

## 잠복결핵감염의 진단과 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

심 태 선

### Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection

Tae Sun Shim

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

In order to control and eliminate tuberculosis (TB), the management of latent TB infection (LTBI) as well as active TB is inevitable. Diagnosis and treatment of LTBI is targeted for high risk individuals for developing TB. High risk groups involve recent contacts with infectious TB patients, subjects with immunosuppressed conditions, and health care personnels. Diagnosis of LTBI is done using tuberculin skin test or recently developed ex-vivo interferon-gamma releasing assays after excluding active TB clinically. The main LTBI treatment regimen is 9 months of isoniazid treatment, and additional regimens include rifampicin monotherapy (4 months in adults and 6 months in children) or a combined regimen of isoniazid and rifampicin for 3 months. (Korean J Med 2012;82:284-290)

**Keywords:** Latent tuberculosis infection; Diagnosis; Treatment; Guidelines

#### 서 론

결핵균에 감염되어 체내에 소수의 살아있는 균이 존재하나 외부로 배출되지 않아 타인에게 전파되지 않으며, 증상이 없고, 항산균 검사와 흉부 X-선 검사에서 정상인 경우를 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)이라고 정의한다.

국내 결핵 감염률은 1985년 및 1995년 전국결핵실태조사에서 시행된 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST) 결과 20-24세에서 각각 74.5%, 59.3%가 양성이었으나, 최근 시행된 연구에서는 15-20세의 고등학생이나 젊은 군인에서는 약

20-30%의 TST 양성률을 보이고 있다[1,2].

국가결핵관리에서 LTBI의 치료가 차지하는 중요성은 그 나라의 결핵 역학 상황 및 가용 자원에 따라 달라진다. 과거 활동성 결핵의 유병률이 상당히 높았던 국내에서는 전염성 결핵을 치료하는 것이 더 절실하였기에 6세 미만의 소아나 HIV 감염자 등의 고위험군을 제외하고는 LTBI의 진단 및 치료에 대하여 전혀 관심을 기울이지 않았었다. 따라서 현재 일선에서 진료 중인 의료인 대다수가 국내에서는 성인에서 LTBI의 진단 및 치료가 필요 없다는 인식을 갖고 있다고 판단된다.

Correspondence to Tae Sun Shim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, Korea  
Tel: +82-2-3010-3892, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: shimts@amc.seoul.kr

최근 고령인구의 증가, 면역저하자의 증가, 빈번한 결핵 집단 발병 등으로 인하여 활동성 결핵의 치료만으로는 국내 결핵현황을 개선시키지 못한다는 우려가 제기되며, 아직도 국내 결핵 발생률이 연간 10만 명당 약 90명으로 꽤 높은 이유 중 하나가 LTBI에 대하여 제대로 치료하지 못하기 때문이라는 비판도 제기되고 있다. 미국과 같은 결핵 선진국은 결핵의 근절을 목표로 하고 있으며 LTBI에 대하여 적극적으로 대처하고 있다. 이러한 변화에 발맞추어 2011년 국내에서 발표된 결핵진료지침에는 과거 지침에서 거의 다루지 않던 LTBI를 자세히 다루고 있다[3]. 다만 국내의 현실상 LTBI 관련 연구자료가 거의 없는 상황이어서(특히 성인에서), 근거 중심의 지침을 만드는 데 한계가 있음을 감안하여 전문가 의견을 중심으로 지침이 작성되었다. 본 원고는 2011년 결핵진료지침을 거의 그대로 인용하여 기술하였으며, 지침 발간 이후 새로이 발표된 문헌들의 내용을 추가하되 지침에 포함된 내용이 아님을 언급하였다. 본 원고에서는 소아에만 국한된 특수한 내용들은 포함하지 않았으며, 원고의 특성상 거의 유사한 내용으로 타 잡지에 게재된 바 있다[4,5].

