



# Interferon-gamma Release Assay의 임상적 이용

## Clinical Applications of Interferon-gamma Release Assays

우광숙 · 김경희

Kwang-Sook Woo, M.D., Kyeong-Hee Kim, M.D.

동아대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

*Mycobacterium tuberculosis* infection remains an important problem in Korea and globally. Interferon-gamma release assays (IGRAs) are blood-based tests that measure the amount of interferon-gamma released by T lymphocytes after stimulation by antigens specific for *M. tuberculosis*. IGRAs are not recommended for diagnosis of active pulmonary tuberculosis because they cannot distinguish between latent tuberculosis infection (LTBI) and the active disease. For extrapulmonary tuberculosis, IGRAs are considered adjuvant diagnostic tools. The diagnostic performance of IGRAs differs according to infection site. The sensitivity of IGRAs in children is suboptimal in low- and middle-income countries. In Korea, for children who have received a *M. bovis* bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine after 1 yr of age or have been inoculated with the BCG vaccine twice or more, IGRA is recommended instead of the tuberculin skin test (TST). Diagnosis and treatment of LTBI before the initiation of anti-tumor necrosis factor (TNF) agents are recommended in patients with immune-mediated inflammatory diseases because anti-TNF therapy is associated with an increased risk of developing tuberculosis. A strategy using both TST and IGRA is used for immunocompromised adults in Korea; positive results obtained by either test confirm a diagnosis of LTBI. Negative results of only TST are not considered conclusively negative for LTBI. In addition to interferon-gamma, a biomarker to discriminate between active and latent tuberculosis is required, and IP-10 and IL-2 are currently being investigated in this regard. The use of IGRA would improve the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis and LTBI.

**Key Words:** Interferon-gamma release assays, Latent tuberculosis, Sensitivity, Specificity

### 서론

2001년 이전에는 Tuberculin skin test (TST)가 *Mycobacterium tuberculosis* infection을 진단할 수 있는 유일한 면역학적 검사였다. Interferon-gamma release assay (IGRA)는 *M. tuberculosis* 항원에 대한 반응으로 분비된 interferon-gamma (IFN- $\gamma$ )를 측정하여 결핵균에 감염되었는지를 검출하는 검사로 2001년 처음으로 QuantiFERON-TB test (QFT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)가 미국 식약처(Food and Drug Administration,

**Corresponding author:** Kyeong-Hee Kim

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daeshingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea  
Tel: +82-51-240-2850, Fax: +82-51-255-9366, Email: progreen@dau.ac.kr

Received: January 2, 2015

Revision received: April 30, 2015

Accepted: June 11, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

FDA) 승인을 얻었다. 2003년 미국 질병관리본부(CDC)에서는 QFT 사용에 대한 가이드라인을 발표하였고, 2005년 QFT-Gold 사용에 대한 가이드라인을 추가하였다. 2007년 QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT)가 개발되어 초기에 사용되었던 항원 ESAT-6와 CFP-10 외에 TB7.7항원을 추가하였고 채혈 시험관에 이들 항원들을 코팅하여 채혈과 동시에 결핵균 항원에 노출되도록 개선하였다. 2008년에는 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK)이 4번째로 FDA 승인을 받게 되었다. 2010년 새롭게 업데이트된 CDC의 IGRA 사용 가이드라인에서는 QFT-GIT와 T-SPOT 이 모두 활동성 결핵을 포함하는 *M. tuberculosis* 감염의 확인을 위한 진단적 보조로 사용될 수 있다고 승인하였다 [1]. 2014년 발표된 국내 결핵진료지침 개정판에서도 잠복결핵과 폐외결핵의 진단적 보조로 사용 가능하다고 발표하였다[2]. 국내에서는 TST 또는 IGRA 양성도 결핵균 감염을 의미하며 잠복결핵과 활동성 결핵을 감별하지 못하므로 활동성 결핵을 진단하기 위해 사용하는 것은 권고하지 않는다. 본 종설에서는 폐외결핵, 소아 결핵, tumor necrosis factor (TNF)-blocker 사용환자와 기타 면역 억제자, 결핵 치료 모니터링에서의 IGRA 사용에 대해서 소개하고 향후 IGRA의 전망을 예측해 보고자 한다.

