
What's new?

잠복결핵의 진단과 치료: 2017 개정 지침을 중심으로

고려대학교 의과대학 내과학교실

이승헌

**Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection:
The Updated 2017 Korean Guidelines**

Seung Heon Lee

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

A small number of viable tuberculosis bacilli can reside in an individual with latent tuberculosis infection (LTBI) without obvious clinical symptoms or abnormal chest radiographs. Diagnosis and treatment of LTBI are important for tuberculosis (TB) control in public and private healthcare facilities, particularly in high-risk populations. The updated 2017 Korean guidelines for TB recommend that tuberculin skin tests, interferon-gamma release assays, or a combination of them can be used for the diagnosis of LTBI, depending on the age and immune status of the patient as well as their TB contact history. For diagnosis of LTBI, exclusion of active TB is essential, and the possibility of healed TB in those without a history of treatment for TB but at risk of its development must be considered. The treatment options for LTBI include isoniazid, rifampicin, isoniazid/rifampicin, and isoniazid/rifapentine. The benefits and risks of these agents based on the age of the patient and their hepatotoxicity must be considered when selecting the appropriate drug. Standardized diagnosis and treatment of LTBI based on the updated 2017 guidelines will contribute to the control of TB in Korea as well as to further revisions of the guidelines. (Korean J Med 2018;93:509-517)

Keywords: Latent tuberculosis; Diagnosis; Treatment

Received: 2018. 10. 18

Revised: 2018. 11. 7

Accepted: 2018. 11. 7

Correspondence to Seung Heon Lee, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Sleep, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-4973, Fax: +82-31-412-4975, E-mail: lee-sh@korea.ac.kr

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

결핵균에 감염이 되면 감염자의 90%는 감염에도 불구하고 결핵이 발병하지 않으며, 약 5% 정도는 감염 후 1-2년 내에 결핵이 발병할 확률이 높고, 나머지 5%는 이후 평생의 어느 순간에 결핵이 발병하게 된다. 잠복결핵 감염(latent tuberculosis infection, LTBI)이란 결핵균에 감염이 되었으나 외부로 나타나는 증상이 없고, 방사선학적 검사나 미생물학적인 증거가 없는 정상인 경우를 말한다[1]. 우리나라의 경우는 연간 결핵 환자 발생률이 2010년 경우 97명/10만 명에서 2017년 경우 70명/10만 명으로 점차 감소 추세를 보이고 있어, 세계에서 중간 정도(intermediate)에 속한다[2,3]. 2016년에 미국과 영국의 LTBI 진료 지침이 개정되었다[4,5]. 국내의 경우 결핵 퇴치 방법에 있어서는 과거에 중도적 전략을 취하고 있었으나, 결핵의 집단 발병의 잦은 보고 그리고 노령화 및 의학의 발전에 따른 면역 저하 환자들의 증가 추세로 인하여 잠복결핵 환자에 대한 치료 지침이 2011년 국내 결핵 진료 지침부터 강화되었고[6], 2014년과 2017년에 기존 진료 지침이 개정되었다[7]. 현재 국내에서는 LTBI의 진단에 치료에 대한 의료적 사회적 합의가 증가하고 있는 가운데, 본 글에서는 국내의 2017 결핵 진료 지침의 LTBI 관련 내용 중 주요 사항 및 개정 사항 중심으로 살펴보고자 한다.

본론

LTBI의 국내 현황

투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)를 통하여 확인된 국내 결핵 감염률은 1985년과 1995년도의 경우 20-24세에서 각각 74.5%와 59.3%의 양성률을 보였고[8], 2000년도 중반의 15-20세 고등학생과 젊은 군인에서는 20-30%의 TST 양성률을 보였으나[9,10], BCG 추가 접종을 받지 않은 대상자가 대다수인 2000년도 후반 및 2010년도 초반에서의 20대를 전후한 연령대의 TST 양성률은 14-16%로 감소하였다[11].

LTBI 검사의 적응증과 진단 방법

LTBI 검사의 적응증

LTBI 검사는 결핵균에 감염이 되었으나 발병하지 않은 상태에서 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높은 개인 및 집단을 대상으로 하는 targeted TST 원칙을 준용하고[12], 과거 LTBI

치료자 또는 활동성 결핵을 치료한 대상자의 새로운 감염이 의심되는 경우는 해당 대상자의 결핵 발병 위험도를 고려하여 LTBI 치료 여부를 결정한다.