## 본 론

### 잠복결핵감염의 진단

결핵감염은 활동성 결핵 및 LTBI를 포함하는 개념이다. 현재 결핵감염 진단에 이용되는 두 가지 검사는 TST와 혈액 인터페론감마 검사(interferon-gamma release assay, IGRA)이며 두 검사법 모두 활동성 결핵과 LTBI를 구분하지 못한다. 그러므로 결핵감염 검사에서 양성으로 판정된 자에서 임상적으로 활동성 결핵을 배제한 후 LTBI로 진단한다. 활동성 결핵을 배제하기 위해 병력 청취(과거 결핵 치료력, 결핵 환자 접촉력, 결핵의심 증상[기침, 객담, 혈담 등의 호흡기 증상 또는 체중감소, 야간 발한 등의 전신 증상]), 진찰, 흉부 X-선 검사를 함께 시행한다. 임상소견에서 활동성 결핵이 의심되는 경우에는 세균학적 검사를 비롯한 추가 검사로 활동성 결핵 유무를 확인한다. LTBI와 활동성 결핵의 구분이 불명확한 경우 전문가에게 의뢰하거나 확인될 때까지 검사 혹은 경과관찰하며 그 사이에 최종 진단은 유보된다.

현재의 결핵감염 검사는 체내에 소수 존재하는 결핵균을 검출하는 직접적인 방법이 아니라 결핵균에 대한 면역반응의 존재 여부를 검사하는 간접적인 방법들을 사용한다. 따라

서 치유된 결핵 환자에서도 결핵감염 검사가 양성으로 보고된다. 또한 LTBI 치료 대상은 모든 LTBI 환자가 아니고 결핵발병의 고위험군이므로 결핵감염 검사가 결핵발병의 고위험군만을 진단할 수 있으면 제일 이상적이겠으나 아직 이런 검사방법은 없다. 따라서 실험실 검사 결과 자체에만 의존해서는 안되며, 과거 결핵 치료력, 흉부사진 소견 등의 임상상을 종합하여 LTBI 여부를 판별하고 LTBI 치료여부를 결정하여야 한다.

### 투베르쿨린 검사

TST는 오랫동안 결핵감염의 진단에 사용되어 그 유용성이 증명되어 있고 저렴한 검사방법이지만 정확한 판독이 쉽지 않고, BCG 접종이나 비결핵항산균 감염에 의한 위양성 그리고 면역 저하자에서의 위음성이 단점으로 지적되고 있다.

**검사 방법:** 결핵균 배양액의 단백질 침전물로 제조된 PPD (purified protein derivatives)를 항원으로 이용한다. 주사는 주로 사용하지 않는 팔의 팔꿈치 10 cm 아래의 전박 안쪽 피부에 피내 주사한다. 검사 부위는 알코올로 닦고 말리고 난 뒤 2 TU PPD RT 23 0.1 mL를 27 G 주사기에 주입시킨 후 주사침의 입구는 위로 향하고, 주사침을 피부의 5-15도 각도로 찌른 후 흡인하지 말고 주입한다. 일반적으로 직경 6-10 mm의 팽진이 생기며, PPD가 밖으로 많이 흘러 나왔거나 팽진이 전혀 생기지 않았다면 반대쪽 전박이나 같은 쪽 전박에 5 cm를 띄어 다시 실시한다. 1회용 반창고를 붙이면 안되고, 가렵더라도 긁지 말도록 교육시킨다. 샤워나 목욕 등은 평소대로 해도 무방하다.

**판독 방법:** PPD 주사 후 48-72시간 사이에 TST 판독 경험이 있는 의료인이 판독한다. 전박 장축의 수직방향으로 경결(induration)의 가장 긴 직경을 측정해서 mm로 표시한다. 이때 발적의 크기는 고려의 대상이 아니다. 환자의 조건에 따라 양성의 기준이 달라질 수 있으므로 단순히 양성, 음성으로 표시하지 않고 실제 크기로서 기록한다(예, 0 mm, 12 mm). 만약 물집이 보인다면 강양성으로 추가 기록한다(예, vesicle의 첫자인 V로 표시). 검사자에 따른 측정오차를 줄이기 위하여 손가락 끝으로 측정하는 대신에 중간 굵기의 볼펜을 이용하여 검사부위의 밖에서 안으로 선을 긋다가 경결로 인한 양측의 저항부위에서 선 긋는 것을 멈추고 그 크기를 재는 방법(ball-point 법)도 사용할 수 있다. 2011년 국내 결핵진료지침에서는 경결의 크기 10 mm 이상을 양성의 기준으로

