

## 폐결핵 접촉력을 가진 소아에서 잠복 결핵 감염의 진단을 위한 결핵 특이항원 자극 인터페론-감마 측정의 유용성

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 가천의과대학교 길병원 소아청소년과\*,  
인제대학교 일산백병원 소아청소년과†, 분당 서울대학교병원 진단검사의학과‡

성지연 · 김주화 · 양미애 · 김소희 · 은병욱\*  
김남희† · 박경운‡ · 이진아 · 최은화 · 이환종

### Usefulness of Interferon- $\gamma$ measurement following stimulation of tuberculosis-specific antigens for diagnosis of latent tuberculosis infection in children exposed to pulmonary tuberculosis

Ji Yeon Sung, M.D., Joo Hwa Kim, M.D., Mi Ae Yang, M.D., So Hee Kim, M.D.  
Byung Wook Eun, M.D.\*, Jina Lee, M.D., Nam Hee Kim, M.D.†  
Kyoung Un Park, M.D.‡, Jina Lee, M.D., Eun Hwa Choi, M.D. and Hoan Jong Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine,  
Gachon University Gil Medical Center\*, Inje University Ilsan Paik Hospital†  
Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital‡*

**Purpose :** Whole blood interferon- $\gamma$  assay was developed and many studies showed its usefulness in diagnosing tuberculosis (TB) including latent tuberculosis infection (LTBI). However, assessment in children has been limited. This study was undertaken to evaluate the usefulness of QuantiFERON-TB Gold for the diagnosis of LTBI in children exposed to pulmonary TB.

**Methods :** Children who visited Seoul National University Bundang Hospital with a history of TB exposure were enrolled from January 2006 to December 2007. They were evaluated with chest x-rays, tuberculin skin test (TST) and QuantiFERON-TB Gold test. TST was retested 3 months later for those with initial negative reactivity. Definition of LTBI was made on the basis of the TST reactivity.

**Results :** Among the 103 children with a history of TB exposure, 49 children were tested with chest x-ray, TST, and QuantiFERON-TB Gold. Twenty-two were males. Median age was 7.5 years (range; 3 months to 14.7 years). According to TST reactivity, LTBI was in 8 (19%), no infection was in 21 (50%), possible LTBI was in 13 (31%). QuantiFERON-TB Gold test was positive in 5 of the 49 subjects (10%); 3 of the 13 subjects (23.1%) in unknown status, 1 of the 8 subjects (13%) in LTBI, and 1 of the 21 subjects (5%) without infection. The agreement between the QuantiFERON-TB Gold and the TST was poor ( $\kappa=0.101$ ).

**Conclusion :** QuantiFERON-TB Gold showed poor sensitivity for the diagnosis of LTBI in children with exposure to TB. QuantiFERON-TB Gold alone does not seem to be useful in the diagnosis of LTBI in children. (*Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:50-57)

**Key Words :** Latent tuberculosis infection, Tuberculin skin test, Interferon gamma assay, Children

## 서 론

세계보건기구에 의하면 전세계 인구의 1/3 인 20억이 결핵균에 감염되었으며, 매년 8백만명 이상이 새로이 결핵균에 감염되며, 3백만명이 결핵으로 사망하는 것으로 추정된다. 이 중 130만 명 정도가 소아이며, 45만 명이 매년 결핵으로 사망하는 것으로 예측되고 있다<sup>1)</sup>.

우리나라의 전국 결핵 실태 조사에 의한 자료에 따르면 연간 결핵 감염 위험률이 1965년 5.3%에서 1995년 0.5%까지 감소하였으며 사망률 또한 꾸준히 감소되는 것으로 보고된 바 있다<sup>2)</sup>. 1995년 이후부터는 전국적인 실태 조사가 더 이상 시행되지 않아서, 결핵정보 감시체계의 신고현황에 따르면 새로이 결핵으로 진단된 환자의 수가 2001년에 34,123명, 2006년에는 35,361명으로 보고되었다<sup>3)</sup>.