LTBI의 진단 방법

국내의 LTBI 진단에는 RT-23 2T를 사용한 TST 검사와 interferon-gamma release assay (IGRA) 검사가 사용되며, IGRA 검사의 종류에는 QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube (QFT-IT; Qiagen, Hilden, Germany), 여기에 항원 TB2가 추가된 QFT-Plus (Qiagen, Hilden, Germany) 그리고 T-SPOT.TB (TSPOT; Oxford Immunotec, Abingdon, UK) 검사 등이 있다. 이 검사들은 활동성 결핵과 LTBI를 구분하지 못하며, 활동성 결핵을 배제하는 과정이 필요하다. TST 검사에 관한 2017년의 개정 지침에서는 TST를 기본 검사로 사용할 때 BCG 접종력이 있는 경우 TST 위양성을 배제하기 위하여 IGRA를 추가로 시행하며, BCG 접종력이 없는 경우 TST 단독으로 LTBI를 진단할 수 있다. 단, BCG 접종한 경우라도 TST 15 mm 이상인 경우는 IGRA 검사 없이 LTBI 양성으로 진단할 수 있다. 과거 TST 검사에서 음성이 확인된 경우에는 TST 단독으로 LTBI를 진단한다. IGRA 검사의 경우는 TST에서와 마찬가지로 양성의 결과가 나오면 이후 반복 검사를 다시 하지 않도록 권고한다.

정상 면역인에서 LTBI의 진단적 접근

정상 면역인에서는 TST가 LTBI 진단의 유일한 검사로 여겨졌으나, IGRA 단독 혹은 TST/IGRA 2단계 검사(two-step strategy)에도 사용 가능하다. 미국은 IGRA 또는 TST를 사용할 수 있다고 권고하되, 최근 지침에서는 IGRA를 우선 권고하고 있고[4], 영국은 TST를 기본으로 하되 상황에 따라 IGRA 단독 또는 추가 검사를 하도록 권고하고 있다[5]. TST/IGRA 2단계 검사는 BCG 접종이나 비결핵 항산균 감염에 의한 TST 위양성의 가능성이 증가하므로 특이도가 높은 IGRA를 추가 시행하는 방법이다. 진단적 접근 알고리즘은 그림 1과 같다.

면역 저하자에서 LTBI의 진단적 접근

면역 저하자에서는 IGRA 단독 혹은 TST와 IGRA 검사 병합법을 사용할 수 있으며 TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사를 병합 사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵 감염으로 판정한다. 정상 면역인에서는 TST 양성자에서 IGRA를 시행하는 2단계 법을 시

행 가능하나, 면역 저하자에서는 적용되지 않는다[13]. LTBI 검사가 음성이더라도 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 있는 경우는 LTBI로 간주한다. 한편 면역 저하자에서 IGRA 결과가 판독 불능(indeterminate result)인 경우 반복 검사시 다시 판독 불능인 경우가 흔하므로, IGRA 단독

검사에서 판독 불능으로 나오는 경우는 TST 결과에 따라서 LTBI 여부를 진단한다[14]. 진단적 접근 알고리즘은 그림 2와 같다.

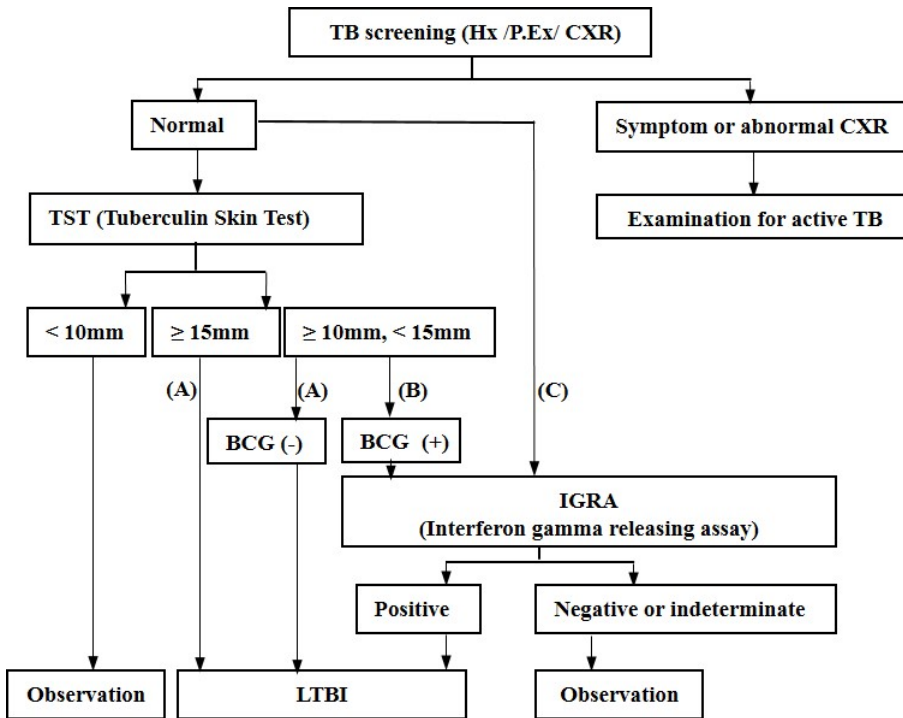


Figure 1. LTBI diagnosis in immune-competent subjects; TST alone (A), TST/IGRA two step test (B), or IGRA test alone (C) [7]. TB, tuberculosis; Hx, history; P.Ex, physical examination; CXR, chest radiographs; BCG, bacillus calmette guerin; LTBI, latent tuberculosis infection.

