

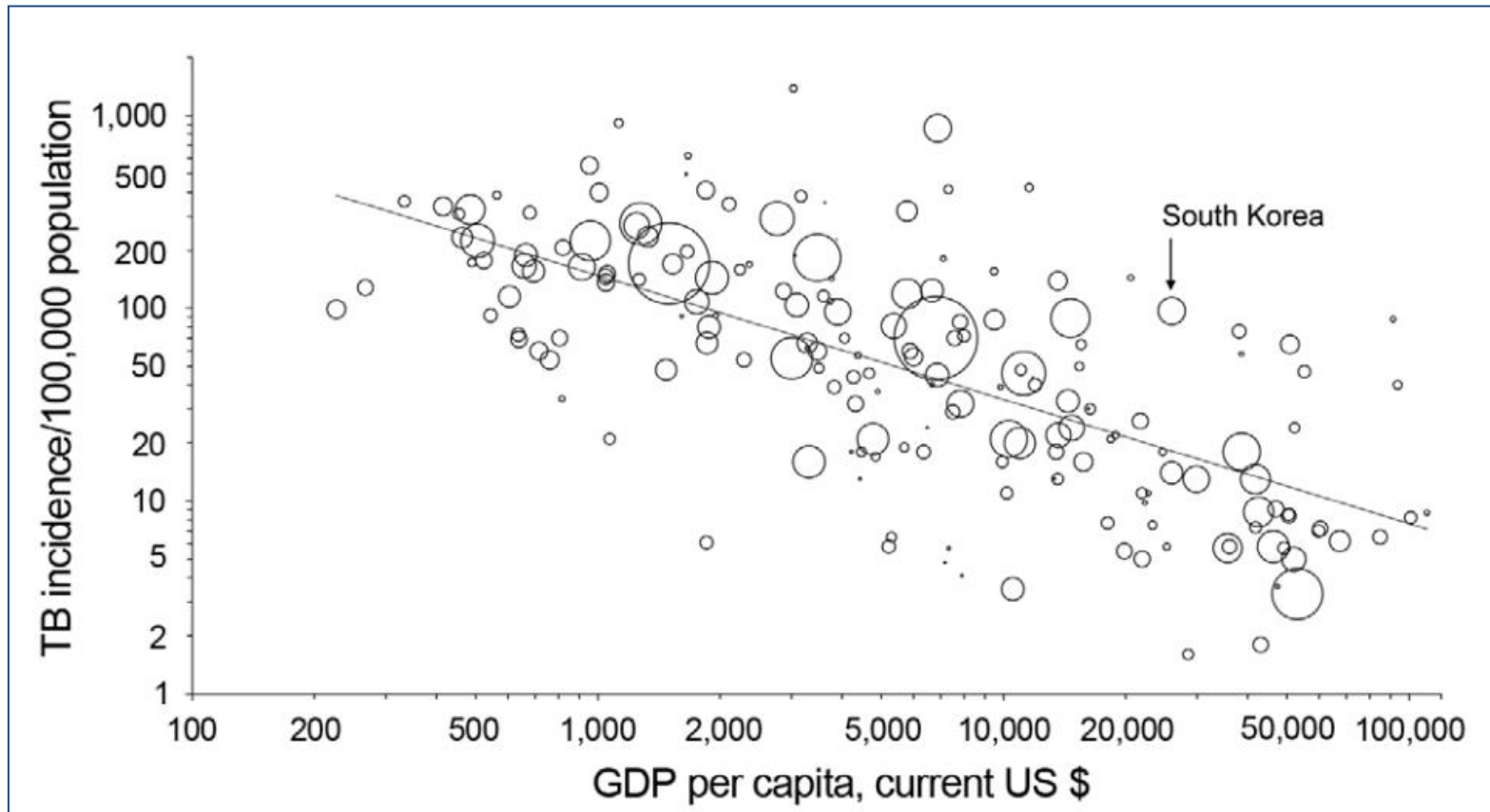
# 잠복결핵의 병태생리와 진단

이정규

서울의대 호흡기내과/서울특별시보라매병원

# 결핵의 유병률

- 2014년 결핵 유병률 101명/10만명, 발생률 86명/10만명

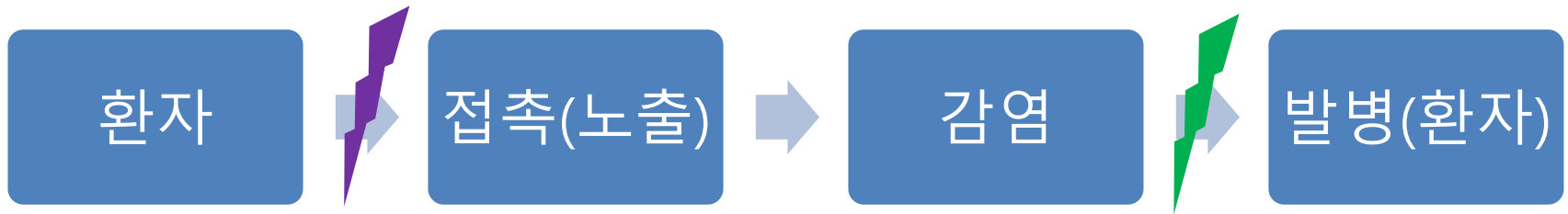


WHO 2015.

Yim JJ, et al. Emerg Infect Dis 2015;21(11):1913-20.

# 결핵 퇴치 전략

## 결핵 감염의 악순환



감염 예방 : 전염성 결핵환자의 조기 발견(진단)과 치료

발병 예방 : 결핵균에 감염된 사람의 발병을 차단  
→ 잠복결핵의 치료

# 잠복결핵의 정의

- 결핵균이 인체에 서식하고 있지만 임상적인 결핵을 일으키지 않고 장기간 잠복하고 있는 상태
- State of persistent bacterial viability, immune control, and no evidence of clinically manifested active tuberculosis
- 저산소증이나 산성환경에 노출된 결핵균이 대사과정을 거의 멈추거나 매우 느리게 증식하며 잠복상태로 돌입

# 잠복결핵의 역학

- 잠복결핵의 연간 감염 위험을 수학적 모델을 통해 추산
  - 직접적 산출 : 잠복결핵감염 survey (131 surveys, 1950~2011)
  - 간접적 산출 : WHO 도말양성 결핵 유병률 data (1990~2014)

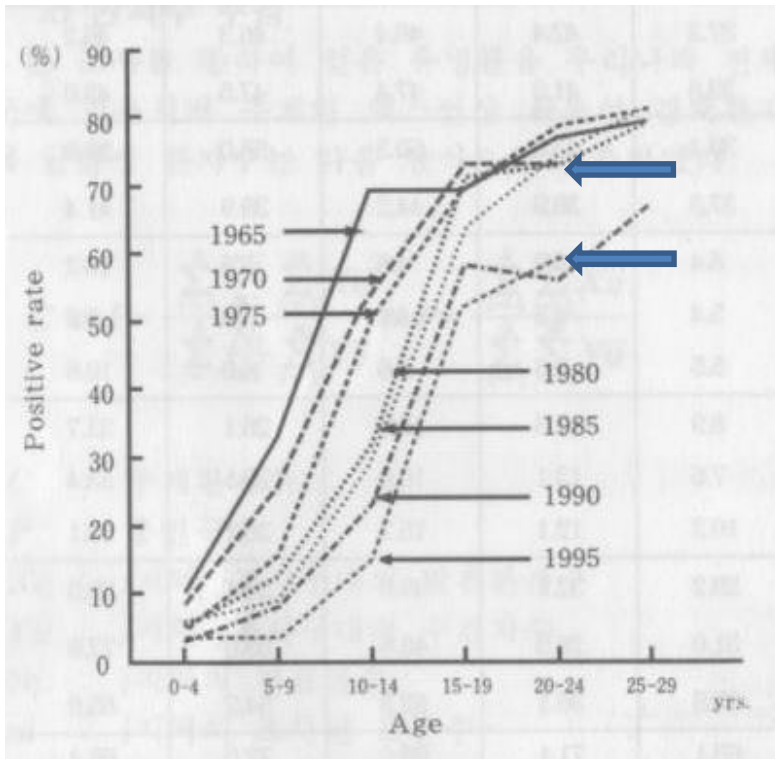
**Table 1. Proportion of population with latent TB infection.**

WHO region	All LTBI	
	Prevalence (%)	Proportion of infections in children <15 y (%)
AFR	22.4 [20.6–24.6]	13.3 [11.8–14.6]
AMR	11.0 [7.0–20.0]	2.3 [1.3–3.7]
SEA	30.8 [28.3–34.8]	7.4 [6.3–8.2]
EMR	16.3 [13.4–20.5]	7.9 [6.0–9.4]
WPR	27.9 [19.3–40.1]	2.4 [1.7–3.5]
EUR	13.7 [9.8–19.8]	2.0 [1.3–2.7]
<b>GLOBAL</b>	23.0 [20.4–26.4]	5.9 [5.1–6.7]

# 잠복결핵의 역학

➤ 제 7차 전국결핵실태조사

➤ 젊은 군인 대상 연구



20-24세 >

1985년 : 74.5%

1995년 : 59.3%

**Table 3** Comparison of TST reactivity with presence of BCG scar in healthy young soldiers

	BCG scar (-) (n = 144) n (%)	BCG scar (+) (n = 607) n (%)	P value
Age, years, mean ± SD	19.7 ± 0.6	20.1 ± 1.0	<0.001
TST (mm), mean ± SD	4.03 ± 5.3	5.65 ± 5.8	0.001
Cut-off ≥10 mm	27 (18.8)	173 (28.5)	0.017
Cut-off ≥15 mm	6 (4.2)	50 (8.2)	NS

TST = tuberculin skin test; BCG = bacille Calmette-Guérin; (+) = positive; (-) = negative; SD = standard deviation; NS = non-significant.