## IGRA의 임상적 이용

### 1. 폐외결핵(Extrapulmonary tuberculosis)

폐외결핵은 국내 전체 결핵의 약 14-20%를 차지하며 점차 증가하고 있다. 폐외결핵은 폐결핵에 비해 진단이 쉽지 않아 저평가되었을 가능성이 있고, 호발 장기는 흉막, 림프절, 복부, 골 및 관절, 중추신경계 등의 순이다[3]. IGRA는 폐외 결핵 환자의 진단에 보조적인 진단방법으로 도움을 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다. 폐외결핵 환자에서 IGRA를 시행한 20개의 연구를 메타 분석한 자료에 따르면 QFT-G or GIT와 T-SPOT.TB의 민감도가 각각 72%, 90%이고, 특이도가 각각 82%, 68%로 보고되었다[4]. 폐외결핵의 IGRA 민감도는 감염 부위에 따라 다르게 보고되고 있다. 림프절이나 골관절 결핵의 경우 민감도가 높으나 결핵성 수막염의 경우는 민감도가 더욱 낮게 보고되어 있기에 주의가 필요하다. 림프절 결핵이 의심되는 환자에서 TST의 민감도와 특이도는 각각 65%와 81%, IGRA의 민감도와 특이도는 각각 86%-94%와 80%-87%로, 특히 다른 폐외결핵에 비해서 림프절 결핵에서 민감도가 높은 것으로 보고되었다[5-7]. 국내 결핵진료지침 개정판에서도 IGRA 음성인 경우는 림프절 결핵 진단을 배제하는 데 도움이 되는 경우가 있지만, IGRA 검사만으로 림프절 결핵을 진단 또는 배제하는 것에 이용할 수 없으므로 조직학적 검사와 배양 검사를 통하여 확진하도록 권고하고 있다[2].

### 2. 소아 및 청소년

소아는 결핵에 감염된 이후 질병으로 발전할 위험이 높아서 특히 주의가 요구된다. 결핵감염 이후에 질병으로 발전할 위험(취약성)은 소아의 연령과 면역 상태에 의해 주로 결정된다. 정상 면역능을 가진 큰 소아, 청소년 및 성인은 결핵감염이 결핵으로 진행할 위험이 낮은(평생에 걸쳐 결핵이 발생할 위험률이 5%-10%) 반면, 6세 이하 특히 2세 이하의 소아는 결핵으로 진행할 위험이 높다(평생 위험률 40%-50%) [8-11]. 소아는 전체 결핵의 25%-35%가 폐외결핵으로 성인(10%-15%)보다 폐외결핵의 빈도가 더 높다. 소아의 경우 결핵균 검출이 어렵고 결핵균 감염률이 낮기 때문에 임상적으로 결핵이 의심되지만 결핵균이 검출되지 않을 경우 결핵균 면역검사가 결핵의 감별진단에 도움이 된다. IGRA는 bovis-bacille Calmette-Guérin (BCG) 접종에 영향을 받지 않는 장점이 있어 TST가 위양성으로 의심되는 경우 시도할 수 있다. 2010년 CDC IGRA 사용 가이드라인에서는 5세 미만 소아인 경우 TST가 선호되지만 IGRA도 검사 가능한 것으로 분류하였다. 소아에서는 채혈이 어렵고, 결핵감염의 미생물학적인 확진이 어려우며, BCG를 최근에 접종하였기 때문에 IGRA의 정확성을 평가하기 어려웠다[1]. 2014년에 발표된 소아 IGRA 검사의 메타분석 결과를 보면 국가의

소득수준에 따라서 QFT-GIT와 T-SPOT 검사의 민감도나 특이도가 차이가 나는 것으로 되어 있다[12]. 높은 소득 국가인 경우 QFT-GIT 민감도는 79%, 특이도는 97%, 낮은 소득 국가인 경우는 각각 57%, 85%로 낮아진다. T-SPOT은 높은 소득 국가 민감도와 특이도는 각각 67%, 98%이고 낮은 소득 국가는 각각 61%와 93%이다. TST는 국가별 소득에 따른 차이가 줄어들어 높은 소득과 낮은 소득 국가의 특이도는 92%와 90%, 민감도는 78%와 67%를 보인다. 출생 직후 BCG 백신 예방접종이 필수인 우리나라에서는 BCG 백신을 1세 이후에 접종 받았거나, 2회 이상 접종 받은 경우는 5세 미만 연령을 포함한 전 연령에서 TST를 실시하지 않고 IGRA로만 결핵감염 여부를 확인하도록 권고하고 있다[2].

