정책보고

우리나라 결핵진단 신기술 발굴을 위한 결핵진단 신기술 평가체계 운영소개

국제결핵연구소 **기미경*, 조은진, 이종석, 엄석용, 이혜존, 조상래**

*교신저자: keemeekyung@gmail.com 02-2118-8132

초 록

우리나라의 결핵퇴치 목표(2022년까지 40명/10만 명, 2030년까지 10명/10만 명으로 감소) 달성을 위해서는 결핵환자 조기 발견과 적합한 치료가 필요하다. 국제결핵연구소는 우리나라에서 개발되고 있는 새로운 결핵 진단시약 뿐 아니라 유용한 진단 기술을 발굴하여 결핵관리 사업 현장에서 신속하게 활용될 수 있도록 객관적인 평가를 할 수 있는 결핵진단 신기술 평가체계를 구축하였다. 이를 위하여 결핵진단 신기술 평가위원회 구성, 신기술 평가에 활용할 임상검체 확보와 바이오뱅크 구축, 유용한 신기술을 검증할 수 있는 평가시험용 참고물질 개발, 그리고 정확하고 신뢰성 있는 평가시험을 위하여 임상시험검체분석기관을 운영하고 있다. 결핵진단 신기술에 대한 평가의뢰가 접수되면, 평가위원회에서 사전평가를 하여 평가시험 수행 여부를 결정한다. 평가시험은 검체 종류, 검체 수, 시험방법, 반복 횟수 등이 포함된 시험계획을 디자인하여 수행한다. 평가시험 결과는 평가위원회에 보고하고 평가위원회에서는 평가시험 결과를 참고하여 종합평가를 한다. 종합평가 결과는 4 단계(우수, 준우수, 보통, 미흡)로 분류되며, 우수와 준우수로 평가된 신기술들은 개발(또는 상품화)을 지속하도록 권고한다. 결핵진단 신기술 평가체계를 통하여 발굴된 우수한 결핵진단 신기술은 국내·외 허가에 앞서 조기 활용에 필요한 과학적인 증거가 제시될 수 있을 뿐 아니라 국내 결핵진단 신기술 개발을 촉진하여 세계시장 진출의 교두보 역할을 수행할 수 있으리라 사료된다.

주요 검색어: 결핵, 진단, 신기술, 평가, 개선

들어가는 말

결핵은 *Mycobacterium tuberculosis* complex라는 세균에 의해 대부분 폐에서 발생하지만, 신장, 뇌척수막, 뼈 등 인체의 어느 곳에나 발생할 수 있는 전염성인 동시에 감염성인 급성질환이며 만성질환이다. 수천 년 동안 인류에게 질병을 일으켜 왔으며, 심지어는 사망에 이르게 할 수도 있는 무서운 질환이다. 세계보건기구(WHO)는 세계인구의 4분의 1이 결핵균에 감염되었으며, 2020년에는 약 987만 명의 결핵환자가 발생하였고, 약 149만 명이 결핵으로 사망하였다고 보고하였다.

수천 년 동안 인류의 공중보건 문제인 결핵에 대하여 WHO에서는 2035년까지 다음 3가지의 야심찬 목표와 '결핵퇴치 전략'(THE END TB STRATEGY)을 수립하였다. 목표는 첫째, 결핵환자 95%를 축소하고, 둘째, 신환자 발생률을 90%로 감소시키며, 셋째, 결핵환자 가족의 생계 곤란이 초래되지 않도록 하는 것이다. 이를 위한 THE END TB의 주요 전략은 1) 결핵환자의 조기진단, 적절한 치료 및 결핵 발병 예방이며, 2) 결핵퇴치를 효과적으로 수행하기 위해 정부, 지역사회, 참여단체간의 협력체계 구축, 3) 결핵퇴치를 가속화하는데 필요한 새로운 기술개발과 그 기술로 결핵퇴치 현장 최적화에 필요한 연구를 수행하는 것이다. 2035년까지 목표를 달성하기 위해 5년마다 중간 목표를 설정하여 점검하고 있다. 목표 달성을 위해서는 결핵환자를 조기에 찾아내어

적절한 치료를 해야 하는데, 2020년에 발병한 결핵환자 약 1,000만 명 중 300만여 명은 결핵 진단도 받지 못한 실정이다. 다제내성결핵 또는 리팜피신내성 결핵(MDR/RR-TB)환자의 경우는 465,000명 중 206,030명(44%)만이 진단을 받았다. 이와 같이 약제내성이 진단되는 비율은 더 큰 차이가 있어 결핵진단 개선의 필요성이 절실하다. 특히 폐결핵 환자 중 세균학적으로 확진 판정을 받는 경우는 약 55%이며, 나머지는 흉부 방사선 촬영 또는 조직학에 근거하여 임상적으로 진단되었다. 따라서 전 세계적으로 결핵진단 민감도를 80% 이상으로 높이고자 많은 노력을 하고 있다[1].

우리나라는 강화된 국가 결핵예방 관리로 인하여 2021년에 결핵 신환자 수는 18,335명(10만 명당 35.7명)으로 전년(19,933명) 대비 8.0% 감소하였고, 2011년 이후 매년 평균 7.4%씩 감소하는 성과를 거두었다[2]. 질병관리청은 2030년까지 결핵퇴치 목표인 결핵 발생률 인구 10만 명당 10명 미만을 달성하고자 2018년 "제2기 결핵관리 종합계획"과 2019년 5월에 범정부 "결핵 예방관리 강화대책"을 수립하였다. 이러한 목표 달성을 위한 강화대책 4개 분야 중 하나는 "결핵 연구·개발 확대"로 보다 빠르고 정확한 진단기술 개발 과제가 포함되어 있다[3]. 따라서 이전보다 빠르고 정확한 진단시약(기술) 개발을 위하여 국내에서 진행되고 있는 개발(개선) 가능성이 높은 결핵진단 신기술을 발굴하여 결핵 예방관리 현장에서 신속하게 활용되도록 산·학·연 협력체를 구축하는 방안이 모색되었다. 이에 질병관리청 지원으로 국제결핵연구소에서는 결핵진단 신기술 평가체계를 2020년에 구축하였다.

