

투베르쿨린 검사가 결핵에 대한 체외 IFN- γ 검사 결과에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 아산생명과학연구소¹, 연세대학교 의과대학 미생물학교실²
이정연, 최희진¹, 조상래², 박이내, 오연목, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동, 심태선

Effect of Tuberculin Skin Test on Ex-vivo Interferon-gamma Assay for Latent Tuberculosis Infection

Jung Yeon Lee, MD., Hee Jin Choi¹, Sang-Nae Cho, Ph. D.², I-Nae Park, MD., Yeon-Mok Oh, MD., Sang Do Lee, MD., Woo Sung Kim, MD., Dong Soon Kim, MD., Won Dong Kim, MD., Tae Sun Shim, MD.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Asan Institute for Life Sciences¹, Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine²

Background : Recently, two commercialized whole-blood assays, QuantiFERON[®]-TB Gold (QFT) and T SPOT-TB[®] (SPOT), which measure the IFN- γ released in the whole blood after being incubation with mycobacterial antigens, were approved for the diagnosis of a latent tuberculosis infection (LTBI). However, there is data on whether or not the previously used PPD skin tests (TST) have any influence on the diagnostic ability of these ex-vivo IFN- γ assays.

Methods : Forty-six 15 year-old students who did not appear to be infected with *Mycobacterium tuberculosis* were enrolled in this study. The peripheral blood was collected and used for two IFN- γ assays. The IFN- γ assays and TST were performed at the baseline (1st). The TST was repeated two months later (2nd), and the IFN- γ assays were repeated two (2nd) and four months (3rd) later only in those subjects who had negative results at the baseline in both the IFN- γ assays and TST. An induration size > 10 mm was considered to be positive in the TST.

Results : The mean TST value was 3.1 ± 5.4 mm (range: 0-20). Of the 46 subjects examined, 13 subjects (28.3%) showed positive results in the two-step TST. Nine (19.6%) were SPOT-positive and only one (2.2%) was QFT-positive. The 2nd and 3rd QFT were carried out in 23 and 25 all-negative subjects, respectively, and all showed negative results. The 2nd SPOT was performed in 23 subjects and only one (4.3%) showed a weak-positive result.

Conclusion : Even though there were some discrepancies in the results of the two ex-vivo IFN- γ assays, it appears that their results were not influenced by a previous TST carried out in two or four months earlier.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 406-412)

Key words : Latent tuberculosis infection, Interferon-gamma assay, Tuberculin skin test, Purified Protein Derivative

서 론

결핵관리에서 가장 중요한 것 중의 하나가 결핵감염의 정확한 진단 및 고위험군의 예방치료이다. 결핵의 발병률이 상대적으로 낮은 미국이나 유럽 등의 국가에서는 활동성 결핵 외에도 발병의 위험이 높은 잠복결핵의 진단 및 치료를 통해 결핵을 근절하려는 노력이 전개되고 있다^{1,2}. 우리나라는 아직도 결핵의 발병률이 세계적으로 중등도에 속하는 국가이므로³ 비

씨지 접종과 활동성 결핵의 치료를 결핵조절정책의 근간으로 채택하고 있다.

국내지침은 생후 1개월 내에 비씨지를 접종하고, 초등학교 1학년 때 비씨지 반흔 여부를 관찰하여 반흔이 없는 경우에 비씨지를 접종하는 간접법을 채택하고 있다. 1997년 이전에는 초등학교 5-6학년 때 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, 이하 TST)를 시행하여 음성인 경우에는 비씨지 재접종을 시행하였으나 현재는 시행하지 않고 있다⁴. 또한 AIDS환자나 6세 이하의 소아에서의 결핵 접촉자에 대하여는 TST를 시행하여 잠복결핵 치료(과거의 예방치료를 의미함)여부를 결정하도록 하고 있다. 따라서 많은 수의 국민이 이미 TST를 시행하였을 것으로 추정되고 있다.