### 3. TNF-blocker 치료예정자 및 기타 면역저하자

TNF 길항제는 크론병, 류마티스 관절염, 강직성 척추염과 같은 면역매개 염증성 질환에 널리 이용되고 있다[13]. TNF 길항제 치료 예정자는 반드시 활동성 결핵 및 잠복결핵감염에 대한 검사를 시행하여야 한다[14]. TNF- $\alpha$  항결핵 방어기전에서 육아종의 형성 등 중요한 역할을 하는데 TNF 길항제가 이 과정을 억제하기 때문에 결핵을 포함한 여러 기회감염성 질환이 증가하기 때문이다[15, 16]. 2014년 국내 결핵진료지침에서는 TNF 길항제 치료예정자를 대상으로 반드시 활동성 결핵 및 LTBI에 대한 검사를 시행하도록 하고 있다[2]. LTBI의 진단은 IGRA 단독 혹은 TST와 IGRA 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며, TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합 사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵감염으로 판정한다. 잠복결핵 평가를 위하여 TST가 기본으로 시행되지만 면역저하자에서 위음성의 빈도가 높은 것이 단점이며, TST 양성 기준은 경결의 크기 10 mm 이상이다. 정상 면역인에서는 TST 양성자에서 IGRA를 시행하여 결핵감염을 확인하는 TST/IGRA 2단계 검사를 선호하나 면역저하자에서는 적용되지 않는다[17, 18]. TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자 외에도 HIV 감염인, 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자, 모든 연령에서 최근 2년 내 감염(TST 양전)이 확인된 경우에 잠복결핵 감염으로 진단될 경우 적절한 잠복결핵 감염에 대한 치료를 시행해야 한다.

### 4. 결핵치료 모니터링

2012년 발표된 항결핵제 치료 후의 IGRA 유용성에 대한 메타분석을 보면 항결핵제 치료 후 T-SPOT 검사의 reversion rate는 5.7%-13.9%, QFT-GIT 검사의 경우는 14.3%-41.9%의 범위를 보이며, 소아에서의 reversion rate는 14.3%와 20.3%를 보고한 연구가 있다[19]. 대개 초기에 높은 interferon-gamma 농도를 보인 경우에는 지속적으로 양성 결과를 보여 연속적인 검사가 크게 도움이 되지 못

한다[20]. 최근 한 연구에서 활동성 폐결핵 환자의 치료시작 2개월째에 QFT-GIT 검사가 음전(reversion)을 보인 경우 재발의 위험도가 의미있게 증가함을 보고하면서, 결핵의 재발과 환자의 IFN- $\gamma$  면역 반응과의 연관성이 있을 수 있음을 시사하였다[21].

### 5. 향후 IGRA 전망

IGRA는 잠복결핵 감염 진단의 유일한 검사였던 TST와 비교하여 특히 고위험군에서 활동성 결핵으로의 진행을 예측하는 데 높은 양성예측도를 보이는 것으로 나타났다[22]. 그러나 IGRA 양성인 경우 결핵 감염으로 진단할 수 있지만 잠복결핵 감염과 활동성 결핵을 감별하지 못하는 단점이 있다. 이러한 제한점을 극복하기 위하여 연구가 진행되고 있다. IL-2 response가 잠복결핵감염에서 더 높게 일어난다는 연구들에 대한 메타 분석이 나와 있으며, 결핵 감염군에서 IP-10 mRNA 발현이 더 증가되어 있고 이를 전혈에서 검출하기 위한 신속 분자 검사도 소개되어 있다[23, 24]. Interferon-gamma 외에도 결핵 감염에 특이적인 biomarker가 발견된다면 면역학적 진단의 효용성이 더 커질 전망이다.

### 6. 결어

IGRA는 cytokine이 일상적인 진단영역에 들어온 최초의 검사로서, 잠복결핵감염의 진단에 대한 관심을 매우 증폭시켰다. 또한 각 나라의 결핵 유행률에 따라 검사의 진단성능이 크게 차이 나는 현상도 보였으며, 각국의 잠복결핵 진단에 대한 가이드라인도 새로이 설정되었다. 국내에서는 잠복결핵과 폐외결핵의 진단에 IGRA의 이용이 증가할 것으로 생각된다.