결핵진단은 결핵환자나 결핵균에 감염되어 결핵환자로 이행될 사람을 조기 진단하여 치료함으로써 결핵균 전파를 차단하여, 궁극적으로 결핵의 퇴치에 기여하는 것과 약제내성 결핵의 확산을 방지하는 것으로 나누어 볼 수 있다. 결핵진단 장소나 시설에 따라 수행하는 진단검사법은 다양할 수 있으며, 결핵이 의심되는 환자들이 쉽게 접근할 수 있는 장소에 적합한 검사법 개발이 필요하다. 전 세계의 결핵 진단법 개선을 주도하고 있는 글로벌 단체인 FIND(Foundation for Innovative New Diagnostics)는 결핵진단 관련 샘플링 방법부터 결핵진단 정책개발 연구, 조기진단 신모델 개발 등에 이르기까지 다양한 지원을 하고 있다[4]. WHO에서는 새로운 진단 기술을 결핵퇴치 정책에 활용하기 위해서 전문가들이 사전심사를 하고 있는데, 일반적으로 FIND 주관으로 수행된 결핵진단 기술에 대한 임상 평가를 반영하고 있다[5]. 국내의 진단 기술개발 회사에서도 일부 결핵, 말라리아와 HIV 감염 진단시약에 대하여 FIND의 임상 평가를 받은 후, WHO 입찰 참가 자격 사전심사(pre-Qualification, PQ) 과정과 국제기구 입찰을 하여 진단제품을 수출하고 있는 실정이다. 그러나, 결핵진단 기술개발에 참여하는 과정에서 FIND의 임상검체나 임상평가 체계를 활용하기 위해서 막대한 평가비용을 지불해야 한다. 그러므로 우리나라에서도 FIND와 유사한 기능으로써 국내의 결핵진단 기술개발에 필요한 임상검체를 제공할 뿐 아니라 객관적인 임상 평가를 함으로써 결핵퇴치 정책에 신속하게 활용할 수 있도록 자원 및 기술지원을 할 수 있는 결핵진단 신기술 평가체계가 필요하다.

몸 말

1. 국내 결핵진단 개발 현황

국내에는 결핵 진단시약 개발 및 생산 제약회사는 바이오니아, 씨젠, LG화학, 에스디바이오센서 등 20여 개의 회사가 있다. 우리나라 결핵진단 개발 현황은 다음과 같다.

1) 결핵균 진단검사

(1) 객담도말검사법: 항산균(Acid-Fast Bacillus, AFB) 자동염색기가 개발되어 시판되고 있으며, AFB 자동판독기 개발을 시도하고 있으며, 객관적인 평가 연구가 필요하다.

(2) 결핵균 배양 검사법: 보다 빠른 배양을 위하여 액체배지를 이용한 시스템들이 개발되었고, 특히 BD사의 MGIT (mycobacterial growth indicator tube)를 이용한 검사가 주를 이루었으며, 여기에 결핵균 성장촉진제를 첨가하여 배양 시간 단축 효과가 있음을 확인했다.

(3) 결핵 분자진단법: 객담, DNA 등 임상검체에서 중합효소

연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 결핵균 또는 비결핵 항산균을 감별하여 검출하는 방법으로써 현재 다양한 키트가 시판되고 있다. 특히 결핵균과 비결핵 항산균을 동시에 판별해 내는 키트가 더 경쟁력이 있으며, 분석법도 단순 PCR이 아닌, 형광을 이용한 real-time PCR 키트가 더 많이 이용되고 있다. 그 밖에도 온도의 변화 없이 일정 온도에서 핵산을 증폭하는 기술인 LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 법이나 특정 결핵균 유전자의 mRNA를 정량적으로 측정하여 결핵치료 상황까지 모니터링할 수 있는 기술이 개발되었고, 비결핵 항산균 동정을 위한 진단기술인 LPA (line probe assay) 자동화기기도 개발되었다[6].

(4) 잠복결핵감염 검사법: 결핵항원에 대한 면역세포의 인터페론 감마 분비를 측정하여 잠복결핵을 진단하는 혈액검사인 IGRA (Interferon gamma releasing assay) 검사키트는 SD바이오센서, 바디텍메드, SG메디칼 같은 기업에서 시판 또는 시판허가 준비 중이며, IGRA 검사에서 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 lateral flow test 등 현장검사(point of care testing, POCT) 키트로의 전환 기술과 IGRA를 대체하기 위한 다양한 싸이토카인 검출 기술, 분자진단기술을 이용한 잠복결핵감염진단 기술(싸이토카인 유전자 발현 측정)을 연구·개발하고 있다[7].

(5) 결핵균 항원 또는 대사물질 검출 기술: 결핵균과 비결핵 항산균 감별을 위한 결핵균 MPT64 항원 검출키트를 개발하여 시판 중이다. 뇨나 객담에서 LAM (lipoarabinomannan) 항원 등 결핵균 항원 검출 기술을 개발하여 시판 또는 추가 개발 중이다. 아울러 수젠텍에서는 혈청에서 결핵균 항원 검출키트인 CFP-10항원 검출키트를 개발하여 시판 중이며 결핵균의 액체배양 후 항원 검출 기술과 결핵환자의 대사체 분석을 통한 결핵진단 기술이 개발 중에 있다.