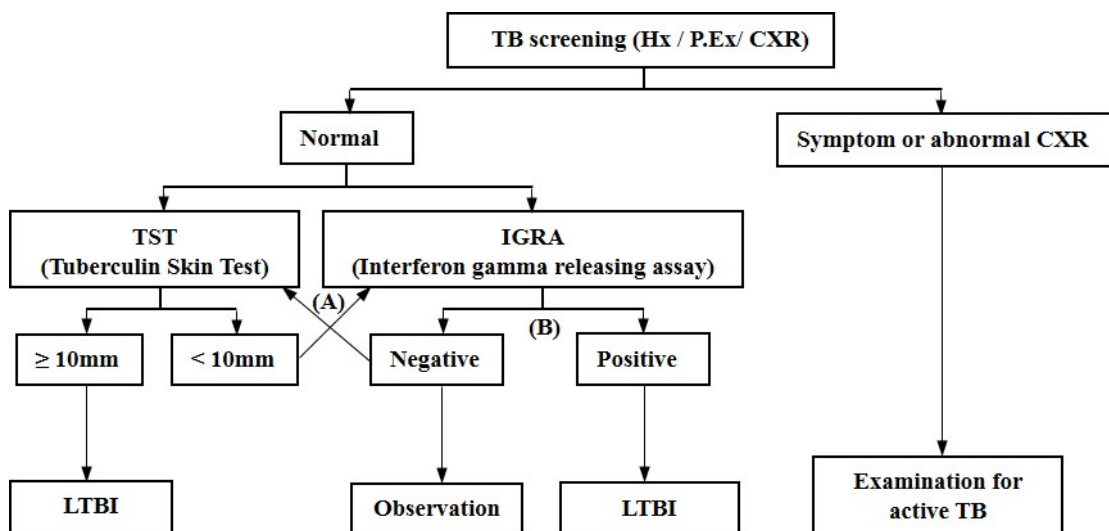


Figure 2. Latent tuberculosis infection (LTBI) diagnosis in immune-compromised subjects. TST-negative result alone cannot exclude LTBI, but TST-positive result alone can indicate LTBI (A). IGRA positive result alone can indicate LTBI (B) [7]. TB, tuberculosis; Hx, history; P.Ex, physical examination; CXR, chest radiographs.

연속적인 TST 검사(serial TST)와 IGRA 검사

연속적인 TST 검사(serial TST)

연속적인 투베르쿨린 검사(serial TST)라 하면 접촉자 검진 의 LTBI 검사에서 window period 기간(전염성 결핵 환자와 마지막으로 접촉한지 8주가 지나지 않은 기간)의 TST 위음성 반응을 고려하여 활동성 결핵 환자 접촉 후 8주 후에 TST를 다시 시행하는 serial TST와 의료인 정기검진 등의 LTBI 검사에서 증폭 효과(결핵균에 감염된 지 오랜 시간이 경과한 사람에서 처음 TST 검사로 인해서 기억 면역 반응으로 1-4주 후 두 번째 TST 검사에서야 늦게 반응이 나타나는 것)를 고려하여 두 번째 TST를 1-4주 후에 시행하되 정기적 추가 검사를 위한 기저 검사로 시행하는 two-step TST 검사가 있다.

결핵 발병 위험군(고·중등도 위험군, Table 1)인 경우 호흡기 결핵 환자와의 접촉자 검진에서 serial TST를 시행한다. 첫 번째 TST 결과가 5 mm 미만인 경우 두 번째 TST 결과가 10 mm 이상이면 양전된 것으로 판정하며, 첫 번째 TST 결과가 5-9 mm인 경우는 두 번째 TST 결과가 6 mm 이상 증가하였을 때 양전으로 판정한다. 한편 결핵균을 다루는 검사실 또는 결핵 환자와 접촉이 많은 환경에서 일하는 사람들에게 대

해서 최근 결핵 감염 여부를 확인하기 위하여 일정 기간마다 정기적인 TST를 시행하는 two-step TST 경우의 기준도 마찬가지이다. 그러나 접촉자 검진의 경우, 접촉한 감염원이 전염력이 높은 경우, 접촉자가 감염원과 긴밀 혹은 장기간 접촉한 경우, 접촉자가 5세 미만이거나 면역 저하자인 경우 등에서는 이전 결과보다 6 mm 이상 증가하면 양전된 것으로 취급할 수 있다(예, 3 mm → 9 mm).