## 요 약

*Mycobacterium tuberculosis* 감염은 국내와 전세계적으로 여전히 중요한 문제이다. Interferon-gamma release assay (IGRA)는 *M. tuberculosis* 특이항원으로 말초혈액 내의 T 림프구를 자극한 후에 유리된 interferon-gamma의 양을 측정하여 결핵균에 감염되었는지를 검출하는 검사이다. IGRA는 잠복결핵감염과 활동성 결핵을 감별할 수 없기 때문에 활동성 폐결핵의 진단에는 추천되지 않지만 폐외결핵의 진단에 보조적인 진단 방법으로 이용될 수 있다. 폐외결핵에서의 IGRA 진단적 성능은 감염 부위에 따라 다르다. 소아에서의 IGRA 민감도는 소득수준이 낮거나 중간 정도인 국가에서는 기대에 미치지 못하는 것으로 보고되고 있다. 국내에서는 BCG 백신을 1세 이후에 맞았거나, 2회 이상 접종 받은 경우에는 투베르쿨린 검사 대신에 IGRA로만 결핵 감염 여부를 확인하도록 권장하고 있다. Tumor necrosis factor (TNF) 길항제 치료는 결핵 발생의 위험을 증가시키기 때문에 TNF 길항제 치료 예정자인

경우에는 잠복 결핵 감염을 진단, 치료하도록 해야 한다. 국내에서는 성인 면역저하자인 경우 IGRA 단독 혹은 IGRA와 투베르쿨린 검사 병합법을 사용할 수 있으며, 투베르쿨린 검사 단독으로 잠복 결핵 감염 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. interferon-gamma 외에도 IP-10과 IL-2가 활동성 결핵과 잠복결핵감염을 구별할 수 있는 표지자로 연구가 진행되고 있다. 요약하면 IGRA의 사용은 잠복결핵감염과 폐외결핵의 진단에 도움이 되고 있다.

## REFERENCES

1. Mazurek GH, Jereb JA, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-25.
2. Korean guidelines for tuberculosis. 2nd ed. 2014 Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention.
3. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. Tuberc Respir Dis 2015;78:47-55.
4. 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.
5. 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;167:2255-9.
6. 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.
7. Kim YK, Uh Y, Lee NS, Cho MY, Eom M, Kim HY. Whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of tuberculous lymphadenitis. Tohoku J Exp Med 2011;224:189-93.
8. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1078-90.
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:278-85.
10. Perez-Velez CM and Marais BJ. Tuberculosis in children. N Engl J Med 2012;367:348.
11. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. Lancet Infect Dis 2008;8:498-510.

12. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis* 2014;14 Suppl 1:S6.
13. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:819-36.
14. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
15. Quesniaux VF, Jacobs M, Allie N, Grivnenikov S, Nedospasov SA, Garcia I, et al. TNF in host resistance to tuberculosis infection. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:157-79.
16. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Infection risk associated with anti-TNF- $\alpha$  agents: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:571-82.
17. Shim TS. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection due to initiation of anti-TNF therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76:261-8.
18. Smith R, Cattamanchi A, Steingart KR, Denkinger C, Dheda K, Winthrop KL, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: evidence in immune-mediated inflammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:377-84.
19. Chiappini E, Fossi F, Bonsignori F, Sollai S, Galli L, de Martino M. Utility of interferon- $\gamma$  release assay results to monitor anti-tubercular treatment in adults and children. *Clin Ther* 2012;34:1041-8.
20. Kim KH, Lee SW, Chung WT, Kim BG, Woo KS, Han JY, et al. Serial interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immunosuppressive agents. *Korean J Lab Med* 2011;31:271-8.
21. Hang NT, Matsushita I, Shimbo T, Hong le T, Tam do B, Lien LT, et al. Association between tuberculosis recurrence and interferon- $\gamma$  response during treatment. *J Infect* 2014;69:616-26.
22. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 2012;142:63-75.
23. Mamishi S, Pourakbari B, Teymuri M, Rubbo PA, Tuaillon E, Keshtkar AA, et al. Diagnostic accuracy of IL-2 for the diagnosis of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:2111-9.
24. Blauenfeldt T, Heyckendorf J, Graff Jensen S, Lange C, Drabe C, Hermansen TS, et al. Development of a one-step probe based molecular assay for rapid immunodiagnosis of infection with *M. tuberculosis* using dried blood spots. *PLoS One* 2014;9:e105628.