2) 결핵균의 약제 감수성 진단검사

결핵균 배양장치를 이용한 약제내성 검사기기, 결핵균 약제내성 관련 유전자의 돌연변이 검출 기술(LPA 자동화기기), GeneXpert 대체 장비를 이용한 INH/RFP 내성 진단기기, GeneXpert 대체 장비를 이용한 광범위내성 결핵 진단기기, 차세대염기서열분석(next generation sequencing, NGS) 기술을 이용한 약제 감수성 진단법등이 있다. 특히, real-time PCR법이 기본이 되는 결핵균 검출 및 리팜피신(Rifampicin)의 약제내성 동시 검출법은 이미 충분히 상용화되어 결핵의 1차 약제 감수성 검사는 국내에서도 손쉽게 결과 도출이 가능하다[8,9]. 하지만 최근 WHO에서 결핵의 2차 약제의 정의를 변경하고, MGIT 약제감수성 검사 중 리팜피신의 농도를 1 mg/L에서 0.5 mg/L로 하향 조정했다. 오랜 시간에 걸쳐 결핵의 약제 감수성 검사 관련 기술개발이 지속되면서 새로운 기술 도입 등 변화를 거듭하고 있다. 우리나라는 현재 약제내성 타겟을 보완하고, 2차 약제에 대한 감수성 검사 및 신약에 대한 약제 감수성 검사까지 다양한 진단법 개발을 위한 시도를 하고 있다.

그 외에 정보통신기술(information and communications technology, ICT) 및 인공지능(artificial intelligence, AI) 기술을 이용한 결핵의 진단 및 치료 분야는 결핵약제 복용의 모니터링, 흉부 X-선 자동판독 기술, 결핵환자 접촉자 확인, 드론을 이용한 결핵 검체 이송 및 약제의 전달 등이 있다.

2. 결핵진단 신기술 평가체계 구축

'결핵진단 신기술 평가시스템'은 크게 인프라 구축과 체계 운영 두 부분으로 구성되어 있다. 인프라 구축 부분은 결핵진단 신기술 평가를 할 수 있는 검체를 확보하기 위한 결핵 코호트연구 구축, 검체의 효율적 관리를 위한 생물자원은행 구축, 신뢰성 있는 결핵진단 신기술 평가를 위한 참고물질 개발이다. 체계 운영 부분은 결핵진단 신기술평가위원회를 구성하여 운영하고, 의뢰된 신기술에 대하여 개발 가능성 또는 우수성을 구분하는 평가시험을 임상시험 검체 분석기관 운영지침에 따라 수행하며, 원활한 평가체계 운영을 위하여 매뉴얼 개발과 국내·외 전문가(기관)의 네트워크를 유지하는 것이다.

1) 결핵진단 신기술 평가를 위한 인프라 구축

⑴ 평가용 검체 확보를 위한 결핵 코호트 구축: 결핵 코호트는 신촌세브란스병원과 동국대학교 일산병원의 호흡기내과와 연계하여 2020년에 구축하여 운영하고 있다. 2025년까지 결핵환자 및 비결핵 환자 각각 150명 모집을 목표로 하여 2021년 12월 기준으로 76명의 대상자(결핵환자 35명, 건강대조군 41명)를 등록하였다. 등록자들의 임상정보와 함께 건강대조군은 등록 시 임상검체를 1회 수집하고, 결핵환자는 정기적으로 치료 전과 치료 후 2주, 4주, 2개월, 4개월 및 치료종료와 치료종료 후 1년 후, 총 7회의 임상검체를 수집한다.

⑵ 평가용 검체관리를 위한 결핵생물 자원관리: 결핵 코호트 등록자 중 결핵환자의 임상검체는 객담, 혈청, 뇨 3종이고, 건강대조군의 임상검체는 객담, 혈청, 뇨, 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), QFT-plasma, QFT-cell pellet, RNA PAXgene 7종이다. 객담은 액화(10% sputasol) 처리된 객담으로 보관하고 혈액은 혈청/응고물질 및 PBMC 분리, RNA (PaxGene Tube)로 보관하고, 뇨는 분주하여 보관하고 있다. 2021년 12월 기준으로 691건의 검체를 분주하여 4,873 바이알(vial)들을 확보하였다. 향후 약 2,000여 건의 검체가 추가 수집이 예상되므로 vial 수는 약 20,000여 건으로 증가할 것이고, 이뿐 아니라 검체로부터 분리된 병원체 자원의 증가도 예상된다. 증가 되고 있는 검체의 효율적 관리를 위하여 결핵생물자원 정보관리시스템 구축을 계획하고 있다. 즉, 결핵생물자원의 수집, 보존, 관리, 분양 등의 업무(기증자 정보, 생물자원 입출고 정보, 정도관리 정보 등 포함)를 효율적으로 관리할 계획이다.