‘잠복 결핵 감염’은 결핵균을 지닌 비말을 흡입하여 발생하는 것으로 투베르쿨린 피부 검사(Tuberculin skin test, 이하 TST)에는 양성 반응을 보이거나 임상 증상이나 방사선 소견은 동반되지 않는다. 이러한 잠복 결핵 감염은 치료받지 않은 영아의 40-50%, 소아의 15% 에서 2년 이내 ‘결핵 질환’으로 진행하게 된다<sup>4)</sup>. 그러나, 건강한 성인에서는 약 5-10%에서 결핵 질환으로 진행한다. 따라서, 영아 및 어린 소아에서 증상이 없는 잠복 결핵 감염의 진단 및 치료는 매우 중요하다.

잠복 결핵 감염의 진단에는 TST가 고전적으로 사용되는데, 이는 이전의 BCG 접종력, 비정형 마이코박테리아 감염 등으로 인해 위양성을 나타낼 수 있으며, 결핵 수막염, 파종 결핵 및 면역 억제 상태 등에 의해 위음성을 나타낼 수 있다. 검사 과정이나 결과 해석시 시행자에 의한 실수도 결과에 영향을 미칠 수 있다<sup>5)</sup>. 특히, BCG 백신을 기본 접종으로 시행하는 우리나라와 같은 경우, TST는 잠복 결핵 감염의 진단에 제한점을 가지고 있다. BCG가 TST 결과에 미치는 영향은 BCG 접종 시기와 TST 시행까지의 간격에 따라 달라진다. BCG 접종하고 10년 이상 지난 경우는 그로 인한 TST 양성 확률이 1% 정도이나, 1세 이후 접종한 경우에는 TST 양성률이 훨씬 더 높아진다<sup>6)</sup>.

결핵 감염의 진단을 위하여 최근에 개발된 방법으로 결핵 특이 항원인 ESAT-6 (early secretory antigenic target-6)와 CFP-10 (culture filtrate protein-10)으로 자극하여 전혈 내 감작된 T 세포에서 분비되는 인터페론-감마(interferon- $\gamma$ )를 측정하는 QuantiFERON-TB

Gold와 인터페론-감마를 생산하는 말초 혈액 내 단핵구를 측정하는 T-SPOT.TB가 있다<sup>5)</sup>. 이 두 방법은 채혈 후 12시간 이내에 검사를 시행해야 하며, 다음날 결과를 알 수 있다<sup>9)</sup>. 또한, 환자가 병원을 한번만 방문해도 되며, TST와는 달리 결과 해석에 주관적인 요소를 배제할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

QuantiFERON-TB Gold는 성인 결핵의 진단 방법으로 2005년 5월에 미국 식품의약품안전청의 승인을 받았다. 그러나 소아에서의 진단적 가치에 대하여는 그 유용성이 제대로 입증되지 않은 상태이다<sup>7)</sup>.

본 연구는 결핵 유병률이 중등도이고 BCG 백신을 기본 접종으로 시행하는 우리나라에서 폐결핵 환자에 노출되었던 소아를 대상으로 QuantiFERON-TB Gold와 TST의 잠복 결핵 감염 진단에 대한 유용성을 비교하기 위하여 시행되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2006년 1월부터 2007년 12월까지 분당 서울대학교 병원 소아청소년과 외래 방문 환자 중, 폐결핵 환자와 접촉력을 가진 병력이 있었던 소아를 대상으로 하였다. 감염성 결핵 질환을 가진 접촉 대상이 같은 집에 사는 가족처럼 장시간 가깝고 잦은 접촉을 하는 경우(하루 8시간 이상)를 ‘긴밀 접촉(close contact)’으로, 그 외 같이 살지 않고 길지 않은 시간 동안 접촉한 경우를 ‘일반 접촉(casual contact)’으로 구분하였다. 각각의 환아에게서 감염원이 된 접촉 대상의 결핵 검사(도말 검사와 배양 검사 등)와 결핵의 활동성 여부에 대한 정보를 가능하면 얻도록 하였고, 대상 환자군의 BCG 접종력 및 증상 유무, 진찰 소견을 조사하였고, 흉부 방사선 검사, TST 및 QuantiFERON-TB Gold 검사를 시행하였다.