젊은 연령에서의 IGRA

5세 미만에서 LTBI 검사법으로 IGRA 사용을 금하고 있으며, 5-18세의 경우도 TST 결과가 위양성일 가능성이 높은 경우(BCG를 1세 이후 접종받았거나 2회 이상 접종받은 경우 등)를 제외하고는 IGRA 단독 사용을 권하고 있지 않다.

LTBI의 치료 대상자 선정

LTBI 검사를 하는 것은 LTBI 치료를 하기 위함이다. LTBI 검사 대상자는 크게 “전염성 결핵 환자와 접촉한 접촉자 검진 대상자”가 아닌 경우와 “접촉자 검진 대상자”인 경우로 나눈다.

Table 1. Summary for indications of LTBI treatment (non-contacts to an infectious TB patient) [7]

LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 시행한다(결핵 발병 고위험군)

- HIV 감염인(IA)
- 장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자(IIB)
- TNF 길항제 사용자 혹은 사용 예정자
- 흉부 X선상 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 있는 경우
- 모든 연령에서 최근 2년내 감염이 확인된 경우(TST 또는 IGRA 양전이 확인된 경우)

LTBI로 판명된 아래의 경우에는 LTBI 치료를 고려한다(결핵 발병 중등도 위험군)

- 규폐증(IB)
- 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정자(IIB) (15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
- 투석 중인 만성신부전(IIB)
- 당뇨병(IIB)
- 두경부암 및 혈액암
- 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행 예정자(IIB)

흉부 X선에서 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 있으며 아래의 조건을 만족하는 경우에는 LTBI 검사 결과와 무관하게 LTBI 치료를 시행한다(IIA)

- HIV 감염인
- 장기 이식 후 면역억제제 복용 중인 자
- TNF 길항제 사용자 혹은 사용 예정자

흉부 X선에서 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 있으며 위의 중등도 위험군인 경우에는 LTBI 검사를 시행하여야 하며, 양성인 경우 LTBI 치료를 시행하고, 음성인 경우라도 LTBI 치료를 고려할 수 있다(IIB)

LTBI, latent tuberculosis infection; HIV, human immunodeficiency virus; TNF, tumor necrosis factor; TST, tuberculin skin test; IGRA, interferon-gamma release assay.

“전염성 결핵 환자 접촉자 검진 대상자”가 아닌 경우(Table 1)

결핵 발병 고위험군과 결핵발병 중등도 위험군으로 분류할 수 있으며[15], 결핵 발병 고위험군에서는 LTBI로 판명된 경우에 LTBI 치료를 시행하며, 결핵 발병 중등도 위험군에서는 LTBI로 판명된 경우에 LTBI 치료를 고려할 수 있다. 2017 개정판 지침에서는 기존의 중등도 범위에서[16] 흉부 X선상 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 있는 경우가 고위험군으로 변경되었고, 흉부 X선 및 CT상 치유된 결핵 의심 소견이 관찰될 때 과거의 적절한 결핵 치료력을 반드시 확인하고, 과거 흉부 X선과 비교하고 세균학적 검사 및 경과 관찰 등을 통한 활동성 결핵을 배제하는 과정이 필요하다. 결핵 발병 고위험군에서 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하는 경우 LTBI 검사 결과와 무관하게 LTBI로 진단하며, 결핵 발병 중등도 위험군 혹은 위험인자가 없는 정상인에서 자연 치유된 결핵 병변의 흉부 X선 소견을 보일 경우 결핵 감염 검사를 시행하여야 하며, 양성인 경우 LTBI로 진단하고 치료한다. 단, 중등도 위험군에서는 결핵 감염 검사 음성이라도 LTBI 치료를 고려할 수 있다. 한편 위험군의 분류에 있어서는 “만성신부전”을 “투석 중인 만성신부전”으로 용어가 변경되었다[7].

“전염성 결핵 환자 접촉자 검진 대상자”인 경우(Table 2)

접촉자 검진시 LTBI 검사는 위에서 분류한 결핵 발병의

위험군이 아닌 경우에 상한 연령 제한이 35세에서 65세 이하로 상향 조정되었으며 이는 연령 증가에 따른 LTBI 치료의 비용 대비 효과를 65세로 제시한 2016년 영국의 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 지침의 내용을 수용한 결과이며[5], 간독성이 적은 rifapentine을 사용하여 isoniazid, rifapentine의 3개월 간헐 요법(3H₁P₁, 주 1회씩 총 12회 복용)을 사용하는 경우는 상한 연령 제한 없이 사용 가능한 것으로 변경되었는데, 이는 국내의 높은 결핵 유병률을 감소시키기 위한 정책적인 대안이다. 위에서 분류한 결핵 발병 고위험과 중등도 위험군에 속하는 대상자의 경우 전염성 결핵 환자와 접촉한 경우 접촉자 검진을 시행하여 LTBI 감염이 판명되면 LTBI 치료를 고려하는 것이 아니라 반드시 시행해야 한다.