# 잠복결핵의 역학

**J 중앙일보** **사회** 뉴스검색

검찰·법원 교육 사건사고 복지노동 지역 건강

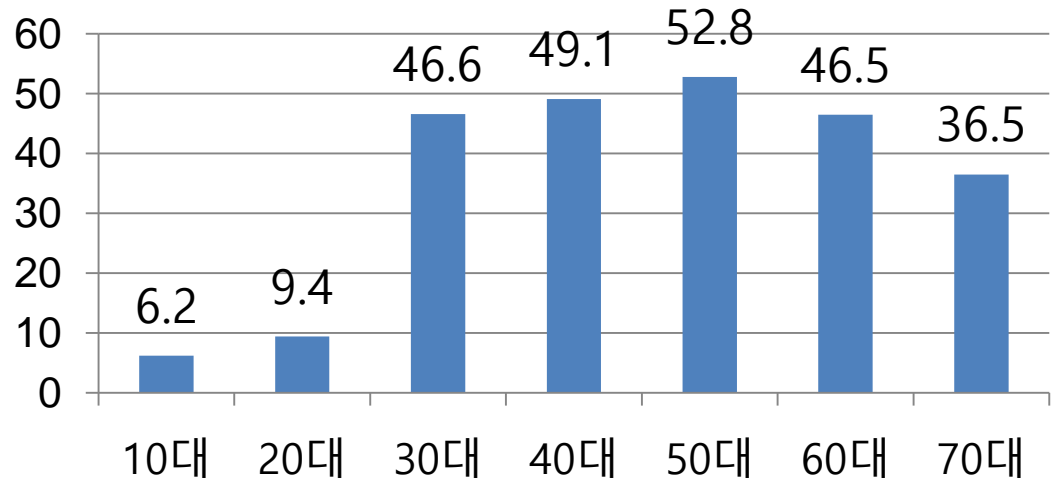
## "10명 중 4명 가까이 잠복결핵 감염...30대부터 급증"

[중앙일보] 입력 2016.09.26 13:25 수정 2016.09.26 13:26

📄 ⬇️ 가 가

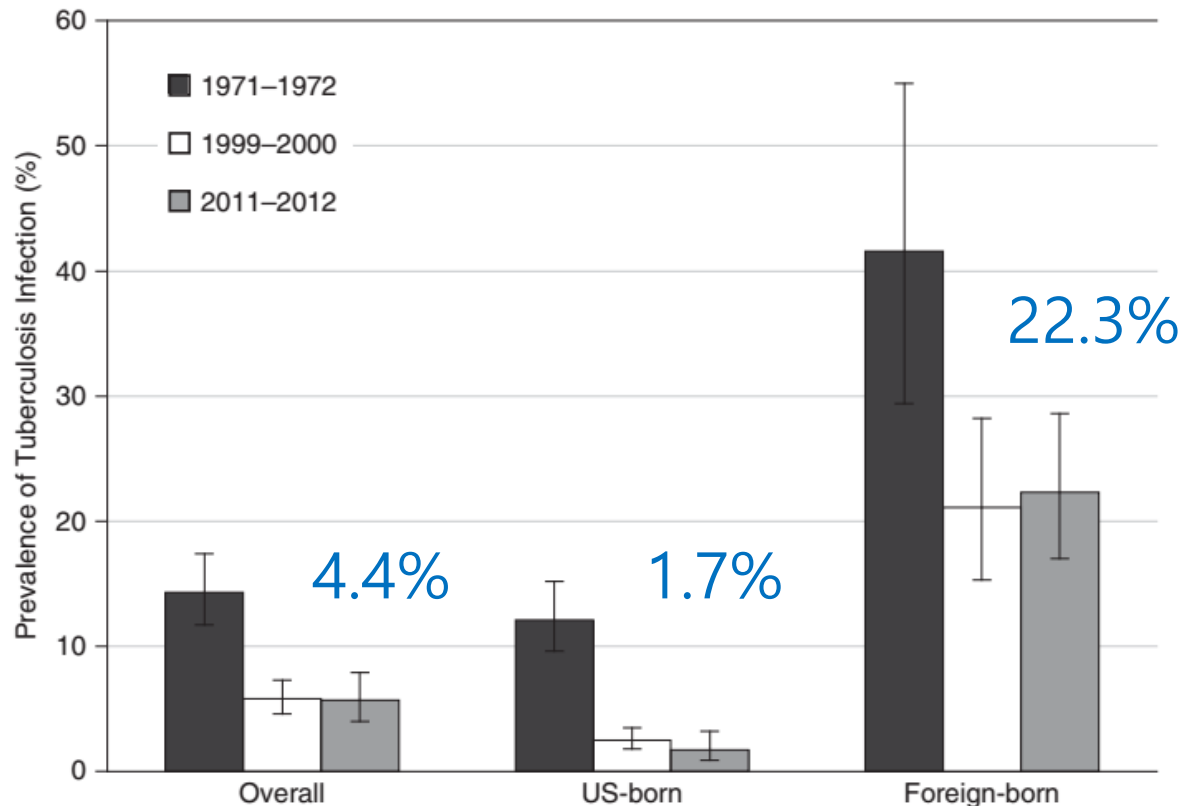
- 질병관리본부, 국민건강영양조사 731명 대상 잠복결핵 검사  
➤ 양성률 36.8%

잠복결핵감염 양성률(%)



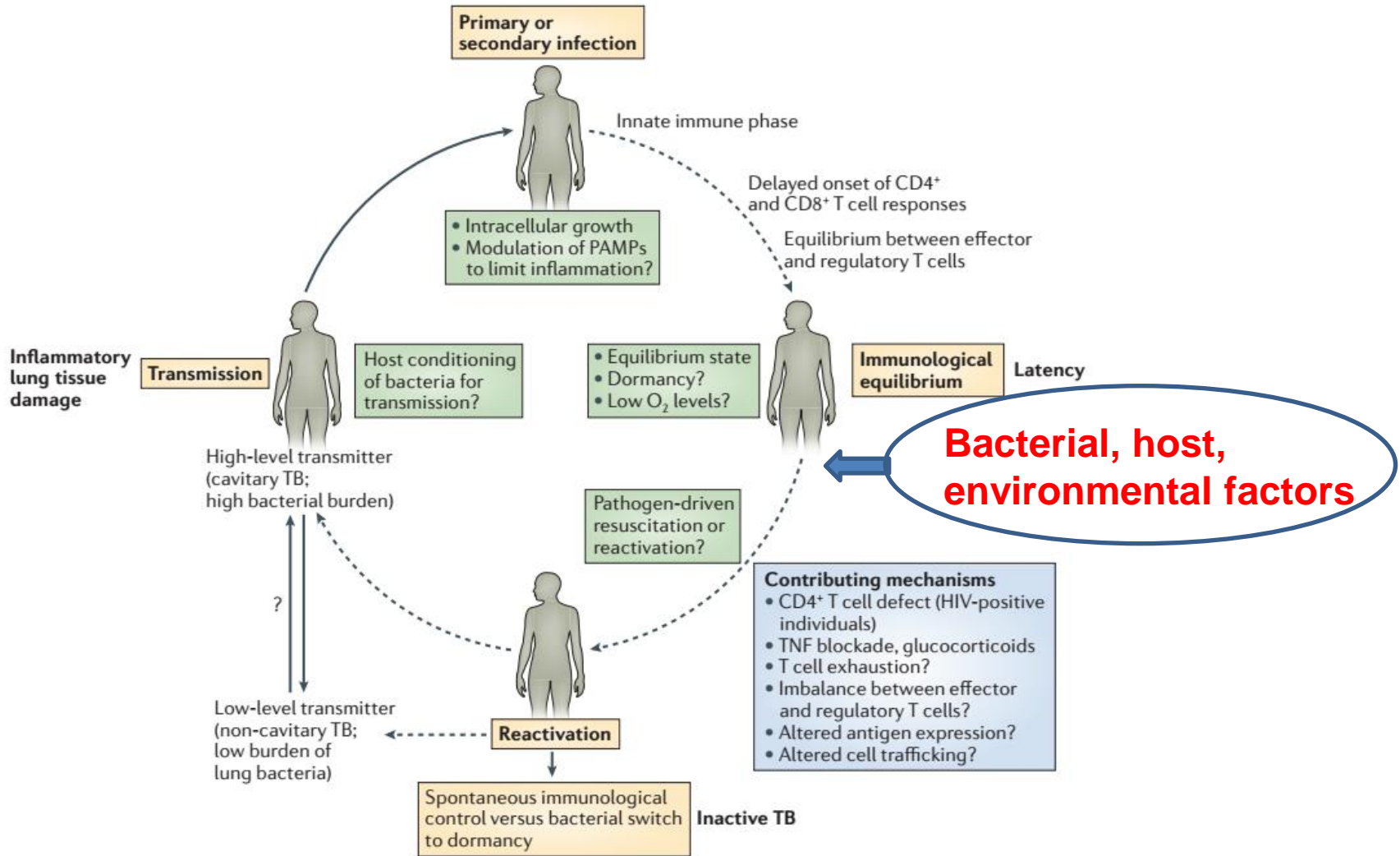
# 잠복결핵의 역학

- 미국, 2011-2012 National Health and Nutrition Examination Survey, 1200만여명
- 25-74세 대상자의 잠복결핵 양성률 (TST)



# 결핵균의 생활사

- 잠복결핵 = 결핵균과 인체면역 기능의 역동적인 균형상태



# 잠복결핵의 중요성

- 잠복결핵이 일생 동안 활동성 결핵으로 발전할 위험은 5-10%
- 결핵 피부반응 검사 및 나이에 따른 차이가 존재

**Table 1. Annual Risk of Reactivation Tuberculosis.\***

Size of Induration on Tuberculin Skin Test	Age				
	0-5 Yr	6-15 Yr	16-35 Yr	36-55 Yr	≥56 Yr
	<i>percent (95 percent confidence interval)</i>				
<b>Persons with nonconversion positive result</b>					
5-9 mm	0.06 (0.03-0.11)	0.04 (0.03-0.06)	0.12 (0.05-0.32)	0.07 (0.03-0.19)	0.07 (0.03-0.16)
10-14 mm	0.19 (0.12-0.28)	0.08 (0.06-0.11)	0.15 (0.08-0.29)	0.10 (0.05-0.19)	0.10 (0.06-0.17)
≥15 mm	0.24 (0.19-0.30)	0.14 (0.12-0.17)	0.19 (0.10-0.34)	0.12 (0.07-0.21)	0.12 (0.08-0.20)
<b>Persons with recent conversion or contacts of patients with active tuberculosis</b>					
5-9 mm	0.29 (0.08-0.74)	0.06 (0.02-0.18)	0.30 (0.18-0.50)	0.23 (0.10-0.44)	0.12 (0.02-0.44)
10-14 mm	0.37 (0.16-0.71)	0.12 (0.05-0.25)	0.37 (0.26-0.53)	0.28 (0.17-0.45)	0.15 (0.04-0.39)
≥15 mm	0.54 (0.27-0.95)	0.12 (0.07-0.23)	0.56 (0.41-0.76)	0.42 (0.28-0.62)	0.17 (0.05-0.42)