TST에 사용되고 있는 PPD는 결핵균의 배양액을 단백침전시켜 분리한 물질로 약 200가지 이상의 단백

Address for correspondence : **Tae Sun Shim, M.D.**
Address: Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1, Pungnap-Dong, Songpa-Ku, Seoul, 138-736, South Korea
Phone : 02-3010-3892 Fax : 02-3010-6968
E-mail : shimts@amc.seoul.kr
Received : May. 1. 2005
Accepted : Sep. 22. 2005

질이 포함되어 있다. PPD에는 다른 비결핵항산균에 존재하는 단백질도 포함되므로 결핵감염의 진단방법으로서 제한점의 원인이 되기도 하지만 결핵균에 특이적인 단백질도 역시 포함되어 있을 것으로 추정된다^{5,6}. ESAT-6와 CFP-10은 일부 비결핵항산균(*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. marinum*)을 제외하고는 결핵균에 특이적인 단백질이므로⁷, 체외에서 말초혈액세포를 자극하고 IFN- γ 생성능을 관찰하여 잠복결핵의 진단목적에 사용하기에 적합하다. 최근 ESAT-6와 CFP-10 펩타이드를 이용하여 잠복결핵을 진단할 수 있는 QuantiFERON-TB Gold[®] (Cellestis limited, St kilda, Australia)와 T SPOT-TB[®] (Oxford Immunotec Limited, Oxon, UK)검사가 개발되어 잠복결핵의 진단법으로 승인을 받았다. 그러나 이 검사에서 항원으로 사용하는 ESAT-6와 CFP-10이 PPD에도 포함되어 있을 것으로 추정되므로 이전에 PPD를 이용하여 시행한 TST 자체가 상기 항원을 사용하는 체외 IFN- γ 검사의 위양성 결과를 유발할 가능성을 고려할 수 있다. 실제로 TST에 사용하는 PPD가 전신적인 면역기전에 영향을 미침이 보고된 바 있다⁹. Bellete등은 11명의 환자에서 PPD를 자극원으로 사용하는 QuantiFERON-TB[®] 검사를 1-12주 후에 반복하였는데 5명(45%)에서 음성에서 양성으로 전환되어 PPD가 영향을 미쳤을 가능성이 지적되었다^{10,11}.

따라서 본 연구는 PPD를 이용한 TST가 기존에 상품화되어 있는 체외 IFN- γ 검사인 QuantiFERON-TB Gold[®]와 T SPOT-TB[®]검사에 어떤 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 시행되었다.

방 법

1. 대 상

만 15세의 고등학교 1학년 남학생을 대상으로 하였다. 설문지를 이용하여 결핵치료력, 결핵환자 접촉력, 비씨지접종 여부, 전신질환 여부 및 임상증상 여부를 확인하였고 비씨지만흔 존재여부를 확인하였다. 과거 TST 시행여부는 확인할 수 없었다. 흉부엑스선

검사상 모두 활동성 결핵의 증거는 없었다. 각 학생의 부모로부터 서면동의서를 받은 경우만을 대상으로 하였고 서울아산병원 임상연구위원회의 승인을 받았다.

2. 투베르쿨린 검사

TST는 이단계 검사(two-step test)를 시행하였으며 첫 검사에서 음성인 경우에 1-3주 후에 반복하였다. 재검 부위는 첫 주사부위로부터 수 cm 떨어진 곳이나 최초 검사를 시행하지 않았던 팔에 주사하였다. 반복된 주사기간 동안 결핵환자와의 새로운 접촉력은 없었다. 주사는 Mantoux법을 이용하였다. 전박 배면의 병변이 없는 깨끗한 피부에 PPD RT-23 (한국백신[®], 대한민국) 0.1ml (2TU)를 피내주사 하였다. 주사 후 48-72시간 사이에 경결(induration)의 크기를 팔의 길이와 직각이 되는 가장 긴 직경을 mm단위로 기록하였으며, 수포나 괴사 등의 반응은 추가로 기록하였다. 직경을 측정할 때에는 경결이 있을 것으로 예상되는 부위로부터 바깥 쪽으로 1-2cm 떨어진 곳에서 볼펜으로 경결 부위를 향해 그어가다가 저항이 느껴지는 부위에서 멈추어 표시하고 반대쪽에서 동일하게 시행한 후 양쪽 지점 사이의 거리를 측정하였다. 검사결과와 판정은 경결의 크기 10mm이상을 양성으로 하였다. 처음 이단계검사 후 2개월 시점에서 TST를 반복 시행하였다.

