

결핵 접촉자 코호트 연구개발 -
잠복결핵감염과 결핵 발생의 관련성 연구

연세대학교 보건대학원

역학건강증진학과

조 승 희

결핵 접촉자 코호트 연구개발 -
잠복결핵감염과 결핵 발생의 관련성 연구

지도 지 선 하 교수

이 논문을 보건학석사학위 논문으로 제출함


2011년 1월 일

연세대학교 보건대학원

역학건강증진학과

조 승 희

조승희의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 지 선 하 

심사위원 조 은 희 

심사위원 김 희 진 

연세대학교 보건대학원

2010년 12월 일

감사의 말씀

새로운 배움과 만남 속에서 벌써 2년 반이라는 시간이 지났습니다. 학교에 다니는 동안, 또 본 논문이 완성되기까지 감사드려야 할 분들이 너무나 많습니다. 학업과 직장생활을 병행하는 것이 생각보다 쉽지 않았지만 많은 분들의 도움과 배려로 지금 이 순간을 맞이하게 되었습니다. 교수님들과 동기 선생님들, 회사 선생님들의 끊임없는 가르침과 배려에 진심으로 감사드립니다.

먼저, 조금 더 생각할 수 있도록 이끌어주시고 항상 연구하는 진정한 연구자의 모습을 보여주시고 지도해 주신 지선하 교수님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 바쁘신 중에도 시간을 내어 정성껏 지도해 주신 조은희 연구관님과 늘 세심한 지도와 배려를 아끼지 않으신 김희진 교수님께도 깊은 감사드립니다.

2년 반 동안 훌륭한 가르침을 주셨던 남정모 교수님을 비롯한 모든 교수님들께 진심으로 감사드립니다. 또 힘이 들 때마다 항상 서로 웃으며 이겨낼 용기를 주었던 동기들, 박용성 선생님, 안홍모 선생님, 정순애 선생님, 김선홍 선생님, 심혜란 선생님, 원영덕 선생님, 유미경 선생님, 차효성 선생님, 최운정 선생님, 함석환 선생님께도 사랑과 감사의 인사를 전합니다.

보다 발전할 수 있도록 지원과 격려를 아끼지 않으시고 항상 배려해 주신 질병관리본부 에이즈·결핵관리과 유병희 과장님, 조은희 연구관님, 나경인 연구사님께도 진심으로 감사드립니다. 통계 작업에 늘 조언해 주신 박운성 선생님과 오은정 선생님, 채지성 선생님을 비롯한 에이즈·결핵관리과의 모든 선생님들께도 진심으로 감사드립니다.

마지막으로 세상에서 가장 존경하고 사랑하는 부모님께 깊은 감사드립니다. 밤새워 논문 쓰는 것을 나보다 더 안타까워하셨던 아빠, 항상 응원하고 기도해 주신 엄마께 너무나 죄송하고 또 감사하다는 말씀 전하고 싶습니다. 늘 웃음 잃지 않도록 옆에서 지켜봐 준 친구들에게도 고마운 마음 전합니다.

2011년 1월

조승희 올림

차 례

국문요약	iii
I. 서론	1
1. 연구의 배경	1
1) 우리나라의 결핵 현황	1
2. 이론적 배경	3
1) 잠복결핵감염의 정의 및 결핵 발병 위험	3
2) 우리나라의 결핵 역학조사 현황	6
3) 잠복결핵감염의 진단방법	9
4) 잠복결핵감염의 치료	11
3. 연구의 목적 및 필요성	13
II. 연구 대상 및 방법	14
1. 연구 대상	14
2. 용어 및 변수 정의	14
1) 용어의 정의	14
2) 변수의 정의	15
3. 연구 방법	16
III. 결과	17
1. 환자의 일반적 특성	17
2. 접촉자의 일반적 특성	22
3. 접촉자의 잠복결핵감염치료별 결핵 이환수 분석	27
1) 접촉자의 잠복결핵감염치료별 결핵 이환수 분석	27
2) 접촉자의 잠복결핵감염치료별 결핵 발생 위험도 분석	29
IV. 고찰	34
1. 연구자료 및 방법에 대한 고찰	34
2. 연구 결과에 대한 고찰	35
3. 연구의 제한점 및 향후 연구 방향	37
참고문헌	38
부록	43
ABSTRACT	49