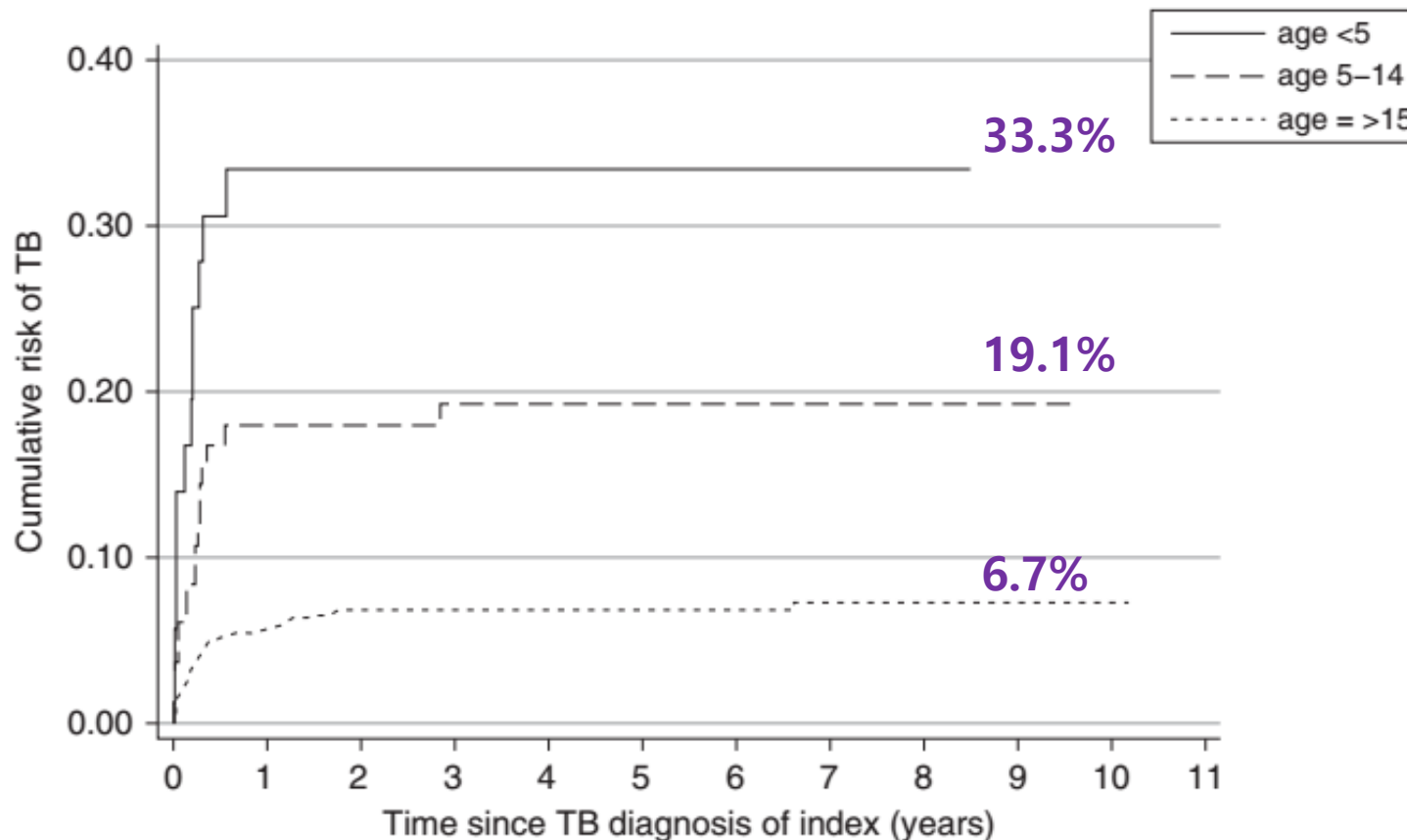
# 활동성 결핵 발병의 고위험군

**Table 1.** Incidence of Active Tuberculosis and Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Selected High-Risk Groups, According to Published Studies.\*

High-Risk Group	Incidence of Active Tuberculosis  <i>median rate per 1000 population (range)</i>	Prevalence of Latent Tuberculosis Infection†		
		QuantiFERON-TB Gold In-Tube	T-SPOT.TB	Tuberculin Skin Test
		<i>median percentage (range)</i>		
Persons with HIV infection	16.2 (12.4–28.0)	14.5 (2.7–21.5)	11.3 (4.3–67.6)	19.2 (2.1–54.8)
Adult contacts of persons with tuberculosis	0.6‡	21.1 (6.6–55.1)	48.0 (29.6–59.6)	26.3 (1.8–82.7)
Patients receiving tumor necrosis factor blockers	1.4‡§	11.8 (4.0–22.3)	20.0 (12.9–25.0)	18.6 (11.3–68.2)
Patients undergoing hemodialysis	26.6 (1.3–52.0)	33.4 (17.4–44.2)	43.6 (23.3–58.2)	21.9 (2.6–42.1)
Patients undergoing organ transplantation	5.1‡	21.9 (16.4–23.5)	29.5 (20.5–38.5)	7.7 (4.4–21.9)
Patients with silicosis	32.1‡	46.6‡	61.0‡	—
Prisoners	2.6 (0.03–9.8)	—	—	45.5 (23.1–87.6)
Health care workers	1.3 (0.4–4.1)	14.1 (0.9–76.7)	5.2 (3.5–28.7)	29.5 (1.4–97.6)
Immigrants from countries with a high tuberculosis burden	3.6 (1.3–41.2)	30.2 (9.8–53.8)	17.0 (9.0–24.9)	39.7 (17.8–55.4)
Homeless persons	2.2 (0.1–4.3)	53.8 (18.6–75.9)	—	45.6 (20.5–79.8)
Illicit-drug users	6.0‡	63.0 (1.4–66.4)	45.8 (34.1–57.5)	85.0 (0.3–86.7)
Elderly persons	—	16.3‡	—	31.7‡

# 잠복결핵에서 결핵 발병의 누적 위험도

- 네덜란드, 폐결핵 접촉자 중 잠복결핵 검사 양성자 739명
- 추적관찰 (2002-2011년), 결핵 발병의 5년 누적 위험도 9.5%

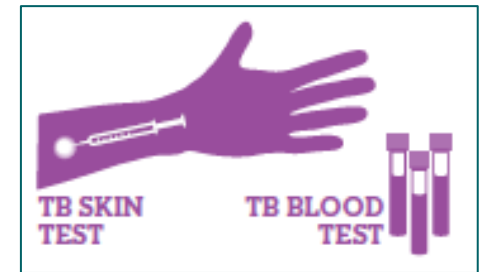
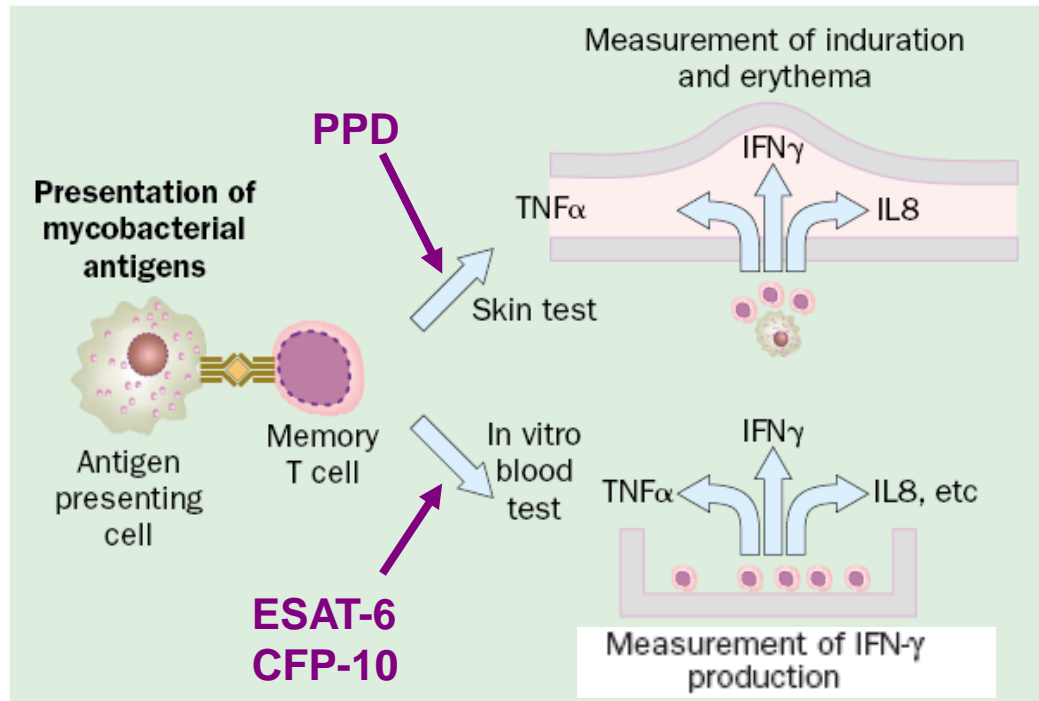


# 잠복결핵의 진단법

- 2 종류의 가능한 진단법

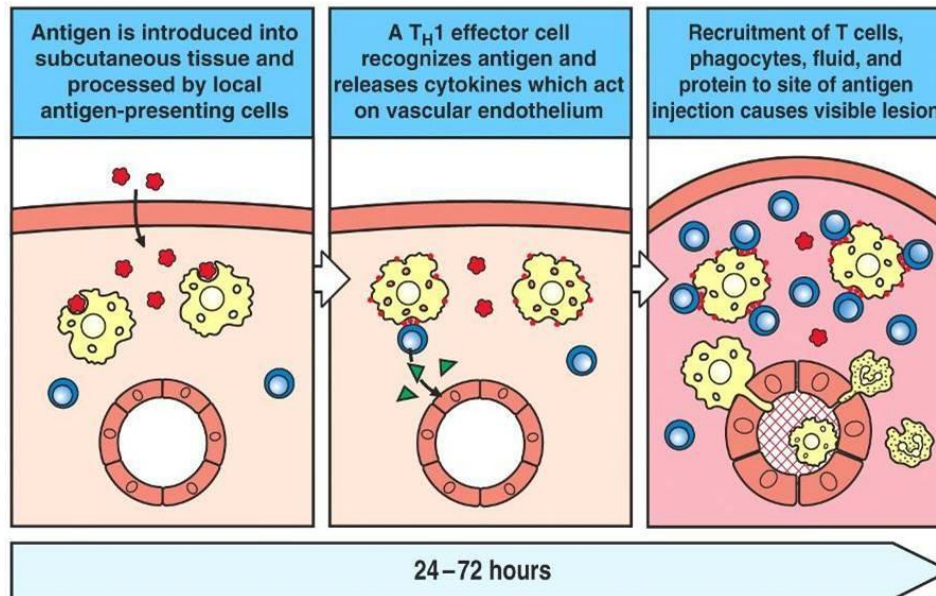
- Tuberculin skin test (TST)