### 2. 투베르쿨린 피부검사(Tuberculin skin test)

한 명의 숙련된 간호사가 RT23 2TU PPD 0.1 mL를 전박 내측에 피내 주사하고 3명의 소아과 전문의가 48-72시간 후에 볼펜을 이용하여 경결(induration)의 지름을 측정하였다. 경결의 가로 지름이 10 mm 이상인 경우 양성으로, 10 mm 미만인 경우를 음성으로 판정하였다. 초기 1회의 검사에서 음성으로 판정된 경우는 3개월이 경과한 후에 다시 검사하였다. 잠복 결핵 감염의

정의는 TST의 반응도에 따라 다음과 같이 정의하였다.

1) 초기 1회의 검사에서 양성인 경우를 감염 여부는 확실치 않으나 잠복 감염의 가능성이 있는 군으로, 2) 초기 검사에서 음성이었다가 3개월 후에 양성으로 전환된 경우를 잠복 감염으로, 3) 두 번 검사 모두에서 음성인 경우는 감염되지 않은 군으로 정의하였다. 초기에 음성이었으나 이후에 추적 검사를 하지 못한 경우는 분석에서 제외시켰다.

### 3. QuantiFERON-TB GOLD 검사

QuantiFERON-TB GOLD 검사는 채혈을 필요로 하는 검사임을 구두로 설명하고 보호자의 동의를 얻은 후 시행하였다. 검사 방법은 이전에 보고된 방법에 준하여 시행되었다<sup>15)</sup>. 간단히 요약하면, 전혈을 헤파린 튜브에 채혈한 후, 4가지 항원(음성대조, 결핵 특이항원 ESAT-6과, CFP-10, 양성대조항원 phytohemagglutinin)을 첨가하여 배양 후 QuantiFERON-TB Gold ELISA Kit(Colletis International, Melbourne, Australia)를 이용하여 각 검체별로 4가지 항원 각각의 자극에 의해 얻어진 인터페론-감마 반응의 결과값(IU/mL)을 구하였다. ESAT-6 또는 CFP-10에 의한 인터페론-감마 반응의 결과값에서 음성대조에 의한 인터페론-감마 반응의 결과값을 뺀 값이 분별한계치(cut-off; 0.35 IU/mL) 이상인 경우를 양성으로 간주하였다. 일반적으로 양성대조에 의한 인터페론-감마 반응의 결과값은 일정 수준(0.5 IU/mL) 이상을 보이지만, 비록 양성대조에 의한 인터페론-감마 반응의 결과값이 일정 수준에 못 미치더라도 ESAT-6 나 CFP-10 둘 중 하나에 의해 분별한계치 이상의 인터페론-감마 반응을 보이는 경우에는 양성으로 간주하였다. ESAT-6, CFP-10, 양성대조 세가지 모두에 대해 낮은 인터페론-감마 반응을 보이는 경우에는 결과관정불가(indeterminate)로 간주하였다.

### 4. 통계분석

TST 와 QuantiFERON-TB Gold 검사 간의 일치도는 Cohen's kappa ( $\kappa$ ) 값을 구하여 비교하였다. 두 검사간의 일치도는  $\kappa$  값의 범위가 0.5 이상인 경우에 높고, 0.5 이하인 경우는 낮다고 판정하였다, TST 와 비교하여 QuantiFERON-TB Gold 검사의 민감도와 특이도를 알아보았다. 모든 통계학적 비교는 SPSS 12.0을 이용하여 분석하였으며,  $P < 0.05$  인 경우를 통계상 유의

한 것으로 보았다.