3. 체외 IFN- γ 검사

QFT와 SPOT 검사를 처음 TST 직전, TST 후 2개월 및 4개월 시점에서 반복 시행하였다.

1) QuantiFERON-TB Gold[®]

4ml의 말초혈액을 채취하여 96개의 well이 있는 배양판(plate)의 4개의 well에 각각 1ml씩 분주하고 각 well에 음성대조군, PHA (phytohemagglutinin; 양성대조군), ESAT-6 및 CFP-10을 각각 3방울씩 추가하였다. 20시간 동안 37°C에서 배양 후 상청액을 모아 IFN- γ 에 대한 ELISA를 시행하였다. PHA,

ESAT-6, CFP-10을 첨가한 각 well의 IFN- γ 농도에
서 음성대조군 well의 IFN- γ 농도를 뺀 값을 측정치로
하였다. 양성대조군이 0.5 IU/ml 이상이면서 ESAT-6,
CFP-10 모두 0.35 IU/ml 이하인 경우는 음성으로 하
였고, ESAT-6, CFP-10 중 하나라도 0.35 IU/ml 이
상인 경우는 양성으로 판독하였다^{12,13}.

2) T SPOT-TB[®]

방법은 제조회사의 설명대로 시행하였다. 간략히 요
약하면 8ml의 말초혈액을 CPT tube (BD vacutainer[™]
Cell Preparation Tube[™], USA) 에 넣어 6시간 이내
로 실온에서 보관 후 20분간 원심분리(x 1600 rpm)
하였다. 분리된 단핵구를 각 well 당 2.5×10^5 개 넣
고 각각의 well에 음성대조군, PHA (양성대조군),
ESAT-6, CFP-10을 각각 50ul 씩 추가한 후 37°C,
5% CO₂ 조건에서 20시간 배양하였다. 염색 후 실온
에서 약 7분간 건조시키고 CLINISpot[™] plate
reader를 이용하여 각 well의 염색된 세포수를 측정
하였다.

양성대조군의 염색된 세포수는 항상 20개 이상, 음
성대조군의 염색된 세포수는 항상 10개 이하이어야
하며 그렇지 않은 경우는 판독불능으로 처리하였다.
음성대조군의 염색된 세포수가 0-5개 이하인 경우에
는 ESAT-6 또는 CFP-10 의 염색된 세포수가 음성
대조군 보다 5개 이상 많은 경우를 양성, 그렇지 않은
경우를 음성으로 정의하고, 음성대조군의 염색된 세
포수가 5-10개 사이인 경우에는 ESAT-6 또는 CFP-
10 염색된 세포수가 음성대조군의 2배 이상인 경우에
양성으로 정의하였다. 이후 본 논문에서 “양성 세포
수”라 함은 ESAT-6나 CFP-10 으로 자극한 염색된
세포수 중 많은 수에서 음성 대조군의 염색된 세포수
를 뺀 값을 의미한다.

4. PPD내 ESAT-6 존재 여부 검사

ELISA법을 이용하여 PPD내 ESAT-6의 존재여부
를 확인하기 위하여 토끼에서 준비한 ESAT-6 항체
를 이용하여 ESAT-6의 양을 측정하였다.