로 제시하였으며 예외적으로 HIV 양성인에서만 5 m 이상을 양성으로 제시하였다

**2단계 투베르쿨린 검사:** 결핵환자를 진료하는 의료 종사자와 같이 TST를 반복적으로 시행해야 하는 경우에 증폭효과(booster effect)에 의한 양전(positive conversion)을 새로운 결핵감염에 의한 양전으로 오인하는 것을 막기 위하여 기저 검사 시에만 1회 2단계 TST를 시행한다. 2단계 TST는 첫 TST가 음성인 경우 1-4주 후에 TST를 반복하여 그 결과로 기저 TST의 결과로 간주한다. 예로, 오래 전에 결핵 감염된 경우 TST를 시행하면 반응이 음성으로 나타날 수 있다. 이 경우 1-4주 후에 두 번째 TST를 시행하면 첫 번째 검사로 인해 기억면역반응이 자극되어 양성으로 나타날 수 있는데 이를 증폭효과라고 한다. 즉 이 경우는 기저 TST가 양성임을 의미한다. 만일 이 경우 2단계 TST를 시행하지 않았다면 그 다음 주기적 TST 검사가 양성으로 나올 경우 새로운 결핵감염에 의한 양전으로 오인되게 된다. 2단계 TST로 증폭효과가 확인된 경우에는 기저 TST가 양성이므로 이후 주기적인 TST는 무의미하다. 과거 활동성 결핵이나 잠복결핵감염에 대한 치료력이 있는 경우, 과거 TST 검사상 양성이 확인되었던 경우에는 TST를 반복하는 것은 의미 없으므로 시행하지 않는다. 접촉자 조사에서는 첫 TST가 음성인 경우 8-10주 후에 TST를 반복하게 되므로 첫 검사 시 2단계 TST 검사는 권고하지 않는다.

#### 혈액 인터페론감마 검사(IGRA)

과거 결핵균에 감염된 T 림프구에 결핵균 항원을 자극하여 분비되는 인터페론 감마를 측정하여 결핵감염 유무를 진단한다. 현재 사용되고 있는 검사법은 Quantiferon-TB Gold In-Tube® (QFT-GIT)와 T-SPOT.TB® (T-SPOT)가 있다. QFT-GIT 검사는 말초혈액을 채취해서 결핵균 항원(ESAT-6, CFP-10, TB7.7)이 들어있는 튜브, 음성 대조 튜브, 양성 대조 튜브의 3 튜브에 각각 첨가하고 16-24시간 동안 자극하여 ELISA 방법으로 인터페론감마 농도를 측정한다(0.35 IU/mL 이상이면 양성). T-SPOT 검사는 전혈에서 단핵구를 추출하여 ESAT-6와 CFP-10 항원으로 16-24시간 자극한 후 ELISPOT 방법으로 인터페론감마를 분비한 세포의 숫자를 세어서 결핵감염 여부를 진단한다. IGRA 검사의 가장 큰 장점은 TST와 달리 결핵균 특이 항원을 이용하므로 BCG 접종이나 대다수의 비결핵항산균 감염에 의한 영향을 받지 않으므로 결핵감염 진

단의 특이도가 높다는 점이다. 그러나 IGRA 검사도 TST와 마찬가지로 활동성 결핵과 잠복결핵감염을 구분할 수 없으며, 비교적 최근에 개발된 검사 방법이기 때문에 결핵감염의 진단에서의 유용성에 대한 연구 자료가 제한적이고 TST에 비해 고가인 점이 단점이다.

#### 잠복결핵감염 진단 알고리즘

오랫동안 TST가 유일한 LTBI 검사법이었으나 최근 IGRA의 유용성이 입증되면서 이를 국가결핵관리에 어떻게 적용할지에 대해서 국가별 지침은 다양하다. 미국은 TST를 사용할 어느 상황에서도 IGRA 검사로 대체하여 사용할 수 있다고 언급하고 있으며[6], 영국은 TST를 먼저 시행하고 양성자에 한해 IGRA를 시행하여 양성일 때 실제 결핵감염으로 판정하는 방법을 권고하고 있다[7]. 이와 같은 TST/IGRA 2단계 검사는 BCG 접종에 의해 TST 위양성 가능성이 높을 때 유용한 방법이다[7]. TST 양성 확인 후에 IGRA를 시행하는 경우 TST에 사용한 PPD가 IGRA 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 가능하면 TST 판독하는 날에 바로 IGRA를 시행하는 것이 이상적이다. TST 경결의 크기가 15 mm 이상인 경우에는 실제 결핵감염일 가능성이 높으므로 IGRA 추가 시행이 불필요할 수 있으나 아직 근거는 불충분하다[8].