## 결 과

### 1. 대상의 인구학적 특징 및 결핵에 대한 노출 병력

2006년 1월부터 2007년 12월까지 폐결핵 환자와의 접촉력으로 내원한 소아 총 103 명 중 흉부 방사선 검사, TST 및 QuantiFERON-TB Gold 검사를 모두 시행한 환자는 모두 49명이었다. 총 49명의 중앙 연령은 7세 6개월(3개월-14년 8개월) 이었고 남녀비는 22:27 이었다. 대상 소아는 1명을 제외하고 모두 BCG를 접종받았으며, 이전에 건강하였고, 결핵 접촉력 외 의학적인 문제는 없었다. 3명의 소아가 이전에 폐렴을 앓은 병력이 있었으나, 완전히 회복된 상태였다. 이전에 천식과 가와사키병으로 치료받았던 병력이 있었던 환자가 각각 1명씩 있었으나, 검사 당시 약물 치료는 받고 있지 않았다. 진찰 당시 호흡기 증상을 보인 환아는 10명이었고, 대부분의 증상은 경한 기침이었으며, 1명은 편도 비대와 후비루가 있었다.

감염원은 한 집에서 같이 생활하는 가족 구성원인 경우가 대부분으로 43명을 차지하였고, 그 외 유치원 선생님, 외할머니 등도 있었다. 전체 소아의 88%는 긴밀한 접촉력이 있었던 것으로 확인되었다. 접촉 대상의 폐 결핵은 대부분 전산화 단층 촬영을 통하여 임상적으로 진단되었으며, 객담 항산균 도말 검사의 결과가 확인된 경우는 총 7례로 이 중 3례 만이 양성이었다.

### 2. TST 결과와 임상 경과

총 49명의 초기 TST 결과는 양성 13명(27%) 그리고 음성 36명(73%)이었다. TST가 음성이었으나 3개월 뒤 추적 검사를 시행하지 않은 소아가 7명 있었다. 초기 1회 검사에서 음성이었던 소아 36명 중 29명은 3개월 후에 재검하였으며, 그 결과 8명이 양성으로 전환되었으며, 21명은 음성으로 유지되었다. TST 초기 양성으로 감염 여부는 확실치 않으나 잠복 감염의 가능성이 있는 경우 13명(31%), 초기 음성에서 3개월 뒤 양성 전환을 보인 잠복 감염 8명(19%), 3개월 간격의 2번 모두 음성으로 감염되지 않은 경우 21명(50%) 이었다(Fig. 1). 대상 소아의 치료는 초기 TST가 양성이었던 경우와 두 번 검사에서 양성으로 전환된 경우에 isoniazid를 9개월 간 투여하였으며, 두 번 검사에서 음성인 경우는

isoniazid를 3개월간 투여한 후 중지하였다.

대상이 되었던 모든 소아에게 흉부 방사선 검사를 시행한 결과, 폐결핵을 의심할 만한 소견을 보인 소아는 없었으나, 혈청학적으로 진단된 마이코플라즈마 폐렴이 병발되었던 소아가 2명 있었다. 치료 중 결핵 질환으로 이환된 환자는 없었다.

### 3. QuantiFERON-TB Gold 검사 결과

QuantiFERON-TB Gold 검사를 시행하였던 49명 중 양성 결과를 나타낸 환자는 5명이었었다. 양성 환자 5명 중 3명은 초기 TST에서 양성을 보였고, 1명은 초기 TST는 음성이었으나, 3개월 뒤 시행한 TST에서 양성을 보였다. 나머지 1명은 3개월 간격으로 2번 더 추적 검사한 TST에서도 양성을 보였다(Fig. 1).