처음 TST 음성인 경우는 위에서 분류한 결핵 발병 중등도 위험군과 고위험군을 대상으로 추가 검사 TST (serial TST)를 시행하여 결핵 감염 여부를 재판정하게 된다. 왜냐하면 호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2-8주에 걸쳐서 결핵균에 대한 세포매개성 면역 반응이 형성되는데, 전염성 결핵 환자와 접촉하여 결핵균에 감염되더라도 8주까지는 결핵 감염 검사에서 위음성을 보일 수 있기 때문이며(window period), 이 경우에는 결핵 환자와 마지막 접촉 후 8주 후에 추가 TST 검사를 다시 시행해서(serial TST) 결핵 감염 여부를 재판정하게

Table 2. Summary for indications of LTBI treatment (contacts to an infectious TB patient) [7]

LTBI 검사 결과와 무관하게(접촉 상황을 고려하여) LTBI를 치료한다.

- HIV 감염인(IIA)

첫 TST가 음성이어도 잠정적으로 LTBI 치료를 시행하며 접촉 종료 8주 후에 TST를 반복하여 LTBI 치료 지속 여부를 결정한다.

- 장기이식으로 인하여 면역억제제를 복용 중인 자
- TNF 길항제 사용자 혹은 사용 예정자

LTBI로 판명되면 치료를 시행한다.

- 65세 이하(3H₁P₁ 치료하는 경우에는 나이 제한 없이 치료 가능)
- 학교, 군대, 요양시설, 교정시설 등 집단생활 시설에서 전염성 결핵 발병이 확인된 경우(IIIB)
- 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정자(IIIB) (15 mg/일 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우)
- 투석 중인 만성신부전(IIIB)
- 당뇨병(IIIB)
- 두경부암 및 혈액암
- 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행 예정자(IIIB)
- 규폐증(IB)

LTBI, latent tuberculosis infection; HIV, human immunodeficiency virus; TST, tuberculin skin test; TNF, tumor necrosis factor; 3H₁P₁, three months of weekly isoniazid plus rifapentine.

된다[17]. 결핵 발병 고위험군인 “2세(24개월) 미만[5], 장기 이식으로 인하여 면역억제제를 복용 중인 자, tumor necrosis factor (TNF) 사용자” 등의 경우는 이 window period 기간의 TST 결과가 음성인 경우에도 일단 LTBI 치료를 시행하고, 전염성 결핵 환자와 마지막으로 접촉한지 8주가 지난 후에 결핵 감염 검사를 다시 시행해서 이때도 음성이면 경과 관찰하고 양성이면 최근 감염으로 진단하고 LTBI 치료를 유지하며, HIV 감염인 경우에는 결핵 감염 검사에서 음성이라도 잠복결핵 치료를 시행한다. 결핵 발병 중등도 위험군인 “2세부터 18세 이하의 소아청소년, 규폐증, 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용 예정자, 투석 중인 만성신부전, 당뇨병, 두경부암 및 혈액암, 위절제술 혹은 공회장 우회술 시행 혹은 시행 예정자” 등의 경우는 전염성 결핵 환자와 마지막으로 접촉한지 8주가 경과하지 않은 상황(window period)에서 TST가 음성인 경우 LTBI 치료를 시행하지 않고 관찰하다가 마지막으로 접촉한지 8주(window period)가 지난 후에 결핵 감염 검사를 다시 시행해서 이때도 음성이면 경과 관찰하고 양성이면 최근 감염으로 진단하고 LTBI 치료를 시작한다[17].

LTBI의 치료

LTBI의 치료는 다음과 같고, 최근 전염성 결핵 환자의 접촉자의 경우 약제 선택시 전염원(index case)의 약제 감수성 결과를 참고한다.

LTBI의 치료 약제 및 기간

이소니아지드 단독 요법

Isoniazid (5 mg/kg/일, 최대 300 mg/일) 9개월 요법(9H)을 권고하나 6H 치료도 비용-효과 면에서도 우수하므로 고려할 수 있다.

리팜핀을 포함한 단기 요법

리팜핀 단독 요법: rifampin 4개월 요법(4R)은 치료 완료율이 우수하며[18], 이소니아지드 내성 결핵 접촉자의 치료제로 고려해 볼 수 있다.

이소니아지드/리팜핀 병합 요법: 3개월 이소니아지드/리팜핀 병합 요법(3HR)은 영국에서 권고하고 있으며, 약물 복용 기간이 짧으므로 순응도 면에서 우수하고, 치료 효과 면에서도 9H보다 우수하다고 보고된 바 있다[19].

이소니아지드/리파펜틴 12회 간헐적 요법: isoniazid, rifapentine 3개월 간헐 요법(3HiPi)은 주 1회, 총 12회 복용법으로 새로운 치료법으로 권고되었으며, 체중 50 kg 이상의 경우

이소니아지드는 900 mg/일, 리파펜틴은 900 mg/일이나[20] 국내에서는 아직 경험이 많지 않다.