2011년 국내 결핵진료지침에서 5세 미만의 소아에서는 IGRA 검사는 권고하지 않는다[6,9]. 5-17세에서는 IGRA를 사용할 수 있으나 IGRA 단독은 권고하지 않으며 TST 양성인 경우 위양성의 가능성을 확인하고자 할 때 IGRA를 추가로 시행할 수 있다. 그러나 2회 이상 BCG 접종하거나 1세 이후에 BCG 접종한 경우에는 TST 위양성률이 상당히 높으므로 TST를 시행하지 않고 처음부터 IGRA를 시행하는 것이 TST의 높은 위양성률을 줄이는데 유용하다[6]. 또한 TST를 시행할 수 없거나, 환자의 순응도가 낮아 TST 시행 시 필요한 2회 병원 방문이 어렵다고 예상되는 경우에는 IGRA 단독검사를 시행할 수 있다. 18세 이상에서는 “TST가 LTBI 진단의 기본검사이지만 상황에 따라 TST/IGRA 병합법 혹은 IGRA 단독법 사용도 가능하다”고 제시하였다. 다만 정상 면역인에서는 두 검사를 병합하여 사용할 때 TST를 먼저 시행하여 양성이면 이후 IGRA를 시행하여 최종 양성 여부를 확인하는 2단계 검사를 권고하는 반면에 면역 저하자에서는 두 검사 중 어느 한 검사라도 양성이면 결핵감염으로 진단할 수 있다고 하였다[10,11]. 따라서 면역 억제자에서는 어느

검사라도 양성이면 결핵감염으로 판정하며 이후 타 검사를 시행할 필요가 없다. 최근 TNF 길항제 사용예정자에서 시행한 국내 연구를 보면 IGRA 단독 검사만으로도 LTBI 를 진단하고 치료함이 유용할 가능성을 제시하였다[12]. 면역 저하자에서는 LTBI 검사가 음성이더라도 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 존재하는 경우에는 LTBI가 있는 것으로 간주한다. 결핵 접촉자 검진에서 첫 TST 결과가 음성인 경우 면역저하자 등 결핵발병 고위험군이나 18세 미만 소아청소년에서는 민감도를 높이기 위하여 최후의 접촉 후 8-10주 후에 TST를 반복한다. 최근에 국내에서 발표된 한 문헌에 의하면 여러 학교에서 결핵 집단발병 후 시행한 역학 조사에서 TST 시행 후 양성인 군에서 IGRA 시행하여 양성인 경우에만 예방치료 하였을 때 결핵예방에 효과적일 것임을 시사하는 문헌이 발표된 바 있다[13].

### 잠복결핵감염 치료대상자 선정

LTBI 검사는 결핵발병의 위험이 높은 사람을 대상으로 시행하며 검사 결과가 양성이면 예방치료를 시행할 것을 염두에 두고 검사를 시행한다[14]. 2011년 결핵진료지침에서 제시한 대상자는 표 1 및 표 2와 같다(접촉자 조사 대상자가 아닌 경우).