표 차 례

표 1. 연도별 결핵 신고 신환자 현황	1
표 2. 2009년 성별, 연령별 결핵 신고 신환자 현황	2
표 3. 연도별 결핵 사망자 현황	2
표 4. 2008년 OECD 국가별 추정 결핵 발생률 및 사망률	3
표 5. 접촉자의 우선순위 결정	7
표 6. 접촉자 검진 대상자의 범위	8
표 7. 중·고등학교 결핵관리 검진 범위	8
표 8. 국가별 잠복결핵감염 권고 진단 방법	11
표 9. 변수의 정의	15
표 10. 환자의 인구학적 특성	18
표 11. 환자의 역학적 특성	20
표 12. 환자의 임상적 특성	21
표 13. 접촉자의 인구학적 특성	23
표 14. 접촉자의 임상적 특성	24
표 15. 접촉자 조사 후 조치사항	25
표 16. TST, IGRA, 잠복결핵감염치료별 16개 군에 따른 접촉자 수	27
표 17. TST, IGRA, 잠복결핵감염치료별 8개 군에 따른 접촉자 수	28
표 18. TST, IGRA, 잠복결핵감염치료별 8개 군에 따른 χ^2 test	29
표 19. TST, IGRA, 잠복결핵감염치료별 8개 군에 따른 결핵 발생률	32
표 20. 연령 및 잠복결핵감염치료별 결핵 발생 위험도	33

그 립 차 례

그림 1. 연구 대상의 정의	16
그림 2. TST 경결크기(mm)에 따른 IGRA 양성률	26
그림 3. 접촉자의 결핵 발생 생존함수 추정 그래프	29
그림 4. 접촉자의 결핵 발생 밀도함수 추정 그래프	30
그림 5. 잠복결핵감염치료별 결핵 발생 생존함수 추정 그래프	31
그림 6. 잠복결핵감염치료별 결핵 발생 생존로그함수 추정 그래프	31

국문요약

연구목적 : 이 연구는 결핵 환자 접촉자에 대한 역학조사 자료를 토대로 코호트를 구축함으로써 잠복결핵감염 여부 및 잠복결핵감염치료 여부에 따른 결핵 발생의 위험도를 분석하기 위함이며, 이를 근거로 잠복결핵감염치료의 중요성을 인식하고 국가결핵관리사업에 유용한 근거 자료로 활용하고자 하였다.

연구방법 : 연구대상자는 2007년 1월 1일부터 12월 31일까지 집단시설에서 발생한 결핵 환자 1,226명과 이에 따른 접촉자 총 29,246명을 대상으로 하였다. 접촉자 29,246명을 접촉자 검진일로부터 2009년 12월 31일까지 결핵 발생 여부를 추적하여 코호트 연구로 진행하였다. 잠복결핵감염 여부 및 잠복결핵감염치료 여부에 따라 8개 그룹으로 나누어 Pearson's chi-square test를 통해 각 그룹별 결핵 발생률을 비교하였다.

잠복결핵감염 및 잠복결핵감염치료 여부와 결핵 발생과의 관련성은 Kaplan-Meier 생존함수를 추정하고 로그-순위 검정과 Wilcoxon의 부호순위검정을 통해 비교하였으며, Cox's proportional hazard models를 사용하여 hazard ratio를 구하였다.

연구결과 : 연구의 주요 결과는 다음과 같았다.