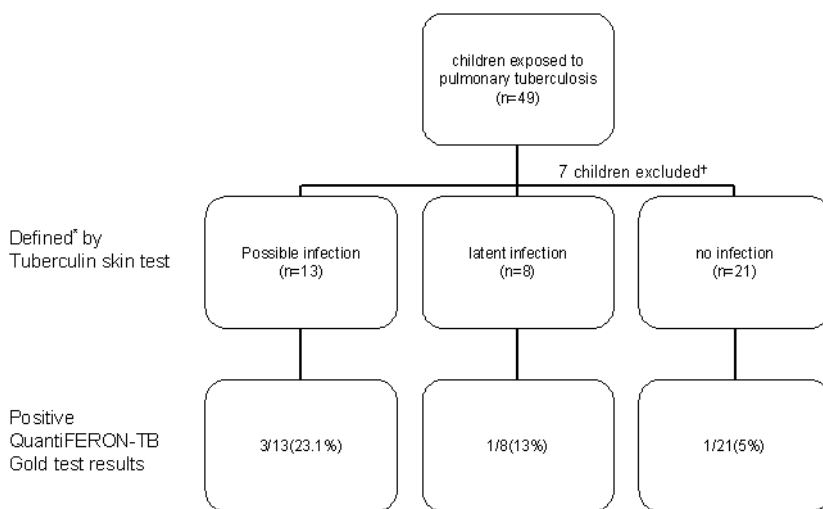
QuantiFERON-TB Gold 검사에서 양성을 보인 5명

중 호흡기 증상이나 흉부 방사선 검사상 이상 소견을 보인 환자는 없었다(Table 1). 다섯 명 모두에서 접촉 대상은 같이 사는 부모로 긴밀 접촉에 해당하였다.

### 4. TST와 QuantiFERON-TB Gold 결과의 연관성

QuantiFERON-TB Gold 검사 양성이었던 총 5명에는 초기 TST가 양성으로 잠복 감염의 가능성이 있었던 13명 중 3례(23.1%), 잠복 결핵 감염으로 진단된 8명 중 1례(13%), 그리고 감염되지 않은 21명 중 1례(5%)가 포함되었다.

감염 여부가 불확실한 20명을 제외한 경우 QuantiFERON-TB Gold와 TST의 일치도는 0.72이었다( $\kappa = 0.101$ ,  $P=0.462$ ). TST와 비교하였을 때, QuantiFERON-TB Gold 의 민감도는 12.5%(1/8), 특이도는



**Fig. 1.** Tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold test results of the study group (\*possible latent infection: initial positive TST, latent infection; positive conversion, and no infection: negative in two TSTs; †Seven children with initial negative TSTs with no follow-up TSTs were excluded from the analyses).

**Table 1.** Clinical Details of the Study Subjects with Positive QuantiFERON-TB Gold Test

Patient:	1	2	3	4	5
Age	3 yr 5 m	7 yr	4 yr 3 m	12 yr 9 m	13 yr 7 m
Contact	Mother	Father	Father	Father	Mother
TST*	Negative →Negative →Negative	Positive	Positive	Positive	Negative →Positive
Symptoms	None	None	None	None	None
Chest x-ray findings	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

\*TST: Tuberculin skin test

**Table 2.** Sensitivity and Specificity between the Tuberculin Skin Test (TST) and QuantiFERON-TB Gold

		QuantiFERON		Total
		Positive	Negative	
TST	Latent infection	1	7	8
	No infection	1	20	21
	Total	2	27	29

Sensitivity =  $1/8 = 12.5\%$   
Specificity =  $20/21 = 95.2\%$

95.2%(20/21)으로 나타났다(Table 2).

## 고 찰

치료하지 않은 잠복 결핵 감염이 결핵 질병으로 진행할 확률은 영아에서 40-50%, 이후 소아에서 15%, 성인에서는 5-10%이다. 따라서 성인에 비해 질병으로 진행할 가능성이 높은 소아에서는 잠복 결핵 감염의 치료가 중요하다. 잠복 결핵 감염의 진단은 증상이나 방사선학 검사의 이상 조건 없이 TST가 양성인 경우에 이루어지기 때문에, 우리나라처럼 BCG 접종을 필수로 하는 나라에서는 BCG 접종으로 인한 TST 위양성 반응과 잠복 감염을 감별할 수 없는 경우가 있다.

본 연구는 소아의 잠복 결핵 감염 진단에 있어 TST의 단점을 보완할 수 있도록 개발된 QuantiFERON-TB Gold 검사가 도움이 될 수 있을지를 알아보기 위해 시행되었다. 결핵 환자와 접촉력을 가지는 소아를 대상으로 TST와 QuantiFERON-TB Gold 검사를 동시에 시행하였을 때, 그 결과의 일치도는 낮은 것으로 나타났으며( $\kappa=0.101$ ), 특히 검사의 민감도가 12.5%로 매우 낮은 것으로 나타났다.