HIV 감염은 가장 중요한 결핵 발병의 위험인자로 알려져 있다. AIDS 환자의 결핵발병 상대 위험도는 일반인의 110-170 배에 달하며, HIV 감염만으로도 50-110배 높다. 신장, 심장, 폐, 간 등을 이식 받고 면역억제제 치료를 받으면 결핵발병의 상대위험도가 20-27배 높게 증가하고, 사망률도 유의하게

증가되며, LTBI 치료 효과도 비교적 잘 증명되어 있다. 규폐증이 동반된 경우 결핵 발병의 상대위험도가 3배로 높고, 결핵 발병 시 사망률이 유의하게 높다고 보고되었으나 예방 효과에 대하여는 논쟁이 있다. 만성신부전, 당뇨병, 장기간 스테로이드 치료를 받거나 위절제술 혹은 공회장 우회술을 받은 환자에서도 결핵감염 시 결핵 발병 위험이 증가하므로 LTBI 치료를 고려할 수 있다. 다만 그 상대위험도가 위에서 열거한 질환에 비해서 낮고, LTBI 치료의 효과가 명확하지 않아 환자의 임상 상황을 고려하여야 한다. 흉부 X-선에서 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵병변이 있는 경우 결핵 발병의 상대위험도는 6-19배로 비교적 높다[15,16]. 그러나 흉부 X-선에서 비활동성 결핵의 소견은 1995년도 전국 결핵실태조사 결과 수검자의 3.2%에서 관찰될 정도로 흔한 문제여서 모두를 대상으로 LTBI 치료를 하기 쉽지 않을 것으로 예상된다. 그러나 이러한 흉부 X-선 소견을 갖고 있으면서 결핵발병의 고위험군인 경우에는 LTBI 검사 결과가 음성이더라도 위험 정도에 따라 LTBI 치료를 고려하여야 한다.

위의 내용을 종합하면 결핵발병의 위험도가 아주 높은 (very high risk) 군은 LTBI 양성으로 판명될 경우 LTBI 치료를 ‘시행한다’라고 권고하였고, 결핵발병 위험도가 중간 정도 (high risk)로 높은 군은 LTBI 치료를 ‘고려한다’라고 기술하였다. 이러한 권고는 기존에 성인에서 거의 LTBI 치료가 시행되지 않던 현실을 고려하여 갑자기 LTBI 치료 대상자가 너무 많아져서 발생하는 혼돈을 줄이고자 함이고, 또한 현실과 괴리된 지침은 지침으로서의 존재의미가 상실된다는 점에서 찾아진 합일점이라 하겠다. 따라서 현 지침에서 ‘LTBI

**Table 1. Indications for LTBI treatment in subjects with normal chest radiography [3]**

Very high risk group (should be treated if infected)
HIV positive
Immunosuppressive agents after solid organ transplantation
Confirmed LTBI within recent 2 years
Tumor necrosis factor (TNF) antagonist users
High risk group (may be treated if infected)
Silicosis
Long-term glucocorticoid therapy (prednisolone more than 15 mg/day for more than 1 month)
Chronic renal failure
Diabetes mellitus
Gastrectomy or a jejunioileal bypass
Chest X-ray findings suggestive of healed tuberculosis without a history of adequate treatment

**Table 2. Indications for LTBI treatment in subjects with spontaneously healed tuberculosis lesions on chest radiography [3]**

Very high risk group (should be treated irrespective of LTBI test results)
HIV positive
Immunosuppressive agents after solid organ transplantation
Tumor necrosis factor (TNF) antagonist users
High risk group (may be treated irrespective of LTBI test results)
Long-term glucocorticoid therapy (prednisolone more than 15 mg/day or more than 1 month)
Chronic renal failure
Diabetes mellitus
Gastrectomy or jejunioileal bypass

치료를 고려한다'라고 제시한 부분에 대해서는 담당 의료진과 환자의 상의에 의하여 방침을 결정하여야 하며, 추후 국내에서 LTBI 치료 관련된 근거자료들이 축적되면 이를 근거로 좀 더 명확한 권고안이 나오기를 기대한다.

### 잠복결핵감염의 치료

#### *Isoniazid 단독 요법*

1950년대에 isoniazid (INH) 치료의 결핵예방 효과가 기니픽에서 밝혀진 이후 약 50년간 INH는 LTBI 치료의 근간이었다. 많은 무작위/대조군 연구에서 INH 치료의 결핵예방 효과가 입증되어 있으며 치료경험이 풍부하고, 저렴한 장점이 있는 반면에 치료기간이 길어 중단율이 높고, 간독성의 부작용이 단점이다. Comstock [17]는 미국에서 시행된 여러 연구 결과를 종합하여 12개월 INH 치료(12H)가 6H보다는 결핵예방에 효과적이고 12개월 이상 치료할 때 추가적인 이득은 없어 최적의 INH 치료기간은 9-10개월이라고 결론 내렸다 [17]. 9H 치료가 권장되나 6H 치료도 상당한 치료효과가 입증되었고 비용-효과면에서 우수하므로 고려할 수 있다. INH는 5 mg/kg/일로 최대 300 mg/일까지 투여한다.