2007년 결핵 환자 접촉자 중 TST검사를 실시한 19,441명 중 접촉자 조사 후 2009년까지 발생한 결핵 환자수는 196명으로 약 1%였다. 이들을 TST경결크기 및 IGRA 양성 여부, 잠복결핵감염치료 실시 여부 등의 기준으로 총 8개의 그룹으로 나누어 Pearson's chi-square test를 통해 각 그룹별 결핵 발생률을 비교한 결과, TST 경결크기가 클수록, IGRA검사 결과가 양성일수록, 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 그룹일수록 결핵 환자 발생수가 커지는 것으로 나타났다($p < .0001$).

또, 잠복결핵감염 및 잠복결핵감염치료별로 결핵 발생 생존함수를 추정한 결과 IGRA검사에서 양성이 나왔음에도 불구하고 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 군에서 결핵 발생률이 가장 높았고, TST 경결크기가 10mm 이하거나 잠복결핵감염치료를 실시한 군에서는 결핵 발생률이 매우 낮은 것을 확인할 수 있었다($p < .0001$). 19,439명 중 196명(1.0%)에서 결핵이 발병하여 총 17,345,249일(person-days)의 기간 동안(평균 892.29일) 1,000명당 0.0113의 발생률을 보였다. 12,864명 중 40명이 발병한 group1의 발생률이 1000명당 0.0023으로 가장 크게 나타났다.

Cox's proportional hazard models를 이용하여 연령, TST경결크기, IGRA검사 결과, 잠복결핵감염치료 실시 여부에 따른 결핵 발생 위험도를 추정하였다. 30세 이상의 성인에 비하여 6-19세의 청소년이 3.5배 이상 결핵 발생 위험도가 높았고 ($p=0.0126$), TST경결크기가 0-4mm 나왔던 집단에 비하여 10mm 이상 나왔던 집단에서 결핵 발생 위험도가 15배 이상 높은 것으로 나타났다($p<.0001$). IGRA검사 결과가 양성인 나온 집단은 음성에 비해서 3.9배 결핵 발생 위험도가 높았고($p<.0001$), 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 집단은 실시한 집단에 비해 5.6배 결핵 발생 위험도가 높았다($p<.0001$).

결론 : 연구 결과를 종합해 보면, TST경결크기가 클수록, IGRA검사 결과가 양성일수록, 잠복결핵감염치료를 실시하지 않았을수록 결핵 발생의 위험도가 증가하였다. 따라서 현재 국가결핵관리사업에서 채택하고 있는 two-step 방식의 접촉자 조사는 효과적이라 할 수 있고, 이 방식으로 진단된 결핵 고위험군 잠복결핵감염자는 반드시 잠복결핵감염치료를 받아야 한다고 할 수 있다.

핵심어 : 결핵 접촉자, 코호트, 잠복결핵감염

I. 서론

1. 연구의 배경

1) 우리나라의 결핵 현황

과거에 비해 우리나라의 결핵 환자는 크게 감소하였으나 아직까지 국내에서 발생하는 법정전염병 중 발생률과 유병률, 사망률이 가장 높은 질병이다. 2009년 신고된 결핵 신환자는 총 35,845명(인구 10만 명당 73.5명)으로 전년 대비 1,688명이 증가하였다. 이 중 폐결핵 환자는 28,922명(인구 10만 명당 59.3명)으로 전체 신고 신환자의 80.7%, 폐외결핵 환자는 6,923명(인구 10만 명당 14.2명)으로 전체 신고 신환자의 19.3%였다. 폐결핵 환자 중 도말양성 환자는 11,285명(인구 10만 명당 23.2명)으로 전체 신고 신환자의 31.5%를 차지하였다(질병관리본부, 2010).