5. 통계 분석

자료의 통계분석은 windows용 SPSS 프로그램
(SPSS 11.5, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 이
용하였으며 연속형 변수 자료는 평균 \pm 표준편차로
제시하였다. P 값이 0.05이하일 때 통계적으로 유의
한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

대상 46명의 나이는 모두 15세이며 남자이었다. 홍
부엑스션은 모두 정상이었으며 결핵약제 복용력이나
결핵환자와의 확인된 접촉력은 없었다. 비씨지 반흔
은 39명에서 관찰되었다. 4명에서는 비씨지 접촉력이
있음에도 불구하고 반흔이 없었으며 접촉력이 없었
던 2명 및 접촉여부를 알 수 없었던 1명에서 비씨지
반흔이 관찰되지 않았다. 모두 진단 받은 전신질환은
없었다.

2. TST 결과

46명에서 첫번째 TST 경결 크기의 평균값은 $3.1 \pm$
5.4 mm (범위: 0-20)였고, 수포나 괴사 등의 반응을
보인 경우는 없었다. 양성인 7명의 평균값은 $13.4 \pm$
4.6 mm이고, 음성인 39명의 평균값은 1.2 ± 2.8 mm
이었다. 첫번째 검사에서 양성인 7명(15.2%) 중 2명은
15 mm 이상이였다. 7명을 제외한 39명에서 시행한 두
번째 검사 결과 경결 크기의 평균값은 2.7 ± 5.0 mm
(범위: 0-18)이였고 6명(15.4%) 에서 양성반응을 보
여 최종 13/46명(28.3%) 에서 양성 결과를 나타내었
다(Figure 1). 두 번째 검사에서 15 mm 이상인 2명을
포함하여 최종 4명(8.7%) 에서 이단계검사 상 15 mm
이상의 크기를 나타내었다. 이단계검사에서도 모두 음
성인 33명 중 QFT 또는 SPOT 검사 양성이었던 4명
을 제외한 29명 중 24명에서 2개월 후에 TST를 반복
하였고 모두 음성이었다.