#### *Rifampicin 단독 요법*

TST 양성, HIV 음성 규폐증 성인에서 무작위 대조로 3개월 rifampicin (3R), 6H, 3HR 세 군을 위약군과 비교하여, 순응도가 좋은 환자만 대상으로 분석했을 때 결핵 발병 예방률은 각각 63%, 48%, 41%로 위약군보다 모두 효과적이었으나 세 군 간 유의한 차이는 없었다[18]. 이후 연구에서 4R은 9H보다 치료 완료율이 우수하고 간독성을 포함한 부작용이 유의하게 적음이 보고되었다. 한 연구에서 INH 내성 결핵환자 접촉자에서 INH로 치료한 결과 INH 치료받지 않은 군에서와 결핵 발병률에 차이가 없었으나 rifampicin이 포함된 치료를 받은 접촉자에서는 결핵이 발병하지 않았다[19]. 따라서 4R 요법은 INH 내성결핵 접촉자의 치료제로 고려할 수 있으나 드물게 4R 치료 후 rifampicin 내성결핵이 발생한 보고가 있으므로 치료시작 전 활동성 결핵을 배제하는 것이 매우 중요하다.

#### *Isoniazid/rifampicin 병합 요법*

3HR은 미국흉부학회 권고안에서는 제외되어 있으나 영국에서는 HIV 음성 소아에서 3-4HR 요법을 10여 년간 사용

했을 때 효과적이고 안전했다는 보고를 바탕으로 3HR 사용을 권고하고 있다. 무작위 연구를 대상으로 한 메타분석 결과 3-4HR은 6H와 비슷한 LTBI 치료효과를 보였다. 최근 그리스에서 11년 동안 소아에서 9H와 3-4HR의 효과를 비교한 논문이 발표되었다[20]. 모든 대상자에서 최소한 3년 이상 관찰되었는데 순응도는 3-4HR이 9H보다 우수하였으며, 치료 중 흉부 X-선상 새로운 병변이 발생하여 결핵치료로 전환된 예도 9H군에서 유의하게 높아서(24% vs. 11-13.6%) 3-4HR이 9H보다 우수하다고 보고하였다. 이 연구에서 3HR과 4HR 사이에는 차이가 없었다. 35세 미만의 어른 및 소아에서 6H와 3HR의 선택권을 주었을 때 78.7%가 3HR을 선택하였고, 약제의 선택권을 준 경우와 3HR을 사용한 경우에 치료 완료율이 더 높았다고 보고된 바 있다[21].

#### *Isoniazid/rifapentine 병합 간헐 요법*

2011년 말에 미국 CDC는 isoniazid, rifapentine 3개월 간헐 요법을 LTBI 치료의 새로운 요법으로 권고하였다[22]. Rifapentine은 rifamycin 계열의 약물로 rifampicin과 항결핵효과는 유사하다고 알려져 있으나 반감기가 길어서 간헐 요법에 유리한 약제이다. CDC의 권고는 3개의 전향적 연구 결과 isoniazid, rifapentine 간헐 요법이 9개월 isoniazid 요법과 비교하여 치료효과 및 부작용 면에서 차이가 없고, 순응도는 오히려 뛰어났기 때문이다[23-25]. 치료방법은 주 1회, 총 12간 12회의 약물 복용으로 종료되며, 약제의 용량은 50 kg 이상의 경우 isoniazid는 900 mg/일, rifapentine은 900 mg/일이다. 국내에는 아직 rifapentine이 없어서 이 요법은 사용할 수 없는 상황이다. 이 치료법은 2011년 국내 지침에서는 언급되어 있지 않으며, 복용의 편리성을 고려할 때 향후 국내에서도 rifapentine 약제의 도입을 고려하여야 하겠다.