연령 및 간독성 위험인자에 따른 약제 선택

접촉자 조사상 LTBI 양성이고 간독성의 위험인자가 없는 경우 9H/4R/3HR은 65세 이하에서 치료 가능하며, 3HiPi는 나이 상한 없이 사용 가능하다. 간독성의 위험인자가 있는 경우 9H/4R/3HR은 35세 이하, 3HiPi는 65세 이하에서 치료 가능하나, 흉부 X선 이상 소견이 있는 경우 3HiPi는 나이 제한 없이 사용 가능하다. 35세 초과, 65세 이하에서 간독성 위험인자가 있는 경우 9H/3HR/4R의 사용은 위험과 이득을 고려하여 사용하여야 한다.

LTBI 치료 중의 환자 감시 및 부작용에 대한 대처

LTBI 치료 전 기저 검사로 complete blood count, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase, bilirubin 검사를 시행하며, 치료 시작 시점 및 매달 병력 청취 및 진찰을 해야 하며, 기저 간기능 검사에서 이상이 있거나 위험인자가 있는 경우에는 매달 간기능 검사를 시행한다. LTBI 치료의 결과를 확인하기 위한 검사 방법은 없다.

특수 상황에서의 LTBI의 치료

임신

9H 요법이 권장되며, 임부가 이소니아지드 치료 중이며 모유수유를 받고 있는 영아에게는 피리독신을 보충해 준다. 한편 4R 치료도 가능하나 추가 연구가 필요하다.

다제내성 결핵 접촉자에 대한 치료원칙

일반적으로 치료를 권장하지 않으며, 2년간 추적 관찰 감시한다.

LTBI의 재치료

결핵 발병의 위험군이 과거에 LTBI 치료를 완료하였더라도 최근에 전염성 결핵 환자와 접촉한 경우는 LTBI 재치료를 고려한다.

LTBI 치료 중 발생한 활동성 결핵에 대한 치료

LTBI 치료 중 활동성 결핵이 발병한 경우 치료 중인 약제를 포함하여 1차 표준 치료를 시행하는 것이 일반적이며, 균이 배양되면 반드시 약제감수성 검사를 시행하여야 한다.

TNF길항제 관련 LTBI의 진단 및 치료

TNF길항제 치료 예정자에서 LTBI의 진단

LTBI의 진단은 면역 저하자에서의 LTBI 진단 기준을 따른다. IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용할 수 있으며, TST 단독으로 LTBI 음성으로 진단하는 것은 권고하지 않는다. 두 검사 병합 사용시 두 검사 중 하나라도 양성일 때 결핵 감염으로 판정한다. TST 양성 기준은 경결의 크기 10 mm 이상이다.

TNF길항제 치료 예정자에서 LTBI 및 활동성 결핵의 치료

기저 검사로 활동성 결핵이 진단되면 결핵 치료를 시작한다. 이 경우 TNF길항제 치료는 결핵 치료 종료 후 시작하는 것을 권고하나, 항결핵 치료 반응이 양호하고, 중증 결핵이 아니며 약제 감수성 결핵인 경우 2개월 집중 치료기 이후 TNF길항제 시작을 고려할 수 있다. 기저 검사로 LTBI가 진단되면 LTBI 치료를 시행한다. 치료 시작 3주 후부터 TNF길항제 치료 시작을 권고해 볼 수 있으며, 시급한 경우에 LTBI 치료 시작과 동시에 시작하는 것을 고려할 수 있으나 근거는 부족하다.

TNF길항제 치료 중 결핵 검사 및 치료

TNF길항제 치료 중 결핵 검사에 대해서는 정기적인 흉부 X선 검사보다는 결핵 의심 증상 발생시 신속히 검사하는 방법이 더 선호되며, TNF길항제 사용 중 발생한 결핵은 폐외 결핵, 비결핵 항산균 질환, 중증 결핵의 발생 빈도가 높으므로 이에 대한 주의가 필요하다.