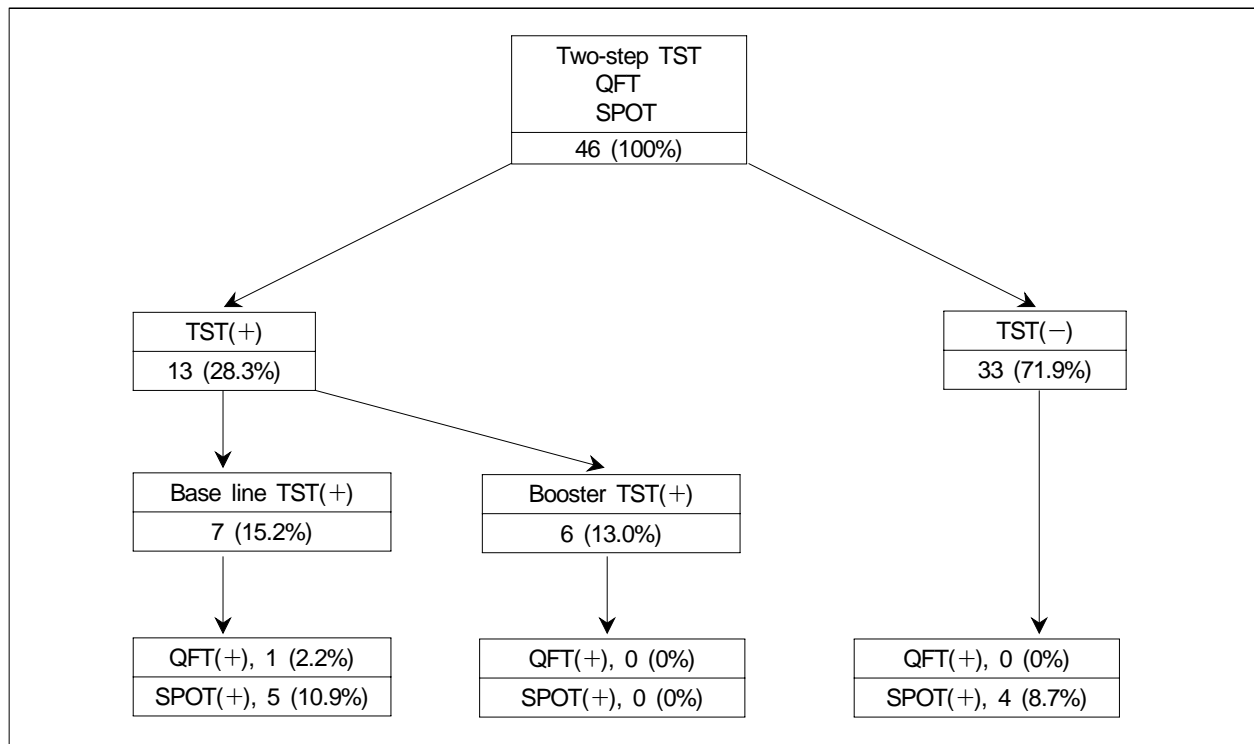


Figure 1. The results of two-step TST, QFT, and SPOT tests at baseline.

TST: tuberculin skin test. QFT: QuantiFERON[®] TB Gold test. SPOT: T SPOT-TB[®] test.

3. 체외 IFN - γ 검사 결과

1) QuantiFERON-TB Gold[®]

46명 중 1명(2.2%)에서 양성이었다(Figure 1). 양성인 1명의 TST 검사상 경결의 크기는 20mm이었고, SPOT 검사도 강하게 양성이어서 실제 감염된 것으로 추정되었다. 그러나 이단계 TST에서 양성인 나머지 12명 모두에서 QFT 음성의 결과를 보였다. 이 학생 모두 과거에 비씨지접종을 시행한 학생이므로 TST 양성인 비씨지접종 때문인지 실제 결핵균에 감염되어 있는지는 확인할 수 없었다. 이단계 TST에서 모두 음성인 33명 중 SPOT 검사 양성되었던 4명을 제외한 29명 중 2개월 후에 23명, 4개월 후에 25명에서 QFT 검사를 반복 시행하여 모두 음성이었다.

2) T SPOT-TB[®]

46명 중 9명 (19.6%)에서 양성이었다(Figure 1). 양성인 5명은 첫 TST에서 양성인 7명 중에서 5명이었고, 두 번째 TST가 양성인 6명 모두 SPOT은 음성이

었다. 나머지 SPOT 양성인 4명은 모두 TST와 QFT 검사 음성이었다. 처음 시행한 TST와 SPOT 및 QFT 검사에서 음성인 29명 중 2개월 째 SPOT 검사를 반복시행 한 23명 중 1명(4.3 %)에서 약하게 양성(양성 세포수가 10개 이하)으로 나왔다. 4개월째에 24명에서 반복하여 SPOT 검사를 시행하였으나 거의 모든 검체에서 음성대조군에서 양성 세포수가 10개를 초과하여 판독불능으로 분석되었으며 이 후 실험을 반복하지 못하였다. 2개월째 검사에서 약양성으로 판명되었던 학생의 경우 음성대조군, 양성대조군, ESAT-6, CFP-10의 양성 세포수가 각각 21, 123, 10, 13으로 음성일 가능성을 시사하였으나 더 이상 추가의 검사는 시행하지 못했다. 이 학생에서 4달째에 시행한 QFT는 음성이었다.

5. PPD내 ESAT-6 항원 검사

PPD 5 ug/ml에 들어 있는 ESAT-6와 ESAT-6 0.125 ug/ml 항원 0.125 ug/ml 농도가 비슷하게 측정

되어 PPD의 구성성분 중 약 2.5%가 ESAT-6임을 알 수 있었다.