QuantiFERON-TB Gold 검사에 대하여 TST와 우리나라 성인을 대상으로 하여 비교한 연구에 따르면, 두 가지 검사간의 연관성은 낮은 것으로 나타났다<sup>8)</sup>. 결핵의 유병률이 낮은 선진국에서 이전에 보고된 결과와는 다른 것으로, 덴마크나 영국, 미국의 연구 결과로는 결핵 접촉력을 가진 환자군에서 TST와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 연관성은 좋은 것으로 나타났다<sup>16-18)</sup>. 일본의 고등학교생을 대상으로 결핵 접촉자에 대한 검사로 QuantiFERON-TB Gold 검사를 TST와 함께 시행하여 두 가지 검사가 모두 양성인 경우에만 잠복 결핵 감염에 대한 치료를 하였다는 연구도 있다<sup>23)</sup>. 그러나, 이

연구에서는 이미 학동기에 BCG 재접종을 받은 학생들이 대부분이었기 때문에 결핵 감염이 없이도 TST가 위양성으로 나타날 가능성이 더 높다는 차이가 있다. 또한, 본 연구 대상의 중앙 연령이 7.5세이었던 반면, 이 연구에서는 청소년 연령을 대상으로 한 연구이었기 때문에 QuantiFERON-TB Gold 검사의 유용성은 그 지역의 TST 반응도와 연령에 따라 달리 해석되어야 함을 시사한다고 볼 수 있다<sup>23)</sup>. 2005년도에 미국 질병관리본부에서는 잠복 결핵 감염을 진단하는데 있어서 QuantiFERON-TB Gold 검사가 TST 대신 사용될 수 있다고 하였으며<sup>12, 22)</sup>, 미국 이외의 여러 나라에서도 성인의 결핵이나 잠복 결핵 감염의 진단에 사용되고 있다<sup>9)</sup>. 우리나라 성인을 대상으로 한 잠복 결핵 감염의 진단에 있어서도 QuantiFERON-TB Gold 검사가 TST보다 더 유용할 수 있을 것이라는 보고가 있었다<sup>7, 15)</sup>.

소아에서는 성인만큼 연구가 많지 않지만, 잠복 결핵 감염 진단에 있어 TST와 QuantiFERON-TB Gold 검사의 일치도가 낮고, 소아에서 인터페론 감마의 분비능이 감소되어 있음을 감안할 때 잠복 결핵 감염 진단에 있어 TST보다 유용하지는 않다는 보고가 있다<sup>4)</sup>. 반면 신생아나 5세 이하 소아에서 잠복 결핵 감염 진단에는 유익하였다는 보고도 있다<sup>6, 13, 19)</sup>. 또한 적은 수의 소아를 대상으로 한 연구에서 6-10세 소아에서 QuantiFERON-TB Gold 검사가 잠복 결핵 감염 진단에 도움이 되었다고 보고하기도 하였다<sup>20)</sup>.

본 연구에서 시행한 QuantiFERON-TB Gold 검사는 같은 연구 기관에서 성인을 대상으로 한 연구에서, 민감도 65.2%, 특이도 100% 정도로 측정된 바 있다<sup>9)</sup>. 그러나, 동일한 연구진이 같은 방법으로 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 잠복 결핵 감염으로 진단된 8명의 소아 중 QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성인 단 1명(13%)으로, 성인에 비하여 양성률이 매우 낮은 것으로 나타났으며, 소아의 잠복 결핵 감염의 진단에 있어서 민감도가 매우 낮은 것으로 보인다. QuantiFERON-TB Gold 검사는 BCG 항원과 교차 반응을 하지 않기 때문에 TST에 비하여 특이도는 더 높은 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>. 본 연구에서는 3회의 TST 검사에서 음성 결과를 나타낸 소아 1명의 QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성으로 민감도에 비하여 특이도는 더 우수한 것으로 나타났다.