- Interferon-gamma release assay (IGRA)

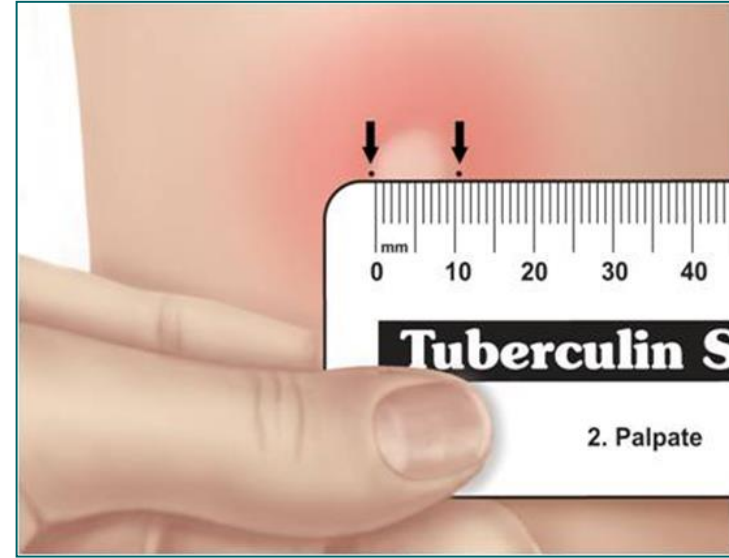
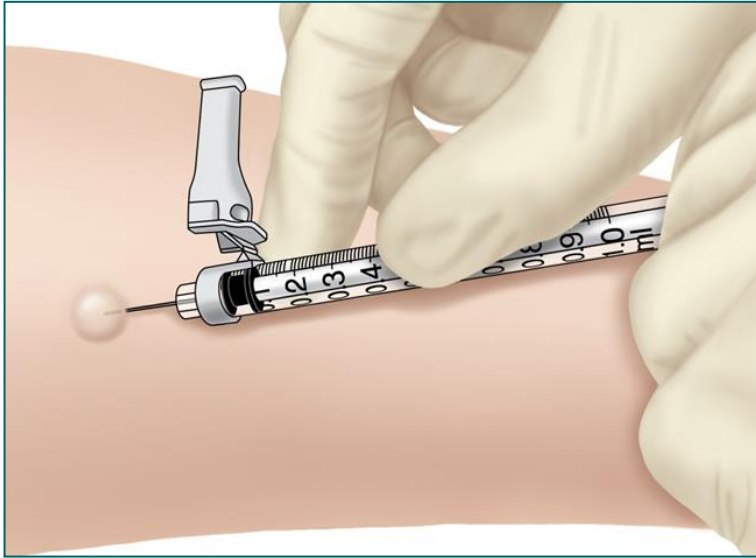


# Tuberculin skin test (TST)

- 결핵균 항원 (PPD, purified protein derivatives)
  - 결핵균 배양액의 단백질 침전으로 제조
  - 2TU (tuberculin unit) PPD RT-23
- 피내주사 발생하는 지연 과민반응을 관찰
  - 지연반응은 결핵균 감염 후 2-8주에 형성



# TST 검사 방법



- PPD를 팔꿈치 10cm 아래의 전박 안쪽 피부에 피내 주사  
– 27-gauge 주사기로 2TU PPD RT-23 0.1mL 주입  
(직경 6-10mm의 팽진이 생길도록)
- 48-72시간 사이에 전박 장축의 수직방향으로 경결의 가장 긴 직경을 측정하여 mm로 표시 (홍반의 크기가 아님)  
→ 양성 판정 : 경결의 크기 10mm 이상 (HIV감염자는 5mm)

# TST 해석의 유의점: 위양성

- 비결핵항산균 감염 : 통상 경결 <10mm, 위양성률 2%
- Bacille Calmette-Guérin (BCG) 백신

**Table 7** Modification of effect of BCG vaccination on TST by age of BCG vaccination, interval between BCG and TST, as well as type of TST

Comparison	BCG in infancy			BCG older (after age of 1 year)		
	n subjects (n studies)	Positive TST		n subjects (n studies)	n positive	
		Criteria mm	n (%)		Criteria mm	n (%)
Overall effect from all studies	240 203 (24)	10+	20 406 (8.5)	12 728 (12)	10+	5 314 (41.8)
By interval						
≤10 years	234 464 (16)	10	4 930 (8.7)	3 128 (7)	10	5 123 (43.3)
>10 years	5 739 (8)	10	56 (1.0)	898 (5)	10	191 (21.2)
By TST size	71 289 (13)	10–14	3 297 (4.6)	3 660 (8)	10–14	725 (19.8)
		15+	1 340 (1.9)		15+	708 (19.4)
By interval and TST size						
≤10 years	170 401* (9)	10–14	13 854 (8.1)	3 128* (6)	10–14	649 (20.7)
		15+	6 346 (3.7)		15+	665 (21.3)
>10 years	5 271 (5)	10–14	73 (1.4)	532 (2)	10–14	59 (11.1)
		15+	0 (0)		15+	43 (8.1)
By type of TST						
5TU PPDS	170 401 (13)	10+	15 878 (9.3)	11 913 (10)	10+	4 622 (39.0)*
1TU RT23	39 791 (6)	10+	2 701 (6.8)	—	—	—
2TU RT23	30 011 (5)	10+	2 056 (6.9)	815 (2)	10+	597 (73.3)*

\* Of the 10 studies using 5TU PPDS to test subjects vaccinated at an older age, 5 involved average intervals of ≥10 years between vaccination and TST. On the other hand, both studies using 2TU RT23 involved shorter intervals of 5 or 8 years.  
BCG = bacille Calmette-Guérin; TST = tuberculin skin test.

# BCG 백신과 TST

- 영국, 422명의 소아 접촉자 (중앙연령 69개월)
- BCG 백신 접종자 300명 (71%), 신생아 시기 접종

Age (years)	BCG-unvaccinated children				BCG-vaccinated children			
	10 mm (with 95% CIs)				10 mm (with 95% CIs)			
	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
All children	97.2 (85.5 to 99.9)	91.9 (84.0 to 96.7)	83.3 (68.6 to 93.0)	98.8 (93.2 to 100)	94.4 (86.4 to 98.5)	73.7 (67.5 to 79.3)	53.1 (44.1 to 62.0)	97.7 (94.2 to 99.4)
0 to <2	100 (2.5 to 100)	94.7 (74.0 to 99.9)	50.0 (1.3 to 98.7)	100 (81.5 to 100)	85.7 (42.1 to 99.6)	68.4 (54.8 to 80.1)	25.0 (9.8 to 46.7)	97.5 (86.8 to 99.9)
2 to <5	85.7 (42.1 to 99.6)	96.0 (79.7 to 99.9)	85.7 (42.1 to 99.6)	96.0 (79.7 to 99.9)	70.0 (34.8 to 93.3)	76.4 (63.0 to 86.8)	35.0 (15.4 to 59.2)	93.3 (81.7 to 98.6)
5 to <10	100 (76.8 to 100)	88.9 (70.8 to 97.7)	82.4 (56.6 to 96.2)	100 (85.8 to 100)	100 (89.4 to 100)	74.7 (63.3 to 84.0)	63.5 (49.0 to 76.4)	100 (93.6 to 100)
10 to <15	100 (76.8 to 100)	86.7 (59.5 to 98.3)	87.5 (61.7 to 98.5)	100 (75.3 to 100)	100 (84.6 to 100)	75.6 (59.7 to 87.6)	68.8 (50.0 to 83.9)	100 (88.8 to 100)

# TST 해석의 유의점: 위음성

- TST 접종 방법의 문제 : 피하주사, 너무 적은 양의 PPD 투여 등
- 약독 생백신을 접종하고 4주 이상 경과되지 않았을 때
- 무력증 (anergy), 면역저하 및 면역결핍이 있는 경우
- 스테로이드(prednisolone)를 하루에 kg당 0.5 mg 이상 사용시
- 너무 어린 연령 : 6개월 미만
- 최근의 결핵감염으로 아직 면역반응을 보이지 않는 경우 (노출이후 10주 이내)
- 파종성 결핵 (결핵성 수막염, 속립성 결핵)
- 홍역, 수두, 인플루엔자 감염 등의 바이러스 감염 (일시적인 면역저하상태를 유발)

# Serial TST : 접촉자 검진

- **Window period**

- 세포매개성 면역반응 형성 전 기간
- 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8주 이내
- 위음성 가능

- **Serial TST**

- 접촉 직후 검사에서 음성인 경우 마지막으로 접촉한 지 8주 후에 TST를 재시행
- 음성이면 LTBI 음성 판정
- 첫번째 TST 5mm 미만 → 두번째 10mm 이상이면 양성