고 찰

기준에 잠복결핵을 진단할 수 있는 유일한 검사법인 투베르쿨린 검사 이외에 최근에 IFN- γ 검사를 이용한 잠복결핵 진단법이 개발되었다. PPD 또한 결핵균의 성분이므로 PPD가 체외 IFN- γ 검사에 영향을 미칠 가능성을 고려하였으나 본 연구에서는 투베르쿨린 검사후 4개월 까지 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

연구대상의 대부분이 비씨지접종을 받았기 때문에 TST 양성/QFT 음성이 비씨지접종에 의한 위양성이라면 QFT는 결핵감염의 진단에 특이적이라고 할 수 있다. 그러나 국내에서의 결핵감염 추정치와 비교하면 15세 나이에서 QFT 양성률 2.2%(1/46)는 너무 낮은 수치여서 민감도가 낮을 가능성이 있다. 1995년에 시행된 국내 전국결핵실태조사에 의하면 비씨지반흔이 없는 10-14세에서 TST 양성률은 14.9%, 15-19세에서 양성률은 52.8%이었다¹⁴. 이후 약 10년이 지났지만 국내 결핵 감염률이 급격하게 감소하지는 않았을 것으로 추정된다. 이와 비교하면 SPOT 검사 양성률은 19.6% (9/46)로 국내에서 15세 나이의 학생에서의 추정 감염률과 비슷한 수치를 보여주고 있다. SPOT 양성인 이단계 TST에서 처음 TST 양성인 대상에서만 양성되었고, 1-3주 후에 시행된 두 번째 TST에서 양성인 모든 학생에서 음성이었다. 또한 첫 번째 TST 양성 중 경결의 크기가 15mm 이상인 2명 모두에서 양성을 결과를 보였다. TST에서 경결의 크기가 15mm 이상인 경우 실제 결핵감염에 의할 가능성이 큰 점을 고려할 때 SPOT결과는 이와 잘 부합되는 소견이다¹⁵. 그러나 두 번째 TST에서 양성인 경우에는, 15mm 이상이어도, 과거의 비씨지 접종이 원인일 가능성을 제시하였다. 그러나 TST와 QFT 모두 음성 이면서 SPOT 검사만 양성인 4명의 해석은 명확하지 않다. SPOT 검사의 민감도가 높아 잠복결핵을 올바르게 진단하였을 수도 있지만 위양성일 가능성도 배제할 수 없다. TST 양성인 5명에서는 양성 세포수가

각각 6, 17, 54, 69, 143개이었고, TST 음성인 4명에서는 각각 6, 7, 15, 15개이었다. 즉 TST 음성/SPOT 양성에서는 모두 약양성의 경향을 보였다. SPOT 검사에서 양성인 기준을 더 높게 설정하였다면 이 4명의 학생은 음성으로 판정되었을 가능성이 있다. 따라서 아직 SPOT 검사에서 약양성의 소견이 실제 감염을 의미하는지 혹은 기준치를 낮게 잡아서 발생한 위양성인지는 알 수 없다. 동물실험을 이용하거나 혹은 대상 학생들을 장기간 관찰하여 결핵의 발병여부를 관찰함으로써 이 검사 결과의 의미를 확인할 수 있을 것으로 생각된다. 그러기 위하여는 많은 수의 대상이 필요할 것이다.