⑶ 결핵진단 신기술 평가를 위한 참고물질 개발: 결핵진단 신기술 평가는 일반적으로 기술 효능을 평가하므로 균주 또는 DNA를 이용한 실험실 검증과 임상검체를 이용한 평가를 한다. 다양한 결핵진단 신기술을 평가하기 위해서는 다양한 특성이 있는 여러 가지 참고물질들이 확보되어야 한다. 결핵진단 신기술의 유용성에 대한 평가시험의 신뢰도를 확보할 수 있는 참고물질은 식품의약품안전처에서 지정하고 있으나, 현재는 결핵분야에 사용할 수 있는 참고물질은 대상에 포함되어 있지 않다. 국내에는 공인된 참고물질이 없고 해외 상품화된 참고물질은 고가일 뿐 아니라, 평가 시 필요 참고물질이 없거나, 구입부터 사용까지 장시간이 소요될 수 있으므로 결핵진단 신기술 평가가 원활하게 진행될 수 없다. 결핵진단 신기술 평가는 매번 새로운 평가시험을 수행해야 하므로 신기술 평가에 적합한 참고물질들을 확보하고자 국제결핵연구소에서 자체 개발하고 있다. 아울러 WHO의 가이드북 및 WHO의 권장에 따라[10,11] 현재 시판되고 있는 Xpert® MTB/RIF Ultra, Xpert®MTB/XDR (Cepheid, USA) 및 MTBDRplus/sl(Hain LifeScience, Germany)에서 검출 표적으로 포함된 돌연변이들을 최대한 포함하는 균주들을 대상으로 국제결핵연구소의 선정기준에 따라 개발하고 있다. 첫째 국제결핵연구소에서 보유하고 있는 결핵균주 중 알려진 모든 결핵약제에 대하여 감수성을 보이는 균주, 둘째 각 약제별로 내성 유발에 관여한 것으로 알려진 돌연변이를 대표할 수 있는 균주들을 돌연변이 종류별로, 기존 시판되고 있는 제품들과 동등한 정도의 민감도, 특이도를 확보할 수 있는 균주 개수를 산정하여 개발하고 있다. 참고물질 개발은 식품의약품안전처의 권고에 따라[12] 참고물질의 농도별 설정 기준을 입증할 수 있는 시험자료 및 결과분석 자료를 확보하고 참고물질 관리방법 및 관리기록서(정도관리 포함)을 구비하고 있다.

2) 결핵진단 신기술 평가체계 운영

⑴ 결핵진단 신기술 평가위원회: 국내에서 개발된 결핵진단 신기술을 발굴하고 신기술의 개발 가능성 및 결핵진단 신기술의 활용 가치 등을 과학적이고 객관적으로 평가하고자 결핵진단 신기술 평가위원회를 구성하였다. 평가위원은 결핵진단 신기술 평가 관련 다양한 전문분야

(결핵기초연구, 기기·진단시약 개발, 결핵진단 검사, 결핵임상 시험, 결핵검사 정책 등)의 산·학·연의 결핵 전문가들로 구성하였다. 결핵과 진단 관련 학회와 협회인 대한임상미생물학회, 대한진단검사의학회, 대한임상검사정도관리협회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한결핵협회로부터 그리고 질병관리청 결핵 정책 및 진단 유관부서로부터 전문가를 추천받아 8인의 평가위원회를 구성하였다. 아울러 평가위원회는 결핵진단 신기술 평가 운영 규정에 따라 운영하고 있으며, 체계적인 평가를 수행하고자 매뉴얼을 개발하여 진행하고 있다.

(2) 임상시험검체분석기관(Good Clinical Laboratory Practice, GCLP) 운영: 국제결핵연구소는 결핵 임상 연구뿐 아니라 2020년부터 수행하는 결핵진단 신기술 평가의 신뢰성 있는 평가시험을 위하여 식품의약품안전처로부터 2020년 4월 임상시험 검체 분석기관으로 인정을 받았으며, 정기적인 운영 상황을 보고하고 있다. 식품의약품안전처로부터 시험항목, 시험인력의 전문성(경험이 많은 우수한 결핵진단 연구전문가 12인, 정기적인 교육 이수), 시험관련 시설의 적정성, 장비(정기적인 validation), 품질역량 유지·강화를 위한 내·외부정도평가(대한임상검사정도관리협회 외부정도평가 및 결핵연구원과 기관 간 비교검사 등), 표준작업지침서 관련 점검 등을 받고 있다.

(3) 국제협력 네트워크: 국내의 결핵환자 수가 감소함에 따라 신환자의 등록이나 임상검체의 확보가 점차 어려워지고 있어 국내에서 진단 기술을 개발하는 연구자들이 활용할 수 있는 검체를 이용하는데 한계가 있다. 따라서 해외 연구자들과의 협력 연구를 통하여 서로에게 필요한 임상검체를 교차 활용할 수 있는 체계를 갖추어 최대 효과를 창출하고자 하였다. 이와 같은 목적을 달성하기 위해 운영되고 있는 국제협력 네트워크로는 미국 국립보건원 국립알레르기·감염병연구소(National Institute of Allergy and Infectious Diseases/ National Institute of Health, NIAID/NIH)가 주도하는 결핵검체은행 네트워크인 RePORT(Regional Prospective Observational Research on Tuberculosis)가 활발하게 운영되고 있으며, 현재 국제컨소시엄(International Consortium)에 남아프리카공화국, 브라질, 인도, 인도네시아, 필리핀, 중국 등 6개국이 참여하고 있다. RePORT 결핵임상 코호트에는 결핵환자