본 연구에서는 초기에 2 단계 TST를 시행하지 않았기 때문에 초기 TST 결과가 음성에서 3개월 후에 양성 반응을 보인 소아 8명이 잠복 결핵 감염인지와 부스터

(boosted) 효과인지를 감별할 수 없는 제한점을 가지고 있다. 그러나, 초기에 1주 간격으로 2 단계 TST를 시행하였더라도 잠복 결핵 감염과 부스터 효과를 확실하게 구별하기는 어렵다. 위의 두 경우의 감별이 어렵다 하더라도 결핵에 대한 노출 병력이 확실히 TST가 음성에서 양성으로 전환된 경우는 isoniazid로 총 9개월간 치료하는 것이 원칙이다. 최근 터키에서 시행된 전향적 연구에서 가족 내 결핵 환자에 노출된 BCG 접종 소아의 결핵 감염률은 약 53% 정도로 보고하였다<sup>24)</sup>. 우리나라와 터키의 결핵 유병률이 다르기 때문에 소아의 결핵 감염률을 직접적으로 비교할 수 없지만, 전체 49명 중 양성 전환된 8명을 잠복 결핵 감염(16%)으로 정의한 기준은 큰 무리가 없을 것으로 보인다. 또한, 3회의 TST 검사에서 음성 결과를 나타내었으나 QuantiFERON-TB Gold 검사가 양성되었던 소아 1명이 투베르쿨린 항원에 대한 무반응자였는지에 대한 평가가 이루어지지 않았던 제한점도 있다.

QuantiFERON-TB Gold 검사에 포함된 ESAT-6와 CFP-10의 조합이 한가지 항원을 검사할 때보다 높은 민감도를 나타낸다<sup>11)</sup>. 그러나, ESAT-6와 CFP-10이 결핵균에 특이적인 항원이기는 하지만, 결핵균 항원의 전체를 대변하는 것은 아니기 때문에, 잠복 결핵 감염을 진단함에 있어 QuantiFERON-TB Gold 검사가 실제 감염을 모두 진단하지 못할 가능성이 있다<sup>8)</sup>. 또한 인종별로 면역 반응에 차이가 있어, HLA에 따른 QuantiFERON-TB Gold 검사에 대한 반응의 차이를 생각할 수 있다.

효소를 이용하여 인터페론 감마 분비 T 세포를 측정하는 immunospot(ELISpot) assay(T-spot, TB, Oxford Immunotec Ltd, Abingdon, United Kingdom)은 결핵 진단에 있어 효과를 인정받아, 유럽과 캐나다에서 허가되었으며, 미국 식품의약품안전청에서도 평가 중이며, 특히 3세 이하의 소아에서 TST 보다 민감도가 좋다는 보고들이 있다<sup>14, 16, 21)</sup>. 잠복 결핵 감염 진단 방법에 대하여 시행한 메타 분석에서도 ELISpot이 TST 보다 민감도가 좋은 것으로 나타났다<sup>5)</sup>.

결론적으로, 폐결핵 환자와 긴밀한 접촉을 한 소아에서 잠복 결핵 감염의 진단을 위한 QuantiFERON-TB Gold 검사의 유용성을 평가한 결과, TST의 반응성을 기준으로 비교하였을 때 QuantiFERON-TB Gold 검사의 민감도는 성인에 비하여 낮으며, TST 반응성과의 일치도가 낮아서 아직까지는 소아의 잠복 결핵 감염 진단에 있어서 단독으로 사용되기에는 제한점이 많은 것

으로 판단된다. 따라서, 더 많은 연구 결과가 축적되어 새로운 지침이 나오기 전까지는 흉부 방사선 검사와 TST의 결과를 토대로 결핵에 노출된 소아의 진단적 과정과 치료가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목 적 :** 잠복 결핵 감염 진단 시 사용되는 고전적인 방법인 투베르쿨린 피부 반응 검사(TST) 외 전혈에서 인터페론 감마의 분비능을 측정하는 검사가 개발된 이후 많은 연구들이 그 유용성을 입증하였으나, 소아에서는 그러한 평가가 제한되어 있다. 본 연구는 결핵에 노출된 소아의 잠복 결핵 감염 진단에 있어 QuantiFERON-TB Gold 검사의 유용성을 알아보고자 하였다.