# Serial TST: 지속적 노출 위험자에서 정기 검진

- **증폭효과 (Booster effect)**

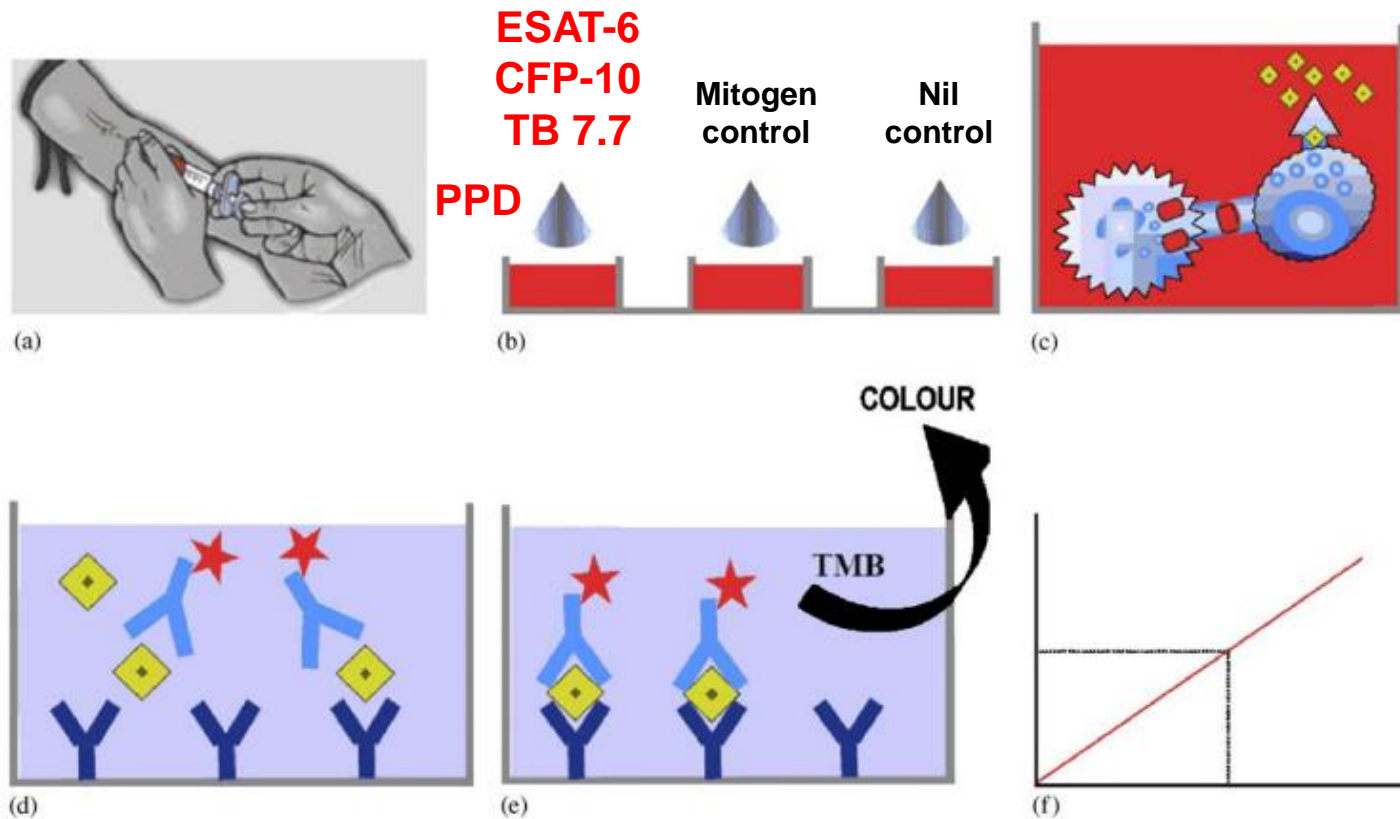
- 결핵균에 감염된 지 오랜 기간이 경과된 사람
- 최초 검사 음성, 1-4주 후에 두번째 검사시 첫 번째 검사로 인한 기억면역반응 자극으로 양성 전환

- **2-step TST**

- 결핵균에 지속적인 노출 위험자의 기저검사로 단 1회
- 첫번째 TST 음성 → 두번째 TST 음성인 경우만 주기적으로 TST follow-up
- 2단계 TST에서 양성이면 과거 결핵감염, BCG 접종 또는 비결핵항산균 감염 때문에 발생할 수 있는 증폭효과에 의한 양전을 고려 (이후 TST follow-up 대상이 되지 않음)

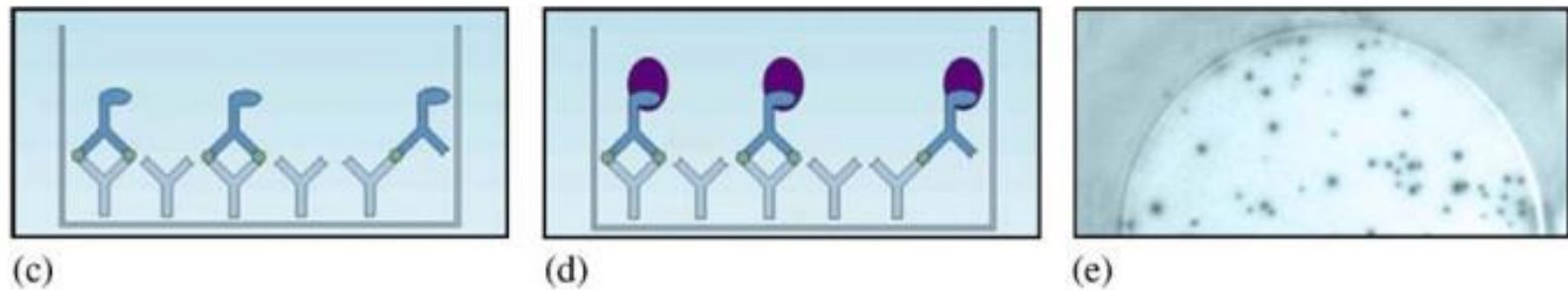
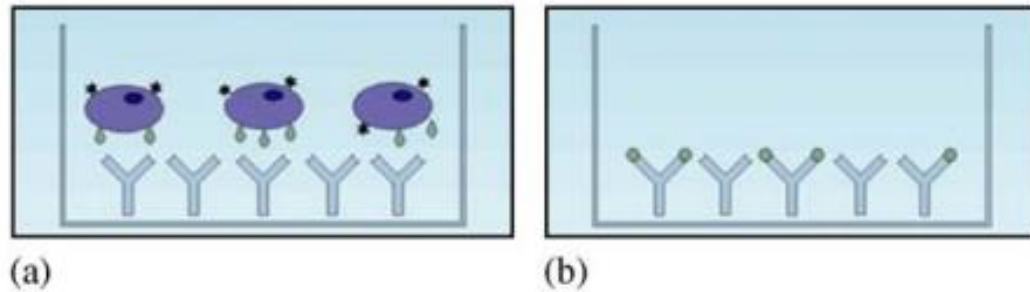
# Interferon- $\gamma$ release assay (IGRA)

- QuantiFERON<sup>®</sup> -TB Gold In-Tube (QFT-GIT)
- T.SPOT<sup>®</sup>.TB test (T-Spot)



# Interferon- $\gamma$ release assay (IGRA)

- QuantiFERON<sup>®</sup> -TB Gold In-Tube (QFT-GIT)
- T.SPOT<sup>®</sup>.TB test (T-Spot)



# QuantiFERON®-TB GOLD Plus

- CD8+ T cell의 반응을 추가적으로 평가
  - CD8+ T cell은 CD4+ T cell 없이 IFN- $\gamma$  분비 가능
  - CD8+ T cell의 반응이 bacterial load와 연관
  - CD8+ T cell의 반응은 치료 24주 후에 감소

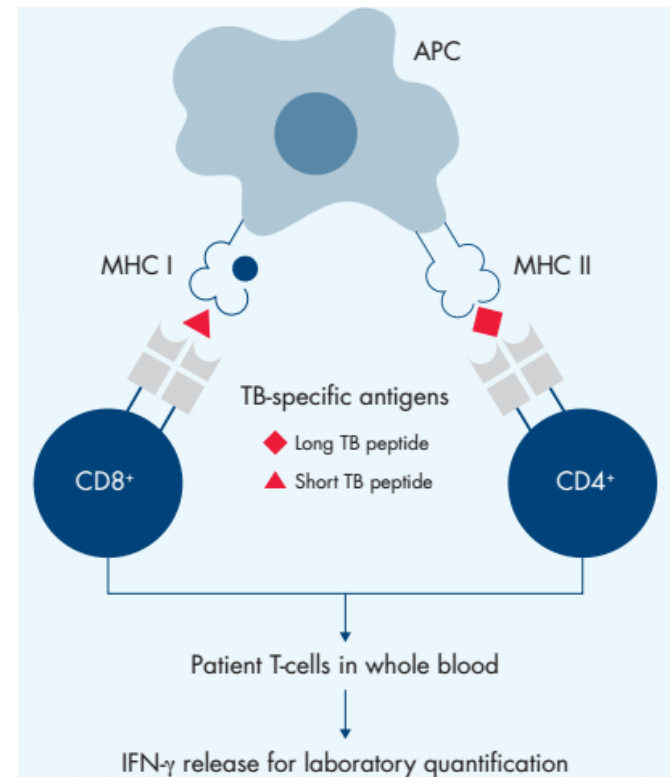
Mitogen – Positive Control.  
Confirms baseline immune status

Nil – Negative Control.  
Adjusts for background IFN- $\gamma$

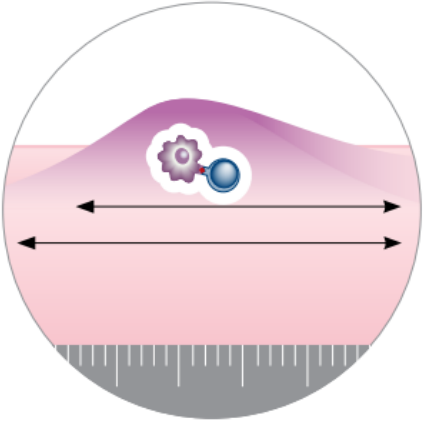
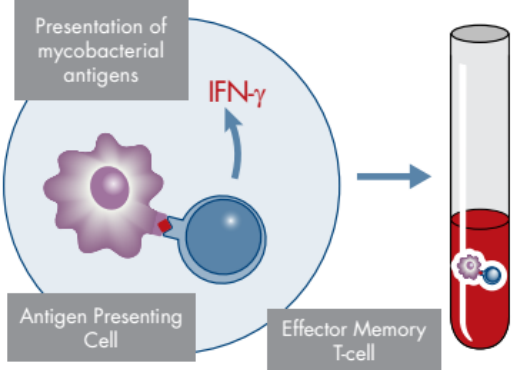
TB1 – Primarily detects CD4+ T-cell  
response (long chain of ESAT6, CFP10)

TB2 – Optimized for detection of  
CD4+ and CD8+ T-cell responses

(short chain of ESAT6, CFP10)



# IGRA의 장점

	TST <sup>4</sup>	QuantiFERON®-TB Gold <sup>8</sup>
		
	General response to tuberculin PPD mix	Tests for effector memory T-cell response to TB using specific proteins only found in TB
Cross reactivity with BCG	Possible/likely	No
Cross reactivity with non-TB	Possible/likely	No*
Controlled test	No	Yes (positive and negative controls included in the assay design)
Objectivity	Measures skin induration, highly subjective, high inter/intra-observer variability	Quantitative detection of IFN- $\gamma$

\*Except *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*. BCG: Bacillus Calmette-Guérin; PPD: purified protein derivative; TB: *M. tuberculosis*.