장기 이식 환자에서 LTBI 진단 및 치료

장기 이식으로 면역억제제를 복용 중이거나 복용 예정자는 활동성 결핵 및 LTBI에 대한 검사를 시행하여야 하며, LTBI 진단은 면역 저하자에서 LTBI 진단 기준을 따른다. IGRA 검사시 판독 불능(indeterminate result)을 줄이기 위해서는 가능한 한 면역억제제 복용 전에 LTBI 검사를 시행하는 것을 권고한다. TST나 IGRA 결과와 무관하게 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하는 경우에는, 활동성 결핵이 배제되면 TST와 IGRA 결과와 무관하게 LTBI로 간주한다. 국내에서 312명의 신장 이식 환자를 대상으로 TST와 T-SPOT.TB 검사를 시행하여 LTBI를 진단하고 치료한 연구에서는 TST 음성인 환자들에서 T-SPOT.TB 검사 시행이 활동성 결핵 발병을 예측하는데 유용함을 보여주었다[21]. 국내에서 신장 이식 전 환자들에서 TST와 IGRA 결과의 일치도(QFT-IT, T-SPOT.TB)가 높지 않음을 고려할 때[22,23], 이식 예정자 또는 이식 환자에서는 TST와 IGRA 두 가지 중 어느 한 검사라도 양성인 경우는 결핵 감염 양상으로 평가하고 활동성 결핵이 배제되면 LTBI로 진단한다. LTBI 치료는 이소니아지드 9개월 요법(9H)을 권고하나, 이식 전 면역억제제를 사용하기 전에 치료 완료할 경우 리팜핀 4개월 요법(4R) 및 이소니아지드/리팜핀 3개월 요법(3HR)도 선택적으로 고려할 수 있다. 이소니아지드 치료시 피리독신 (25-50 mg/일)을 같이 복용한다.

의료기관 종사자에서 LTBI의 진단 및 치료

의료기관 종사자는 직업적인 노출 위험으로 인해서 결핵 발병의 상대 위험도가 일반인에 비해서 높아서[24,25], 직장내 고용 전후에 발생하는 LTBI를 진단하고 치료하는 것이 선진

Table 3. Categories of health care workers by Korean Centers for Disease Control and Prevention [7]

1군	결핵 환자를 검진·치료·진단하는 의료인 및 의료기사 등(호흡기 결핵 환자와 접촉 가능성이 높은 종사자)	호흡기내과 외래 병동, 기관지내시경실, 결핵균 검사실, 폐기능검사실 등 감염내과 외래 병동, 내과 중환자실, 응급실 등 소아호흡기알레르기 클리닉 등 흉부 영상 촬영 부서
2군	면역이 약하여 결핵 발병시 중증결핵 위험이 높은 환자와 접촉하는 종사자	신생아실, 신생아 중환자실 등 1, 2차 분만 의료기관, 조산원 등 장기 이식 병동, 혈액암 병동, 투석실, HIV 관련 부서 등
3군	그 밖에 호흡기 감염이 우려되는 의료기관 종사자(호흡기 결핵 환자와 접촉 가능성이 비교적 낮은 종사자)	1군 또는 2군에 해당하지 않는 임상과 의료인 및 의원급 의료기관 등
4군	기타 의료기관 종사자(그 밖의 결핵 감염 위험도가 낮은 종사자)	환자와의 접촉 가능성이 낮은 사무직 종사자 등

국의 추세이다[5]. 결핵 환자를 직접 진료하거나 간호하는 부서의 직원 및 결핵 감염에 노출될 위험이 높은 검사를 시행하는 직원들에 대한 분류를 질병관리본부에서 시행한바 있으며 (Table 3), 이를 기본으로 하여 기준 1군(결핵 환자를 검진, 치료, 진단하는 의료인 및 의료기사 등) 및 2군(신생아, 면역저하자 등 면역이 약하여 결핵 발생시 중증 결핵 위험이 높은 환자와 접촉하는 종사자)에 해당하는 의료기관 종사자의 경우에는 주기적인 LTBI 검사를 시행하여야 한다. 주기적인 LTBI 검사로는 TST가 권고되나, 근거는 부족하지만 IGRA를 시행할 수 있다. 의료기관 결핵 관리에 따른 의료기관 종사자의 LTBI 치료 대상자는 1) 주기적 TST 또는 IGRA 검사에서 양성인 경우, 2) 1, 2군 의료기관 종사자이면서 LTBI 양성인 경우, 3) 흉부 X선상 결핵 과거 치료력 없이 자연 치유된 병변이 있으면서 LTBI 검사 양성인 경우이다.

그 외 집단시설 종사자에서 잠복결핵 검진

단체 생활 전에 감염자를 찾기 위한 집단적 선별 검사로 LTBI 검사는 효용성이 높지 않으나, 다만 의료기관, 산후 조리원, 학교, 유치원, 어린이집, 아동복지시설 등 특정 집단시설 내에서 결핵 발병 사례가 많이 보고되고 있고, 이는 집단 내에서 전파 위험 등 사회적 파급효과가 크기 때문에, 국가에서는 2016년과 2017년에 결핵 예방법을 개정하여 산후 조리원, 초·중·고등학교, 유치원, 어린이집, 아동복지시설 등에 근무하는 종사자 및 교직원에 대한 잠복결핵 검진을 의무화하였다[26].

