SPOT.TB 검사의 장결핵과 크론병 감별 진단에의 유용성을 확인하기 위해 대규모 전향 연구가 필요하다.

색인단어: 체외 interferon- γ 검사, T-SPOT.TB blood test, 장결핵, 크론병

참고문헌

1. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, 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.
2. Ribera E, Martínez Vásquez JM, Ocaña I, et al. Diagnostic value of ascites gamma interferon levels in tuberculous peritonitis. Comparison with adenosine deaminase activity. *Tubercle* 1991;72:193-197.
3. Shimamoto H, Hamada K, Higuchi I, et al. Abdominal tuberculosis: peritoneal involvement shown by F-18 FDG PET. *Clin Nucl Med* 2007;32:716-718.
4. Kirsch R, Pentecost M, Hall Pde M, Epstein DP, Watermeyer G, Friederich PW. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Clin Pathol* 2006;59:840-844.
5. Chung KM, Kim HS, Park SY, et al. The changes in incidence of Crohn's disease and intestinal tuberculosis in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:351-358.
6. Kim SH, Choi SJ, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, Choe KW. Diagnostic usefulness of a T-cell based assay for extrapulmonary tuberculosis. *Arch Intern Med* 2007;167:2255-2259.
7. Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med* 2007;20:540-547.
8. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989-999.
9. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(suppl 1): i1-i15.
10. Park JB, Yang SK, Myung SJ, et al. Clinical characteristics at diagnosis and course of Korean patients with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:8-17.
11. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol* 2007;42:737-745.
12. Bradbury AW, Milne AA, Murie JA. Surgical aspects of Behçet's disease. *Br J Surg* 1994;81:1712-1721.
13. Sharma SK, Tahir M, Mohan A, Smith-Rohrberg D, Mishra HK, Pandey RM. Diagnostic accuracy of ascitic fluid IFN-gamma and adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculous ascites. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26: 484-488.
14. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120:305-315.
15. Kim HA, Chung SS, Kim KH, Lee RA. The change of the clinical features that Crohn's disease treated by surgery. *J Korean Surg Soc* 2005;69:135-138.
16. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:123-133.
17. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1003-1012.
18. Gan HT, Chen YQ, Ouyang Q, Bu H, Yang XY. Differentiation between intestinal tuberculosis and Crohn's disease in endoscopic biopsy specimens by polymerase chain reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1446-1451.
19. Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol* 2008;14: 5540-5548.
20. Benito García P, Prieto Vicente V, Geijo Martínez F, et al. Intestinal tuberculosis: a diagnostic challenge. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:109-110.
21. Amarapurkar DN, Patel ND, Amarapurkar AD, Agal S, Baigal R, Gupte P. Tissue polymerase chain reaction in diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *J Assoc Physicians India* 2004;52:863-867.
22. Gerhardt T, Wolff M, Fischer HP, Sauerbruch T, Reichel C. Pitfalls in the diagnosis of intestinal tuberculosis: a case report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:240-243.
23. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-69.
24. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis* 2009;9:15.
25. Kwon CI, Park PW, Kang H, et al. The usefulness of angiotensin converting enzyme in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Korean J Intern Med* 2007;22:1-7.
26. Ak O, Dabak G, Ozer S, Saygi A, Dabak R. The evaluation of the Quantiferon-TB Gold test in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Jpn J Infect Dis* 2009;62:149-151.
27. Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS One* 2008;3:e2624.
28. Mantegani P, Piana F, Codecasa L, et al. Comparison of an in-house and a commercial RD1-based ELISPOT-IFN-gamma

assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Med Res 2006;4:266-272.

29. Kobashi Y, Sugi T, Shimizu H, et al. Clinical evaluation of

the T-SPOT.TB test for patients with indeterminate results on the QuantiFERON TB-2G test. Intern Med 2009;48:137-142.