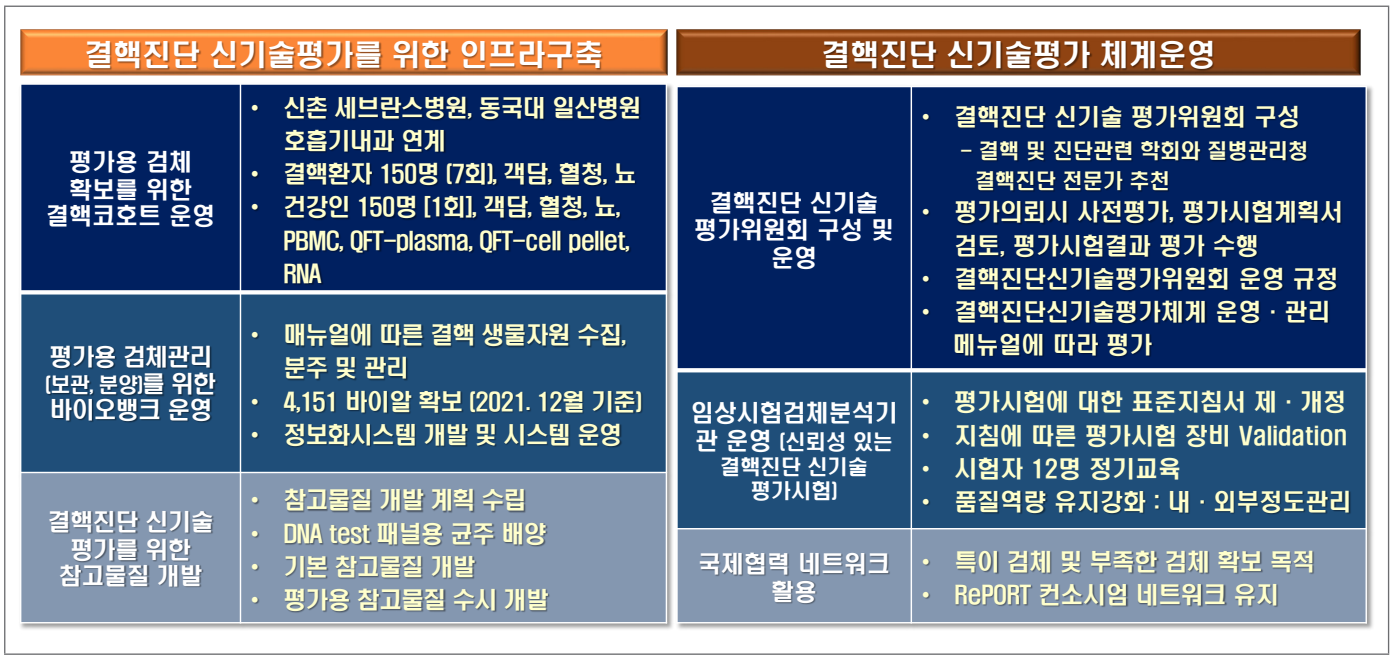


그림 1. 결핵진단 신기술 평가체계 구성 내용

3,134명(코호트 A), 가족접촉자 3,591명(코호트 B)을 등록하여 임상검체인 객담, 말초혈액림프구, 혈청, DNA 추출을 위한 혈액, mRNA 추출을 위한 PAXgene 처리 혈액, 뇨, IGRA 검사 결과, 플라즈마, 배양결핵균 등 약 23만여 개가 검체은행에 보관되고 있다. 국제결핵연구소는 RePORT 컨소시엄 운영위원회(Executive Committee)의 위원으로서 특히 필리핀과 임상 연구 및 검체를 활용한 다양한 실험연구에 참여하고 있다. 국내에서 확보한 임상검체의 수가 부족하거나 특정 검체가 필요할 경우를 대비하여 RePORT 국제 결핵검체은행 네트워크를 활용하여 검체를 확보하고자 한다. 국제결핵연구소는 미국 뉴욕시 소재 TB Alliance가 7개 국가에서 수행하는 BPaL 운영연구(Operational Research)의 파트너기관으로서 각 국가의 결핵진단 실험실의 역량 강화를 지원하고 있으며, BPaL 약제에 내성균주가 확인될 경우, 해당 균주를 확보하여 결핵진단 신기술 개발 및 평가에 활용할 수 있도록 하고 있다.

3. 결핵진단 신기술 평가 절차

결핵진단 신기술 평가 절차는 결핵진단 신기술 평가체계 운영·관리 매뉴얼에 상세히 기술되어 있으며, 그 절차는 다음과 같다.

1) 결핵진단 신기술 평가체계 사업에 대하여 국제결핵연구소 홈페이지에서 소개하고 있으며, 아울러 유관 학회 또는 관련 진단개발 연구소에 수시로 본 사업에 대하여 소개하고 있다. 결핵진단 신기술 평가의뢰서(이하 '평가의뢰서'라 함)는 수시로 홈페이지에서 온라인으로 접수를 받고 있다.

2) 접수된 평가의뢰서는 결핵진단 신기술 평가위원회(이하 '평가위원회'라 함)에서 평가한다. 이 평가를 사전평가라고 하고, 이는 평가시험 수행 여부를 심의, 결정하기 위한 것이다. 평가위원회에서는 평가에 참고하기 위하여 각 전문분야별로 전문가(전문위원)를 선정하여 평가의견서를 받고, 사전평가 시 참고할 수 있다. 사전평가 결과는 평가시험 추진, 보류, 불가로 분류하고 이 결과를 의뢰기관에 회신한다.