# IGRA의 장점

- 이전 BCG 백신 접종에 의한 영향을 받지 않음
- TST와 비교할 때 상대적으로 높은 특이도 (낮은 위양성률)
- 이전 IGRA 검사에 의한 증폭효과가 없음
- 객관적인 결과 판독

# 활동성 결핵의 예측

Table 1. Summary of Pooled Test Characteristics (Key Question 2) for Various Thresholds of Tuberculin Skin Test and Interferon-Gamma Release Assays Among Patients With Bacteriologically Confirmed Tuberculosis (Sensitivity) and Healthy Participants Without Tuberculosis Risks or Exposures (Specificity)

Test	Sensitivity				Specificity			
	No. of Studies	Participants, No.	Pooled Estimate (95% CI)	$I^2$ , %	No. of Studies	Participants, No.	Pooled Estimate (95% CI) <sup>a</sup>	$I^2$ , %
TST induration threshold, mm								
5	8	803	0.79 (0.69-0.89)	94.6	4	47 <sup>40</sup>	0.30 (0.19-0.44)	NA
						2848 <sup>65</sup>	0.95 (0.94-0.96)	
						1750 <sup>76</sup>	0.94 (0.92-0.95)	
						551 <sup>77</sup>	0.97 (0.95-0.98)	
10	11	988	0.79 (0.71-0.87)	91.4	9 <sup>b</sup>	9651	0.97 (0.96-0.99)	94.3
15	7	740	0.52 (0.35-0.68)	95.5	12	9640	0.99 (0.98-0.99)	91.7
IGRA								
T-SPOT.TB	16 <sup>c</sup>	984	0.90 (0.87-0.93)	63.6	5	1810	0.95 (0.92-0.98)	79.1
QuantiFERON TB Gold	17	1073	0.77 (0.74-0.81)	55.3	4	699	0.98 (0.90-1.0) <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
QuantiFERON TB Gold In-Tube	24	2321	0.80 (0.77-0.84)	74.3	4	2053	0.97 (0.94-0.99)	93.4

# 활동성 결핵의 예측

	Sensitivity	Specificity
<b>QFT-GIT</b>		
Blood	80%	79%
Extravasanguinous fluids	48%	82%
<b>T-SPOT.TB</b>		
Blood	81%	59%
Extravasanguinous fluids	88%	82%

# 잠복결핵에서 활동성 결핵으로의 진행 예측

- TST 또는 IGRA로 잠복결핵으로 진단받고 예방적 치료를 시행하지 않은 환자에서 활동성 결핵의 발병 예측

	Positive predictive value	Negative predictive value
<b>TST</b>		
All population, %	1.5 (1.2-1.7)	99.4 (99.2-99.5)
High risk group only, %	2.4 (1.9-2.9)	-
<b>IGRA</b>		
All population, %	2.7(2-3-3.2)	99.7 (99.5-99.8)
High risk group only, %	6.8 (5.6-8.3)	-

# 잠복결핵에서 활동성 결핵으로의 진행 예측

- 유럽, 1023명의 결핵환자 → 5020명의 접촉자 (QFT 3895명 /TSPOT 1125명), 24명의 결핵 발병

**Table 4.** Diagnostic Performance of the QFT Test and the TSPOT Test for Active Tuberculosis in Contacts

	Value	95% CI
<b>QFT</b>		
Sensitivity, %	85.0	62.1–96.6
Specificity, %	74.0	72.5–75.5
Positive likelihood ratio	3.3	2.7–4.0
Negative likelihood ratio	0.2	0.1–0.6
Positive predictive value, %	1.9	1.1–3.0
Negative predictive value, %	99.9	99.7–100.0
<b>TSPOT</b>		
Sensitivity, %	50.0	8.3–91.7
Specificity, %	73.6	70.8–76.2
Positive likelihood ratio	1.9	0.7–5.1
Negative likelihood ratio	0.7	0.3–1.8
Positive predictive value, %	0.7	0.1–2.6
Negative predictive value, %	99.7	99.1–99.9

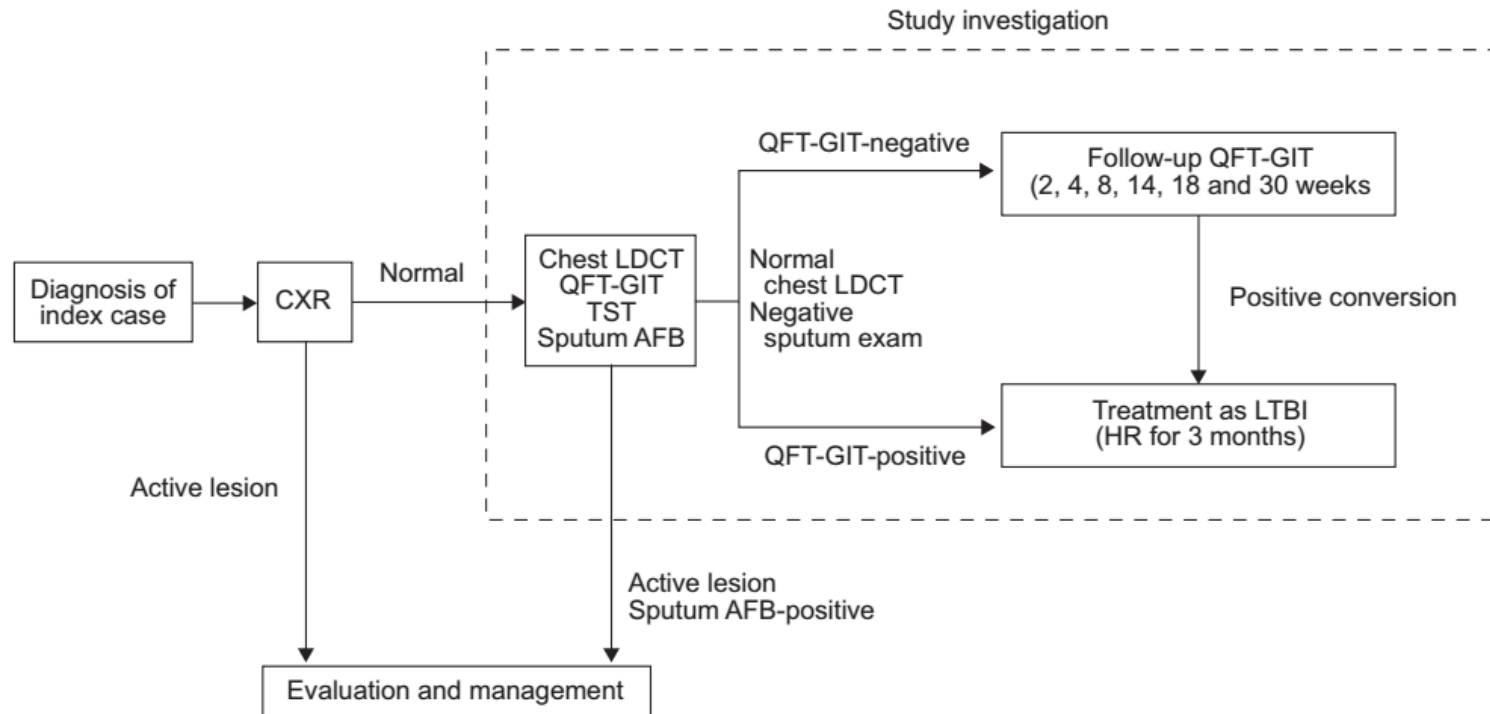
- ✓ Number needed to treat to prevent one case of incident tuberculosis with chemotherapy among IGRA-positive close contacts
  - 37 with the T-SPOT.TB test / 38 with QFT-GIT test

# IGRA의 단점

- 상대적으로 높은 검사 비용
- 제한적인 data
  - 최근 결핵균에 노출된 경우
  - 5세 미만의 소아
  - 면역저하자
  - Serial testing

# IGRA 검사의 양성 전환시기

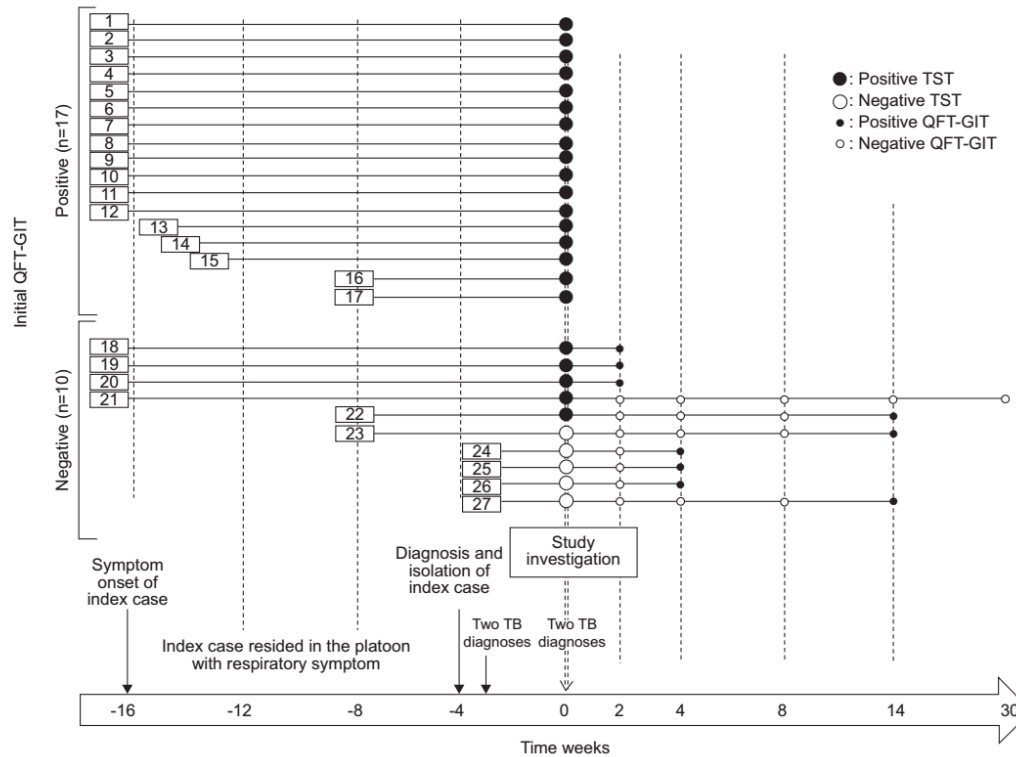
- 군대 결핵집단발병 후 접촉자들에 대해 QFT-GIT 추적검사



➤ 32명 중, 5명의 활동성 폐결핵, 27명의 접촉자

# IGRA 검사의 양성 전환시기

- 군대 결핵집단발병 후 접촉자들에 대해 QFT-GIT 추적검사



- QFT-GIT 결과는 노출 4~7주 후 양전되기 시작
- 노출 14~22주 후까지 양전 가능

# IGRA에서 indeterminate의 의미

- QFT 관련 연구에서 0.1~11%
- Technical errors (검체 지연, 검체/항원 조작 미숙 등)
- Low mitogen response (Immunosuppression의 가능성)
- High background IFN- $\gamma$  response