2개월, 4개월 후에 반복한 검사에서 QFT는 모두 음성의 결과를 보여주었다. 이는 QFT 검사의 재현성이 좋음을 의미하며 또한 2-4개월 전에 시행한 TST가 검사결과에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. Mashishi 및 Schmittl 등^{16,17}도 체외 IFN- γ 검사의 재현성이 좋음을 보고한 바 있다. 만일 대상 학생들이면 과거에도 TST를 시행하였다면 TST는 장기간 후에도 체외 IFN- γ 검사 결과에 영향을 미치지 않았다고 평가할 수 있다. 국내에서 1997년 이전까지는 초등학교 5-6학년 때 비씨지접종 필요 여부를 확인하기 위하여 TST를 시행하였으나 본 연구의 대상인 학생들은 1997년 당시 더 어린 나이였으므로 TST는 거의 시행하지 않았을 것으로 추정된다. 따라서 TST시 사용하는 PPD가 체외 IFN- γ 검사에 미치는 장기적인 영향에 대하여는 본 연구를 통하여 확인할 수 없었다. 그러나 TST에서 사용하는 PPD는 피내주사 후 짧은 시간에 체내에서 소멸될 것으로 생각되며, 본 연구에 사용한 검사방법에서는 20시간 배양하는 방법을 사용하였으므로 검사 당시 체내에 자극항원이 없다면 이 항원에 감작된 기억세포가 있더라도 효과세포(effector cell)가 없어서 20시간의 배양 동안 IFN- γ 를 생성, 분비하지 못할 것으로 추정되므로 장기간의 영향도 없을 것으로 추정된다¹⁸. 반면에 SPOT 검사에서는 1명에서 TST 2개월 후에 양성인 결과를 보였으나 양성 세포수가 6개로 약양성의 소견이었다. PPD의 영향인지, 기준치가 낮아서 위양성으로 판독된 것인지는 본 연구에서 확인할 수 없었다. TST, QFT 모

두 음성이고 2개월의 짧은 기간이었으므로 그 사이에 새로이 결핵균에 감염되었을 가능성은 희박할 것으로 생각된다.

본 연구에서 사용한 QFT와 SPOT 검사는 펩타이드의 구성은 다르지만 똑 같은 항원인 ESAT-6와 CFP-10을 결핵균 특이 항원으로 사용하는 점에서는 동일하지만 IFN- γ 의 측정에 각각 ELISA와 ELISPOT 법을 사용하는 차이점이 있다. 일반적으로 ELISPOT 법이 ELISA보다 더 민감한 방법으로 알려져 있고 본 연구결과와도 부합된다. 그러나 양 검사 모두 양성결과 음성을 구분하는 기준치를 설정하여야 하며, 이 기준치를 어떤 값으로 설정하느냐에 따라 결과값에 많은 차이를 가져올 수 있다. 본 연구에서는 한국인을 대상으로 한 기준치가 아닌 상기 검사법 제조회사의 양성 기준을 그대로 사용하였다. 인종에 따라 같은 결핵환자라도 ELISPOT 검사에서 양성 세포수가 차이가 있음이 보고되었고¹⁸, IFN- γ 의 유전자형에 따라 IFN- γ 생성능력의 차이가 있음이 보고되었다^{19,20}. 그러므로 외국인을 대상으로 한 검사의 기준치는 한국인에서 적합하지 않을 가능성이 있다. QFT의 경우 IFN- γ 의 양성 기준치를 0.35IU/ml로 정하고 있으나²¹ 본 연구자의 경험에 의하면 더 낮은 가능성이 있다(데이터 제시 안됨). 따라서 이 체외 IFN- γ 검사법을 국내에서 사용하기 위해서는 한국인을 대상으로 시행한 기초자료를 기준으로 하여 적절한 기준치의 설정이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 잠복결핵의 진단을 위해 상품화된 체외 IFN- γ 검사인 QFT와 SPOT 검사는 4개월 내의 단기간에 시행한 TST에 의하여 영향을 받지 않음이 확인되었으나 추후 국내에서의 사용을 위해서는 한국인을 대상으로 한 기초자료를 기반으로 양성 기준치를 적절하게 설정하기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

최근 말초혈액을 결핵균 특이 항원으로 자극후 분비되는 IFN- γ 를 측정하는 QuantiFERON[®]-TB Gold

(QFT) 와 T SPOT-TB[®] (SPOT) 검사가 임상에서 잠복결핵의 진단에 상품화되어 사용되고 있다. 그러나 이전에 시행한 투베르쿨린 검사가 상기 체외 IFN- γ 검사의 위양성을 유발할 수 있는 가능성에 대해서는 아직 발표된 자료가 없다.