3) 사전평가에서 평가시험 불가 외에는 평가시험을 수행하게

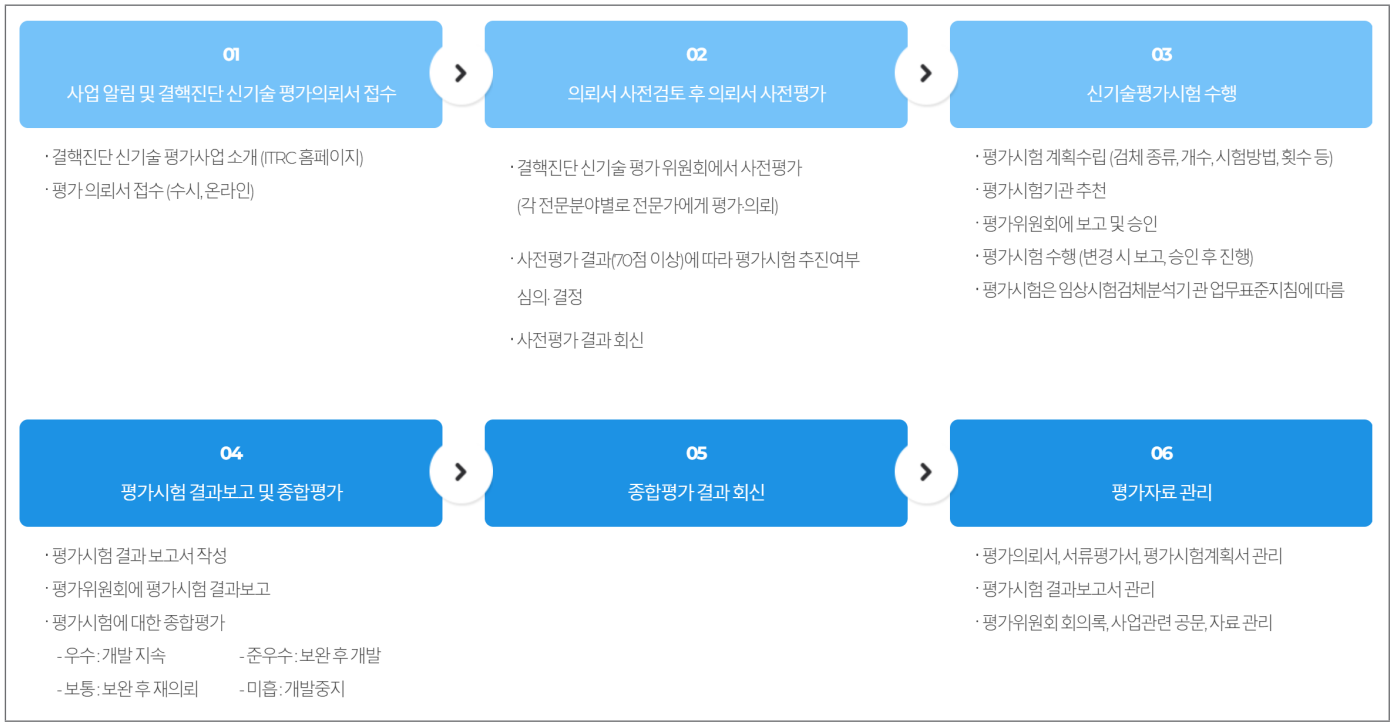


그림 2. 결핵진단 신기술 평가절차 체계도

되는데, 신기술 평가시험은 국제결핵연구소에서 검체 유형, 검체 수, 시험방법, 반복시험 횟수 등이 포함된 평가시험계획을 수립하여 평가위원회에 보고하여 승인을 받고 수행하게 된다. 수행 중 변경사항이 발생하면, 평가위원회에 보고하여 승인을 받고 진행한다. 평가시험은 임상시험검체 분석기관 표준작업지침서에 따라 수행한다.

4) 평가시험이 완료되면 결과보고서를 작성하여 평가위원회에 보고하고, 평가위원회에서는 이를 참고하여 종합평가를 하게 된다.

종합평가 결과는 4가지로 우수, 준우수, 보통, 미흡으로 분류한다.

– 우수: 연구개발(상용화) 지속

– 준우수: 보완하여 연구개발(상용화) 지속

– 보통: 장점은 있으나 보완 후 재의뢰

– 미흡: 개발(상용화) 중지 권고

5) 종합평가를 마치면 그 결과를 의뢰기관에 회신한다.

이 종합평가 결과는 권고사항이며, 강제성은 없다. 의뢰기관에서는 국내 전문가들에게 객관적인 평가를 받고 그 결과를 참고하여 다음 단계 계획 수립에 활용하면 신기술 개발에 많은 도움(시간과 예산 절약)이 될 것으로 기대한다.

6) 평가자료(즉, 평가의뢰서, 평가서, 평가시험계획서, 결과보고서, 회의록 등) 관리와 학회지, 학술대회, 워크숍 등에 자료 활용은 매뉴얼에 기술되어 있다.

맺는 말

결핵진단 신기술 평가체계는 국내에서 개발되고 있는 결핵진단 신기술이 결핵관리 사업 현장에서 신속하게 활용될 수 있도록 객관적인 유용성 평가를 하는 것이다. 결핵진단 기술개발의 기본 개념은 높은 검출률과 정확성을 기본으로, 기존의 방법과 비교하여 신속한 결과 도출 및 진단 비용의 절감 등의 요건들을 충족시킬 수 있는 기술들을 개발하는 것이다. 예를 들면, 분자진단 기술로 2시간 이내에 객담에서 결핵균 존재 여부를 비교적 정확하게 검사할 수 있으나, 객담 실험시설이 구비되지 않은 저개발 국가에서는 사용이 제한될 수 있다. 전 세계적으로 최근 중점적인 결핵 진단 기술 연구는 첫째, 객담 이외의 임상검체를 이용하여 활동성 결핵을 진단할 수 있는 저렴하고, 사용하기 편리하여, 저개발 국가의 일선 진료소에서도 진단이 가능하도록 하는 것이고(Point-of-care TB LAM [lipoarabinomannan] tests), 둘째, 결핵환자의 적합한 치료약제 선정을 위한 신속한 내성 검사법(Point-of-care molecular TB test: Molbio Diagnostics, Truenat™)을 개발하는 것이며, 셋째, 차세대염기서열분석법으로써 결핵 약제내성을 신속히 검출하여 즉각적인 결핵치료를 유도하는 검사법 개발(Seq & Treat: TB sequencing)이다[4]. 특히, 최근 WHO에서 전 세계적으로 추진하는 잠복결핵감염자의 예방치료 정책 도입을 촉진하기 위해서는 현재의 IGRA 보다 더 빠르고 정확한 진단법 개발이 절실하다. 지금은 결핵치료 분야에서 새로운 기술이 지속적으로 도입되고 주사 약제들의 사용 대신 새로운 약제들의 사용을 권장하고 있다. 한편, WHO는 2021년에 심화된 다제내성결핵인 광범위내성 결핵의 정의를 변경하였는데, 이에 따른 기존 진단키트들의 검출 대상 타켓을 변경한 키트를 개발하고 검증하는 것이 필요하다. 아울러 새로운 약제들에 대한 내성을 검출할 수 있는 검사방법에 대한 개발도 필요하다.