**TABLE 2. Interpretation criteria for the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-GIT)**

Interpretation	Nil*	TB Response <sup>†</sup>	Mitogen Response <sup>§</sup>
Positive <sup>¶</sup>	$\leq 8.0$	$\geq 0.35$ IU/ml and $\geq 25\%$ of Nil	Any
Negative <sup>**</sup>	$\leq 8.0$	$< 0.35$ IU/ml or $< 25\%$ of Nil	$\geq 0.5$
Indeterminate <sup>††</sup>	$\leq 8.0$	$< 0.35$ IU/ml or $< 25\%$ of Nil	$< 0.5$
	$> 8.0$	Any	Any

# 면역억제자에서의 IGRA

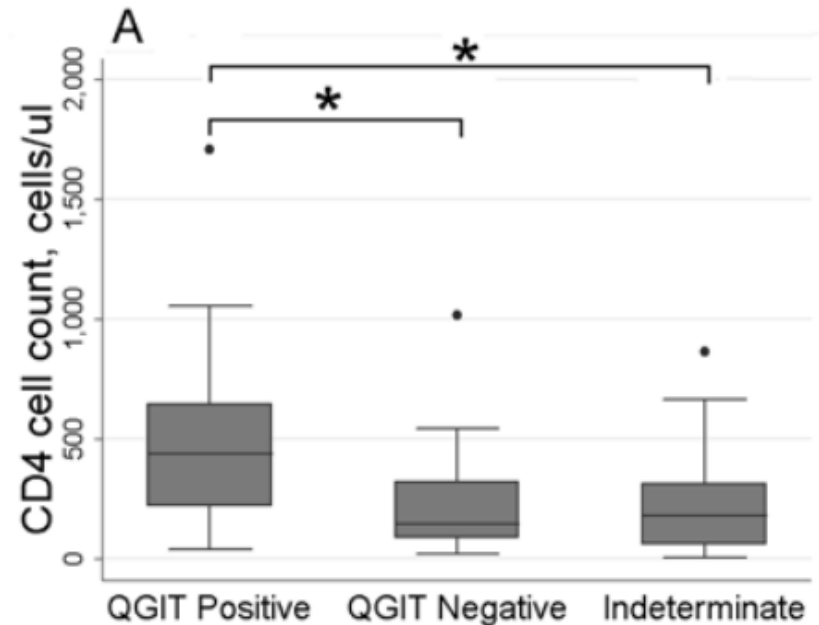
- 잠비아, 활동성 결핵 환자 112명, 치료 1개월 이내
  - IGRA sensitivity 74% (63% in HIV vs. 84% in non-HIV)

## Multivariate Analysis, n = 100

### Odds Ratio [95%CI]

### p

CD4 <sup>+</sup> ≥200 cells/μl	4.68 [1.74,12.60]	0.002
Smear grade	1.12 [0.65,1.94]	0.691
Male sex	1.10 [0.29,3.07]	0.861
BMI<18.5	1.59 [0.58,4.38]	0.368
First TB episode	1.22 [0.33,4.46]	0.762
TB treated<2 weeks	1.71 [0.48,6.18]	0.408
Age>31 years	1.13 [0.41,3.10]	0.810



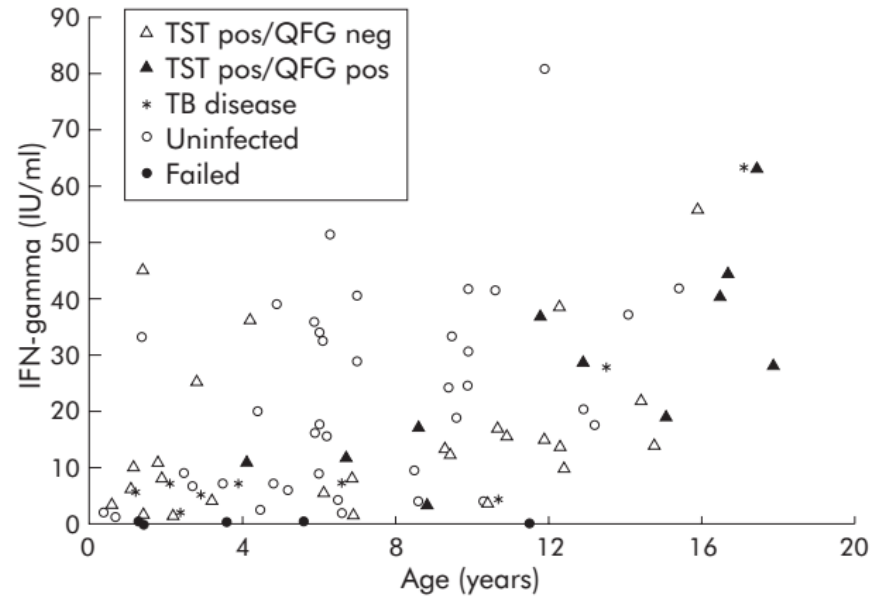
# 면역억제자에서의 IGRA

- 메타분석, 자가면역질환 환자의 잠복결핵 screening
- 17개 연구, 3197명
- 면역억제제 투여자에서 비투여자와 비교시
  - IGRA 양성, OR 0.66 (95% CI 0.53-0.83)
    - Steroid 투여군, OR 0.75 (95% CI 0.56-0.99)
    - Anti-tumor necrosis factor 투여군, OR 0.50 (95% CI 0.29-0.88)
  - TST 양성, OR 0.51 (95% CI 0.42-0.61)

**Without a diagnostic “gold standard” for LTBI, the accuracies of both the QFT-GIT/T-Spot and the TST are uncertain in immunocompromised persons.  
(CDC MMWR 2010)**

# 소아에서의 IRGA

- 낮은 민감도
- 연령에 따른 면역학적 차이
  - lower production of IFN- $\gamma$  in response to mycobacterial antigens and mitogen
- higher proportion of indeterminate IGRA in age < 5yrs

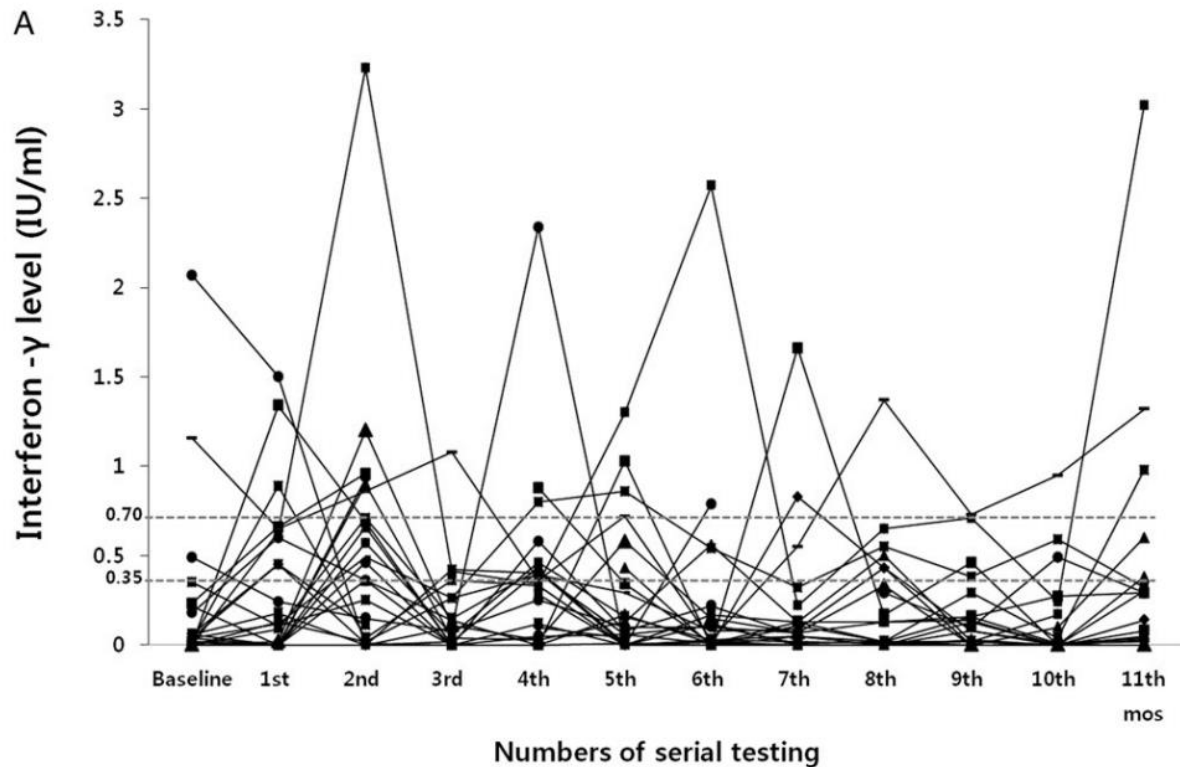


**Table 2** Results of whole blood IFN- $\gamma$  assay by diagnostic group

Diagnosis (based on TST)	Whole blood IFN- $\gamma$ assay result			
	Negative	Positive	Failed	Total
Uninfected	38 (76%)	0	12 (24%)*	50 (100%)
Latent TB	26 (62%)	11 (26%)	5 (12%)†	42 (100%)
TB disease	0	9 (100%)‡	0	9 (100%)
Total	64	20	17	101

# Serial test에서 재현성의 문제

- Intrinsic variability : conversion, reversion, nonspecific variation
- 활동성 폐결핵 환자와 접촉한 49명의 병원직원 대상 연구
  - 1년간 매월 QFT-GIT 추적검사, 25명(52%)에서 inconsistent



# Serial test에서 재현성의 문제

- Poor reproducibility of the assay : delayed assay
- Within-subject variability in T-cell responses
- Repeated infection and true reversion
- Intermittent antigen secretion from *Mycobacterium tuberculosis*

**Table 3** Summary of rates of conversions and reversions in serial testing studies (N=8)

Study	Duration between testing	TST converters, n/N (%)	IGRA converters, n/N (%)	IGRA reverters, n/N (%)
High TB incidence countries				
Pai, 2006 <sup>15</sup>	18 months	6/147 (4.1%)	17/147 (11.6%)	7/38 (18.4%)
Joshi, 2009 <sup>58</sup>	6 months	—	11/57 (19%)	6/22 (27%)
	6 months (6–12 months)	—	11/52* (21%)	11/27† (40%)
Moderate and low TB incidence countries				
Pollock, 2009 <sup>64</sup>	1–7 months	—	2/43‡ (4.6%)	—
Zwerling, 2009 <sup>59</sup>	1 year	0/57 (0%)	4/56 (7.14%)	4/5 (80%)
Yoshiyama, 2009 <sup>60</sup>	2 and 4 years	—	5/277 (1.8%)	13/32 (41%)
Chee, 2009 <sup>61</sup>	1 year	0/18‡	9/182 (4.9%)	—
Lee, 2009 <sup>62</sup>	1 year	16/75 (21.3%)	21/146 (14.4%)	—
Belknap, 2010 <sup>63</sup>	6 months	4/1202 (0.3%)	TSPOT 44/1117 (3.9%)	TSPOT 36/68 (52.9%)
			QFT-GIT 44/1169 (3.8%)	QFT-GIT 20/50 (40%)
Costa, 2010 <sup>20</sup>	1–2.5 years	98/199 (49.2%)	51/462 (11%)	46/208 (22.1%)
Ringshausen, 2010 <sup>21</sup>	18 weeks	(baseline only)	3/162 (1.9%)	6/18 (33.3%)