결 론

2017 지침에서 이전 지침과 비교하여 변화된 점을 종합해 본다면 다음과 같다. LTBI 진단에 있어서, TST 결과가 10 mm 이상 15 mm 미만인 경우 BCG 접종력이 있는 경우 IGRA를 추가로 시행하고, BCG 접종의 경우라도 TST가 15 mm 이상인 경우는 단독으로 LTBI 양성 진단이 가능하도록 하였다. 흉부 X선에서 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 존재하는 경우, 활동성 결핵을 배제한 뒤 고위험군의 경우는 LTBI 검사 결과와 무관하게 LTBI 치료를 시작하고, 그 외의 경우는 LTBI 검사 후 양성인 경우에 치료를 하도록 권고하고 있다. 결핵 접촉자 검진 대상자의 연령 제한이 35세에서 65세로 상향 조정되었고, 고위험군을 제외한 치료 대상자의 경우 9H/4R/3HR을 간독성 위험인자가 없는 경우 65세

이하에서 사용할 수 있으나 간독성 위험인자가 있는 경우는 35세 이하에서 권고하고 있으며, 3H₁P₁는 연령 제한 없이 사용 가능하나 간독성 위험인자가 있는 경우 65세 이하로 제한을 두었다. 한편 의료기관 종사자들에 대해서는 의료기관 종사자들을 4군으로 분류하여, 1군과 2군의 경우 LTBI 양성자들의 경우는 치료를 권고하고 있다.

최근까지 국내 결핵 정책은 recent infection으로 인해서 발생한 잠복결핵 감염자를 줄이는데 주력을 하여 어느 정도의 성과를 보았으나, 앞으로는 remote infection에 의해서 생긴 노인 LTBI 환자가 활동성 결핵으로 진행되는 것을 막기 위한 대책이 중요하다. 연령이 높은 대상자들 경우는 LTBI 치료로 인한 부작용을 최소화하면서 전염성 결핵 환자의 발생을 억제하는 것이 중요한 관건인데, 이를 위해서는 비용 대비 효과를 고려한 국내의 근거 기반의 정책이 제시되어야 할 것이다. 한편, 국내 환자에 비해서 미비한 숫자이나 최근 증가 추세에 있는 외국인 결핵 유입을 억제하기 위한 잠복결핵 정책 개발도 필요한 시점으로 생각된다.

중심 단어: 잠복결핵; 진단; 치료

REFERENCES

1. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003;362:887-899.
2. WHO. Global tuberculosis control. Geneva: World Health Organization, 2011.
3. WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2018.
4. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. Clin Infect Dis 2017;64:e1-e33.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 33. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control [Internet]. London (UK): NICE, c2016 [cited 2018 Oct 1] Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng33>.
6. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis & Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean Guidelines for Tuberculosis [Internet]. Seoul (KR): Korea Centers for Disease Control and Prevention, c2011 [cited 2018 Oct 1]. Available from: <http://tbzero.cdc.go.kr/tbzero/main.do>.

7. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis & Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean Guidelines for Tuberculosis [Internet]. Seoul (KR): Korea Centers for Disease Control and Prevention, c2017 [cited 2018 Oct 1]. Available from: <http://www.lungkorea.org/bbs/?code=guide>.
8. Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EK, Han YC. The seventh nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:27-36.
9. Choi CM, Kang CI, Kim DH, et al. The role of TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection among military personnel in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1342-1346.
10. Lee JY, Choi HJ, Park IN, et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:24-30.
11. Lee SW, Oh SY, Lee JB, Choi CM, Kim HJ. Tuberculin skin test distribution following a change in BCG vaccination policy. *PLoS One* 2014;9:e86419.
12. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American thoracic society was adopted by the ATS board of directors, July 1999. This is a joint statement of the American thoracic society (ATS) and the centers for disease control and prevention (CDC). This statement was endorsed by the council of the infectious diseases society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 2):S221-S247.
13. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36: 1185-1206.
14. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test variability of the QuantiFERON-TB gold in-tube assay in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:206-211.
15. Public Health Agency of Canada. Canadian tuberculosis standard. 7th Ed. Vancouver: Centre for Disease Control, 2014.
16. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-5):1-25.
17. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the national tuberculosis controllers association and CDC. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-15): 1-47.
18. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018;379:440-453.
19. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45:715-722.
20. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-2166.
21. Kim SH, Lee SO, Park JB, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:1927-1935.
22. Kim SY, Jung GS, Kim SK, et al. Comparison of the tuberculin skin test and interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Infection* 2013;41:103-110.
23. Kim SH, Lee SO, Park IA, et al. Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12:113-119.
24. Jo KW, Hong Y, Park JS, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in South Korea: a multicenter study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;75: 18-24.
25. Kim SJ, Lee SH, Kim IS, Kim HJ, Kim SK, Rieder HL. Risk of occupational tuberculosis in national tuberculosis programme laboratories in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:138-142.
26. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2018 manual of national tuberculosis control [Internet]. Osong (KR): Korea Centers for Disease Control and Prevention, c2018 [cited 2018 Oct 1]. Available from: <http://tbzero.cdc.go.kr/tbzero/main.do>.