이와 같은 수요에 따라 국내에서 개발되고 있는 결핵진단 신기술에 대한 객관적인 평가는 신기술의 개발을 지속하고 상품화를 앞당겨 국가 결핵관리 현장에서 결핵환자의 조기진단에 활용될 수 있도록 할 것이다. FIND에서는 진단시약의 실험실적 유효성 검증이 끝났거나 확실한 유효성이 검증된 단계에서 임상적 유효성 검증을 하지만, 국제결핵연구소의 결핵진단 신기술 평가는 국내에서 새롭게 개발되고 있는 기술 또는 제품의 개발 초기 단계부터 체계적인 기술 평가를 제공함으로써 이후에 진행될 국내·외 평가 및 허가에 필요한 객관적인 평가자료를 제공할 수 있다. 이러한 객관적인 평가를 마친 결핵진단 신기술의 평가결과는 국내 진단기술(진단시약) 개발사에서의 결핵진단 기술 개발을 촉진시키고, 시행착오를 줄여 주게 되어 진단기술 개발의 효율성을 높일 수 있다는 장점이 있다. 또한 결핵진단 신기술(시약)에 대한 우수한 평가결과는 식품의약품안전처의 인·허가의 참고자료로 활용되어 결핵예방관리 현장에서 신속히 사용될 수 있다. 또한 국제협력 연구를 통하여 국내

결핵진단 신기술이 해외에서의 임상 평가와 해외 현지 적용 평가 과정을 거쳐 우수함을 인정받게 되면 결핵 진단시약의 수출 기회가 될 수 있을 것이다. 이와 같이 국내 보건의료 산업발전에 기여할 뿐 아니라 나아가 세계의 결핵퇴치예방에도 기여할 것이다. 아울러 결핵진단 신기술 평가를 위하여 확보하고 있는 임상검체 자원을 연구자 또는 연구기관에 제공함으로써 결핵진단 신기술 발전의 초석이 될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. World Health Organization, Global TB Report 2021.
2. 김진선, 이혜원, 인혜경, 김유미. 2021년 결핵환자 신고현황. 주간 건강과 질병. 2022;15(12):729-746.
3. 보건복지부 질병관리본부 보도자료(2019년 5월 28일).
4. Foundation for Innovative New Diagnostics, https://www.finddx.org/at-risk-populations/
5. World Health Organization, consolidated guidelines on tuberculosis, Module 3: Diagnosis 2021.
6. Kim JU, Ryu DS, Cha CH, Park SH. Paradigm for diagnosing mycobacterial disease: direct detection and differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex and non-tuberculous mycobacteria in clinical specimens using multiplex real-time PCR. J Clin Pathol. 2018. 71:774-780.
7. Hoon Hee Lee, Tae Sun Shim. Comparison of IchromaTM IGRA-TB and QuantiFERON-TB Gold Plus for the Diagnosis of latent Tuberculosis infection. 2020. 128:479.
8. Seoyong Kim, Yeun kim, Yunhee Chang, Workenh lorma Hirgo, Chulhun L. Chang, Tae-shu Shim, Young Uh and Hyeyoung Lee. Comparison of Quantamartix multiplexed assay platform and GenoType MTBDR assay using smear-positive sputum specimens from patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea. Frontiers in Microbiology. 2019. 01075.
9. Eunjin Cho, Su jin Lee, Jiyoung Lim, Dong Sik Kim, Namil Kim, Han oh Park, Ji-im Lee, Eunsoon Son, Sang Nae Cho, Wah Wah Aung and Jong Seok Lee. Evaluation of TBMDR®and XDRA® for the detection of multidrug resistant and pre-extensively drug resistant tuberculosis. J. Clin Tubercl and Other Mycobac Dis. 2022. 100303.
10. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide, WHO, 2018.
11. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis, WHO, 2018.
12. 결핵 및 비결핵 항산균 진단 체외진단용 의료기기 허가·심사 가이드라인, 식품의약품안전처, 2016. 10.