**방 법 :** 2006년 1월부터 2007년 12월까지 분당 서울대학교 병원에 결핵 환자와 접촉하여 내원한 소아를 대상으로 흉부 방사선 사진, TST 및 QuantiFERON-TB Gold 검사를 시행하였다. 초기 TST가 음성인 경우, 3개월 뒤 추적 검사를 시행하였다. TST 결과에 따라 초기 TST가 양성인 경우 감염 여부는 확실치 않으나 잠복 감염의 가능성이 있는 군, 초기 TST는 음성이었으나 3개월 뒤 검사에서 양성 전환된 경우는 잠복 결핵 감염군, 처음과 3개월 뒤 TST가 모두 음성인 경우는 감염되지 않은 군으로 정의하였다. 초기 TST가 음성이었으나 추적검사를 하지 않은 경우는 분석에서 제외시켰다.

**결 과 :** 대상군은 총 49명(남자 22명, 여자 27명)이었으며, 중앙 연령은 7.5세(범위; 3개월-14.7세)이었다. QuantiFERON-TB Gold 검사 양성을 보인 소아는 총 5명으로, 감염 여부는 확실치 않으나 잠복 감염의 가능성이 있는 13명 중 3례(23.1%), 잠복 결핵 감염으로 진단된 8명 중 1례(13%), 그리고 감염되지 않은 21명 중 1례(5%)가 포함되었다. QuantiFERON-TB Gold와 TST의 일치도는 0.72이었다( $\kappa=0.101$ ). TST와 비교하였을 때, QuantiFERON-TB Gold의 민감도는 12.5%(1/8), 특이도는 95.2%(20/ 21)으로 나타났다.

**결 론 :** 결핵에 노출된 소아의 잠복 결핵 감염의 진단에 있어서 QuantiFERON-TB Gold 검사는 TST에 비하여 민감도가 매우 낮아서 임상적 유용성이 불확실하며 더 많은 연구가 필요하다.

## References

- 1) Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: Increased need for better methods. *Emerg Infect Dis* 1995;1:115-23.
- 2) 제7차 전국결핵실태조사 결과보고서, 보건복지부, 대한결핵협회, 1996.
- 3) 결핵환자 신고현황 연보, 질병관리본부, 결핵연구원, 2006.
- 4) Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006;61:616-20.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Okada K, Mao TE, Mori T, Miura T, Sugiyama T, Yoshiyama Y, et al. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. *Epidemiol Infect* 2007;8:1-9.
- 8) Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-61.
- 9) Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st Century. *Chest* 2007;131:1898-906.
- 10) 박경운, 이현정, 김미정, 이광우 외. 결핵특이항원(ESAT-6 및 CFP-10) 자극 후 인터페론-감마 측정을 통한 잠복결핵의 진단. 임상검사와 정도관리 2005;27:237-42.
- 11) 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.
- 12) Davies PDO, Drobniewski F. The use of interferon-gamma-based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:1-3.
- 13) 심태선, 고원중, 임재준, 류우진. 국내에서 잠복결핵의 진단 및 치료. 결핵 및 호흡기 질환 2004;57:101-17.
- 14) Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini BM, Millington K, Fabbri LM, et al. T-cell-based diagnosis of neonatal multidrug-resistant latent tuberculosis infection. *Pediatrics* 2007;119:1-5.
- 15) Eum SY, Lee YJ, Kwak HK, Min JH, Hwang WH, Via LE, et al. Evaluation of diagnostic utility of a whole-blood interferon- $\gamma$  assay for determining the risk of exposure to *Mycobacterium tuberculosis* in Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated individuals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:181-6.
- 16) Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73.
- 17) 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 Med* 2004;170:65-9.
- 18) Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon- $\gamma$  release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:837-45.
- 19) Connell T, Bar-Zeev N, Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis* 2006;42:82-5.
- 20) Molicotti P, Bua A, Mela G, Olmeo P, Delogu R, Ortu S, et al. Performance of QuantiFERON-TB testing in a tuberculosis outbreak at a primary school. *J Pediatr* 2008;152:585-6.
- 21) Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Med* 2006;174:736-42.
- 22) Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR15):49-55.
- 23) Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* 2007;12:88-92.
- 24) Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aylan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005;366:1443-51.