방 법 :

과거 결핵치료력 또는 환자 접촉력이 없는 46명의 15세 남자 고등학생을 대상으로 하였다. 혈액을 채취하여 IFN- γ 검사를 시행하고, 이단계 TST를 시행하였다. 첫 번째 검사에서 IFN- γ 검사와 TST가 모두 음성인 학생을 대상으로 하여 2개월 후에 TST, 2개월, 4개월 후에 QFT, 그리고 2개월 후에 SPOT 검사가 반복 시행되었다.

결 과 :

TST 경결 크기의 평균값은 3.1 ± 5.4 mm (범위: 0-20)였고, 이단계 TST에서 최종 13/46명(28.3%)이 양성 결과를 나타내었다. SPOT검사는 9명(19.6%)에서 양성이었으며 QFT는 1명(2.2%)에서만 양성이었다. 첫 IFN- γ 검사와 TST에서 모두 음성인 학생 24명에서 2개월에 시행한 TST 모두 음성이었다. 2개월(23명) 및 4개월(25명)에 시행한 QFT 검사는 모두 음성이었다. 2개월에 SPOT 검사를 시행한 23명 중 1명(4.3%)에서 약양성 결과를 보였다.

결 론 :

두 가지 체외 IFN- γ 검사의 결과에 일부 차이가 있었으나 2개월 및 4개월 이전에 시행된 TST가 체외 IFN- γ 검사결과에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
2. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice: latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-6.
3. Scientific Committee in Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. National survey of mycobacterial diseases other than tuberculosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 1995;42:277-92.
4. Hong YP, Kim SJ. Tuberculosis. 4th ed. Seoul: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease;

- 1993.
5. Black GF, Dockrell HM, Crampin AC, Floyd S, Weir RE, Bliss L, et al. Patterns and implications of naturally acquired immune responses to environmental and tuberculous mycobacterial antigens in northern Malawi. *J Infect Dis* 2001;184:322-9.
6. Chaparas SD, Vandiviere HM, Melvin I, Koch G, Becker C. Tuberculin test: variability with the Mantoux procedure. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:175-7.
7. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun* 1996;64:16-22.
8. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
9. Mawa PA, Pickering JM, Miro G, Namujju PB, Watara C, Anyaegani G, et al. The effect of tuberculin skin testing on viral load and anti-mycobacterial immune responses in HIV-1-infected Ugandan adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:586-92.
10. Rothel JS, Radford AJ. Comparison of tuberculosis tests: finding truth or confirming prejudice? *Clin Infect Dis* 2003;36:1206-7.
11. Bellefe B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, et al. Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis* 2002;34:1449-56.
12. Pottumarmthy S, Morris AJ, Harrison AC, Wells VC. Evaluation of the tuberculin gamma interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999;37:3229-32.
13. Desem N, Jones SL. Development of a human gamma interferon enzyme immunoassay and comparison with tuberculin skin testing for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5:531-6.
14. Ministry of Health & Welfare KNTA. Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea. Seoul: Ministry of Health & Welfare, Korean National Tuberculosis Association; 1995.
15. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
16. Schmittl A, Keilholz U, Scheibenbogen C. Evaluation of the interferon-gamma ELISPOT-assay for quantification of peptide specific T lymphocytes from peripheral blood. *J Immunol Methods* 1997;210:167-74.
17. Mashishi T, Gray CM. The ELISPOT assay: an easily transferable method for measuring cellular responses and identifying T cell epitopes. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:903-10.
18. Lalvani A, Nagvenkar P, Udawadia Z, Pathan AA, Wilkinson KA, Shastri JS, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001; 183:469-77.
19. Lopez-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R, Gonzalez A, Codoceo R, Madero R, et al. Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 970-5.
20. Pravica V, Asderakis A, Perrey C, Hajeer A, Sinnott PJ, Hutchinson IV. In vitro production of IFN-gamma correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN-gamma gene. *Eur J Immunogenet* 1999; 26:1-3.
21. 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.