Abstract

Introduction of a technical support system for new diagnostic tests of tuberculosis in the Republic of Korea

Mee-Kyung Kee, Eunjin Cho, Jong Seok Lee, Seokyong Eum, Hyejon Lee, Sang Nae Cho
International Tuberculosis Research Center

Early diagnosis of tuberculosis (TB) patients and appropriate treatment are necessary to achieve Korea's national TB eradication goal of 40 per 100,000 by 2022 and 10 per 100,000 by 2030. We established a system that can objectively evaluate new TB diagnostic kits developed in the Republic of Korea (ROK) as well as evaluate useful diagnostic technologies that can be quickly adopted into TB control programs. For the evaluation of new TB diagnosis technologies, we formed an evaluation committee (New Tuberculosis Diagnostic Technology Evaluation Committee), has been secured clinical specimens by TB cohort study, operated TB biobanks, prepared reference materials for evaluation tests that can measure the usefulness of new technologies, and followed the Good Clinical Laboratory Practice for reliable evaluation tests. When the evaluation of new technology for TB diagnosis is requested by developers, the committee conducts a preliminary examination of the new TB diagnosis technology and decides whether to conduct an evaluation test or not. Following the step, an evaluation test plan, which includes the type of evaluation, test methods, the number of samples and repeated tests, etc., is prepared. The results of the evaluation test are then reported to the committee, and the committee conducts a comprehensive assessment of the results. The results of the comprehensive evaluation are classified into 4 categories (excellent, very good, average, and below-average), where results that are excellent and very good categories are recommended for further development and/or commercialization. Through the evaluation system, excellent new technologies for TB diagnosis can be discovered and continued to develop, or presented scientific evidence on necessary for the early utilization of diagnostic technology that can be applied in the field of TB control programs. In addition, new technology can serve as a bridgehead for entering global markets by promoting the development of new technologies for TB diagnosis developed in the ROK.

Keywords: Tuberculosis, Diagnosis, New technology, Evaluation

Infrastructure for Evaluation		Operation system	
TB Cohort Study	• Network : two Hospitals • 150 TB patients , 150 non-TB persons • TB patients : sputum, serum, urin • Non-TB persons : sputum, serum, urin, PBMC, QFT-plasma, QFT-cell pellet, RNA	Evauation Committee	• TB diagnosis experts recommended by the society of TB research and Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) • Operation by the manual
Biobank	• Manual development • 4,151 vials (as of Dec. 2021) • Computerized system for specimens control	Good Clinical Laboratory Practice (GCLP)	• Testing by Standard Operating Procedure (SOP) • Validation of testing machine • Education of experts • Quality assessment
Reference material	• Panel for evaluation • Basic reference material development • Optimal reference materials development for evaluation	Network of Global Cooperation	• RePORT(Regional Prospective Observational Research on Tuberculosis) Consortium Network for bioresource

Figure 1. Contents of the technical support system for new diagnostic tests of tuberculosis in the Republic of Korea

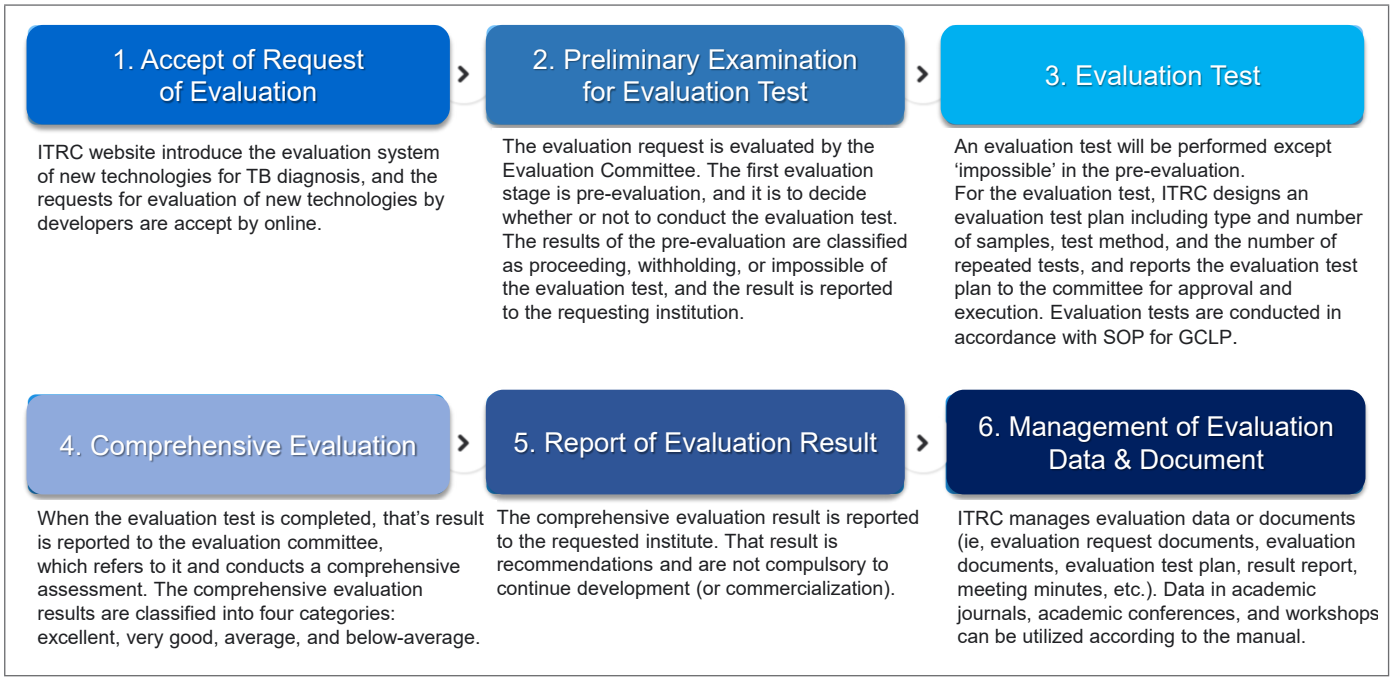


Figure 2. The evaluation procedure to discover a new diagnostic technology of tuberculosis