#### *다제내성결핵 접촉자에서의 잠복결핵감염에 대한 치료원칙*

다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 환자와 1개월 이상 동거한 5세 미만의 소아에서 3-4개의 약제로 6개월간 치료했을 때 결핵 예방 효과가 있었다는 보고가 있지만, 현재까지 MDR-TB 환자와의 접촉 후 감염된 자에서 LTBI 치료 효과를 평가한 무작위 대조연구가 없기 때문에 일반적으로 치료를 권고하지 않는다. 그러나 미국 지침 및 전문가들은 MDR-TB 감염자 중에서 결핵발병 위험성이 높은 경우에 한하여 치료를 권고하고 있다[26]. 이 경우 감염

시킨 환자의 약제감수성 양상에 따라서 치료 약제를 선택하여야 한다. MDR-TB 감염자는 치료여부와 관계없이 최소 2년간 추적하여 발병여부를 감시한다.

#### 잠복결핵감염 치료 중의 경과관찰

LTBI 치료 전 기저 검사로 일반혈액 검사(CBC), aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT), 빌리루빈 검사를 시행한다. 모든 환자에게 치료 후 발생 가능한 부작용에 대해 설명하고 중증 부작용 발생 시 즉시 항결핵제를 중단하도록 설명한다. 치료시작 시점 및 매달 병력청취 및 진찰을 해야 하며, 기저 간기능 검사에 이상이 있거나 간질환의 위험인자가 있는 경우에는 매달 간기능 검사를 시행한다. 간기능 이상의 증상이 없는 경우 AST 또는 ALT가 정상 상한선의 5배를 넘는 경우, 증상이 있는 경우에는 3배를 넘는 경우 약제 투여를 중단한다.

## 결 론

국내에서도 결핵의 근절을 위해서는 잠복결핵감염에 대한 접근이 필요하다. 그러나 아직 활동성 결핵의 유병률이 높은 국내 사정을 고려할 때 활동성 결핵의 조기 진단 및 조기 치료로 전염성 방지에 더 역점을 두어야 하며, 아울러 결핵발병 고위험군 잠복결핵감염자에 대한 예방치료가 병행되어야 할 것이다. 고위험군의 정의는 국내 결핵역학의 변화에 맞추어 변화되어야 할 것이다. 새로운 결핵감염 검사인 인터페론감마 검사와 기존의 투베르쿨린 검사를 어떻게 적절히 조합하여 사용할지에 대한 추가연구가 필요하며, 현재 기본 LTBI 치료법은 isoniazid 단독 9개월 치료이지만, rifampicin 단독 4개월 혹은 isoniazid/rifampicin 병합 3개월 요법과 같은 단기 요법이 점차 각광을 받을 것으로 예상된다.

**중심 단어:** 잠복결핵감염; 진단, 치료; 지침

## REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 2011.
4. Shim T. Diagnosis of latent tuberculosis infection. *Medical review* 2011;8:31-35.
5. Shim T. Treatment of latent tuberculosis infection. *Medical review* 2011;8:22-25.
6. Mazurek GH, Jereb J, 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(RR-5):1-25.
7. National Institute for Health, Clinical Excellence (NICE). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control [Internet]. London: NICE, c2006 [cited 2007 Jan 5]. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=296657>.
8. 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;57:804-809.
9. Canadian Tuberculosis Committee. Recommendations on interferon gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection-2010 update. *CCDR Canada Communicable Disease Report* 2010;36:1-21.
10. Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto M, et al. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol Int* 2007;27:1143-1148.
11. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008; 35:1271-1276.
12. Chang B, Park HY, Jeon K, et al. Interferon- $\gamma$  release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *Clin Rheumatol* 2011;30:1535-1541.
13. Song S, Jeon D, Kim JW, et al. Performance of confirmatory interferon-gamma release assay in school tuberculosis outbreaks. *Chest* 2011 Oct 6 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1158>.
14. 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.
15. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees: a five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:805-809.
  16. Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:605-608.
  17. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-850.
  18. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong: Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
  19. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1473-1477.
  20. 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.
  21. Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, Bates IP. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2007;30:728-735.
  22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1650-1653.
  23. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:922-926.
  24. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11-20.
  25. 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.
  26. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-11):61-71.