**“Clinical significance of IGRA conversions in serial testing remains a challenging task for clinicians”**

# 잠복결핵 감염 검사의 적응증

- Targeted TST

- 결핵균에 감염되었으나 발병하지 않은 상태에서 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높아 LTBI의 치료가 유용할 것으로 판단되는 개인 또는 집단을 대상으로 함
- 결핵 발병 위험이 낮은 군에서는 권고되지 않음

- 대상자

- 전염성 결핵 환자의 접촉자
- 결핵 발병의 위험이 높은 군
- 결핵균 감염의 위험성이 높은 의료인

# 결핵발병의 위험군

## • 고위험군

- HIV 감염인
- 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자
- 모든 연령에서 최근 2년 내 감염이 확인된 경우(TST 양전이 확인된 경우)
- TNF 길항제 사용자 혹은 사용예정자

## • 중등도 위험군

- 규폐증
- 장기간 스테로이드를 사용중이거나 사용예정자(15mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
- 만성신부전
- 당뇨병
- 두경부암 및 혈액암
- 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자
- 비정상 흉부 X선: 과거 결핵치료력 없이 자연 치유된 결핵병변

# 진단적 접근 : 정상면역 성인

- TST가 LTBI 진단의 기본검사
- IGRA 단독 또는 TST/IGRA 2단계 검사도 사용 가능

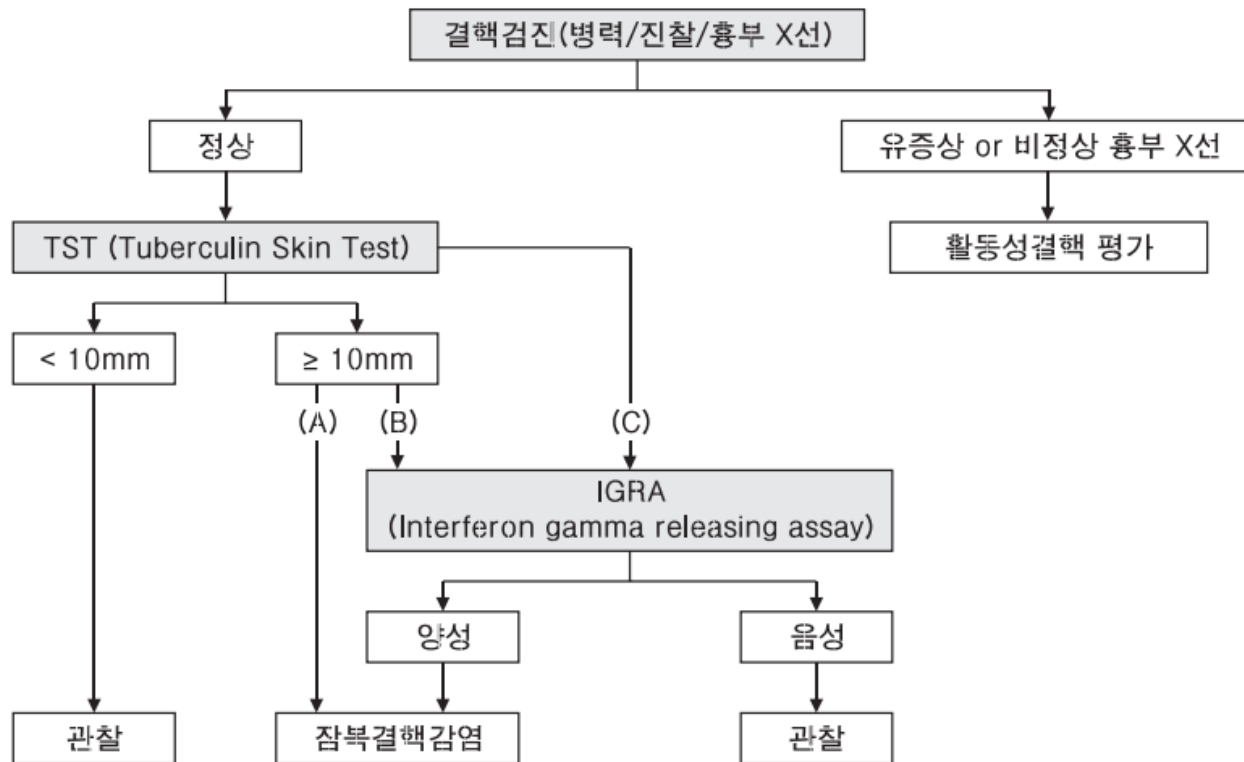


그림 1. 정상면역 성인에서 잠복결핵감염의 진단. TST 단독(A), TST/IGRA 2단계 검사(B), IGRA 단독 검사(C) 중 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다.

# 진단검사 방법의 선택

- **IGRA가 선호되는 경우**

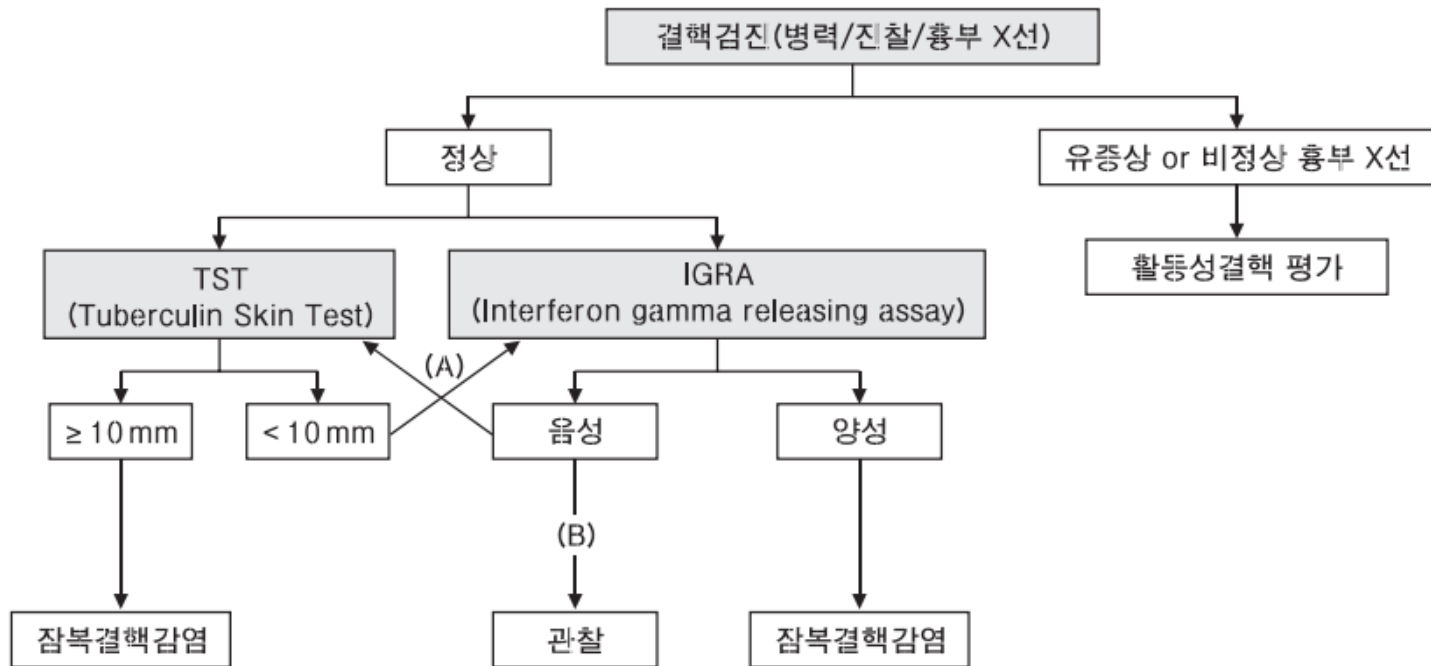
- 2회 이상 BCG 접종을 받은 경우 (반흔 2개 이상 또는 기록)
- 1살 이후에 BCG 접종을 받은 경우
- 환자의 순응도가 낮아 TST 시행시 필요한 2회 병원 방문이 어렵다고 예상되는 경우

- **TST가 선호되는 경우**

- 5세 미만의 소아

# 진단적 접근 : 면역저하자

- IGRA 단독 또는 TST/IGRA 병합법 (둘 중 하나 양성이면 양성)
- TST 단독은 권고하지 않음



**그림 2.** 성인 면역저하자에서 잠복결핵감염의 진단. TST/IGRA 병합검사(A) 또는 IGRA 단독검사(B) 중 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다. TST 단독으로 잠복결핵감염 음성 판정은 권고하지 않으나 TST 양성이면 잠복결핵감염으로 진단한다.

# 잠복결핵 검사 양성 환자의 평가

잠복결핵 검사 양성

활동성 결핵의 배제

잠복결핵 치료 고려

환자가 잠복감염 치료에 동의하고,  
치료 진행이 가능한 경우

환자의 순응도를 유지하며 치료를  
유지할 수 있도록 치료계획을 수립

잠복결핵 치료를 거부하거나, 치료 진행이  
어려운 경우, TST, IGRA 및 chest X-ray를  
추적관찰하는 것은 불필요함

활동성 결핵의 증상 및 징후에 대한  
환자 교육

# 요약

- 우리나라의 결핵 유병률은 여전히 높으며, 결핵 퇴치를 위한 치료 전략의 일환으로 잠복결핵의 진단과 치료를 위한 노력이 필요하다.
- 잠복결핵은 결핵균과 인체면역 기능의 역동적인 균형상태로 볼 수 있으며, 결핵 발병의 "seed bed"로 작용한다.
- 잠복결핵 검사는 전염성 결핵 환자의 접촉자, 결핵 발병의 위험이 높은 군, 결핵균 감염의 위험성이 높은 의료인에서 시행한다.
- 잠복결핵의 검사방법으로는 TST와 IGRA 검사가 있으며, 상황에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다.

*Thank You for Your Attention*