표 1. 연도별 결핵 신고 신환자 현황

구분	년도					
	2005	2006	2007	2008	2009	
전체	35,269	35,361	34,710	34,157	35,845	
폐결핵	활동성	30,098	30,317	29,705	28,344	28,922
	도말 양성	11,638	11,513	10,927	11,048	11,285
폐외결핵	5,171	5,044	5,005	5,813	6,923	

* 2009 결핵환자 신고현황 연보, 질병관리본부, 2010

연령별로는 70세 이상 환자가 전체 신환자의 21.0%인 7,523명으로 가장 많았고 이후 20대가 5,722명(16.0%)으로 나타났다. 다른 선진국의 결핵 분포와 달리 생산연령층에서 결핵이 많이 발생하고 있다는 것이 우리나라 결핵의 가장 큰 문제라고 할 수 있다. 10대 결핵 환자도 2,421명(6.8%)으로 높게 나타났는데, 따라서 10대에서 결핵의 감염을 예방하는 것은 20대가 되어 결핵 환자로 발병하는 것을 막을 수 있는 효과적인 방법이 될 수 있다.

표 2. 2009년 성별, 연령별 결핵 신고 신환자 현황

구분	폐결핵		폐외결핵	전체	
	활동성	도말 양성			
전체	28,922	[59.3]	11,285 [23.2]	6,923 [14.2]	35,845 [73.5]
성별 남	17,085	[69.8]	6,767 [27.6]	3,462 [14.1]	20,547 [83.9]
여	11,837	[48.8]	4,518 [18.6]	3,461 [14.3]	15,298 [63.0]
연령 0-9	56	[1.1]	5 [0.1]	41 [0.8]	97 [2.0]
10-19	2,032	[30.7]	486 [7.3]	389 [5.9]	2,421 [36.6]
20-29	4,635	[66.1]	1,466 [20.9]	1,087 [15.5]	5,722 [81.6]
30-39	4,101	[50.1]	1,418 [17.3]	1,088 [13.3]	5,189 [63.4]
40-49	4,284	[51.2]	1,744 [20.8]	1,098 [13.1]	5,382 [64.3]
50-59	3,874	[61.0]	1,629 [25.6]	1,033 [16.3]	4,907 [77.3]
60-69	3,737	[95.3]	1,570 [40.0]	867 [22.1]	4,604 [117.4]
70+	6,203	[183.9]	2,967 [88.0]	1,320 [39.1]	7,523 [223.0]

* [] : 인구 10만 명당 신고된 환자 수(Number of notified TB cases per 100,000)

† 2009 결핵환자 신고현황 연보, 질병관리본부, 2010

결핵 사망자수 또한 꾸준히 감소 추세에 있는데, 2009년 사망원인통계에 따르면 2,292명이 결핵으로 사망한 것으로 나타났다(통계청, 2010).

표 3. 연도별 결핵 사망자 현황

구분	year				
	2005	2006	2007	2008	2009
전체	2,893	2,726	2,376	2,323	2,292
호흡기결핵	2,700	2,534	2,199	2,125	2,140
기타결핵	193	192	177	198	152

* 2009 사망원인통계 연보, 통계청, 2010

또한, 2008년 WHO 추정치에 따르면 우리나라는 OECD 가입국 중 결핵발생률 및 사망률이 1위로 인구 10만 명당 각각 88명, 5.5명으로 나타났다. 이는 일본의 4배, 미국의 20배 가까운 수치이다(WHO, 2010).

표 4. 2008년 OECD 국가별 추정 결핵 발생률 및 사망률

국가명	발생률	사망률	국가명	발생률	사망률
Republic of Korea	88	5.5	Israel	6.0	<1
Japan	22	1.4	Italy	6.6	<1
USA	4.8	<1	Luxembourg	<1	<1
Canada	5.0	<1	Netherlands	6.7	<1
Chile	11	<1	Norway	6.1	<1
Mexico	19	1.4	Poland	25	2.6
Austria	<1	<1	Portugal	30	1.6
Belgium	8.8	<1	Slovakia	12	<1
Czech Republic	9.0	<1	Slovenia	12	<1
Denmark	7.0	<1	Spain	17	<1
Finland	7.2	<1	Sweden	5.7	<1
France	6.2	<1	Switzerland	4.9	<1
Germany	5.1	<1	Turkey	30	3.2
Greece	5.5	<1	UK	12	<1
Hungary	16	1.0	Australia	6.6	<1
Iceland	2.2	<1	New Zealand	7.9	<1
Ireland	8.7	<1			

* Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report, WHO, 2010

2. 이론적 배경

1) 잠복결핵감염의 정의 및 결핵 발병 위험

결핵은 Mycobacterium tuberculosis가 원인균인 호흡기 전염병으로, 결핵균에 노출된 접촉자의 30% 정도가 결핵균에 감염되고, 면역 방어체계에 따라 이 결핵균 감염자의 90%가 체내에 결핵균이 존재하지만 결핵이 발병하지 않는 잠복결핵감염상태로 남게 되며, 나머지 10%에서만 결핵으로 발병하게 된다. 이 10% 중의 50%가 2년 이내에, 나머지 50%는 평생을 두고 살아가는 동안에 발병하게 된다(Styblo K, et al. 1980).

따라서 전체 감염자의 약 10%에서 결핵이 발병하게 되고, 나머지 90%는 결핵균이 체내에 존재하나 증상도 없고, 방사선학적으로도 질병의 증거가 없는 잠복결핵감염상태로 남게 되는 것이다. 전 세계 인구의 1/3이 잠복결핵감염자로 추정되고(Dye C, et

al. 1999), 우리나라 인구의 1/3 역시 잠복결핵감염자로 추정(보건복지부, 대한결핵협회, 제7차 전국결핵실태조사 결과보고, 1995)되고 있는 것을 고려할 때, 잠복결핵감염을 관리하는 것은 결핵 퇴치에 있어 매우 중요한 요소라 할 수 있다. 잠복결핵감염자 중에서 누가, 언제 결핵으로 발병할 것인가를 예측하는 것은 현재로서는 어렵다. 그러므로 잠복결핵감염을 진단하고 예측하여 치료하는 것이 결핵 관리에 있어 매우 중요한 것이다(Pai M, et al. 2004).

결핵관리의 전략은 크게 감염 예방과 발병 예방 두 가지로 나눌 수 있는데, 감염 예방 전략은 감염성 환자를 조기에 진단하여 적절한 치료를 통해 감염 확산을 방지하는 것이고, 발병 예방 전략은 감염자를 조기에 발견하여 잠복결핵감염치료를 통해 결핵 환자로 이환되는 것을 막는 것이다(Jin BW, et al. 1993). 결핵 환자 발생시에 그 접촉자에 대하여 결핵 검진 및 결핵 감염 검사를 실시하는 것은 감염 예방과 발병 예방 두 가지 전략 모두를 실행하는 것이다. 결핵 환자의 접촉자 중에 더 존재할 수도 있는 결핵 환자를 조기에 발견하여 더 이상의 감염 확산을 방지하고, 잠복결핵감염자를 조기에 발견하여 잠복결핵감염치료를 통해 새로운 결핵 환자가 생기는 것을 막을 수 있기 때문이다.

따라서 결핵 발생률이 낮은 국가에서는 환자 발생 시 접촉자 조사를 통하여 잠복결핵감염자를 찾아내고, 이들을 대상으로 잠복결핵감염치료를 실시하여 새로운 결핵 환자의 발생을 예방한다. 그러나 결핵 발생률이 높은 국가들은 대부분 빈곤한 국가이기 때문에 활동성 결핵 환자 관리조차도 감당하기 어려운 경우가 많아 증상과 전염성이 없는 잠복결핵감염까지는 관리하지 못하고 있는 것이 현실이다. 우리나라는 결핵 발생률이 세계에서 중간 정도의 위치에 있어 국가결핵관리사업 또한 중간적인 전략을 취하고 있다. 즉, 감염성 환자의 조기진단 및 적절한 치료를 통한 감염예방에 중점을 두고, 영유아 BCG접종사업으로 이를 보완하고 있는 것이다. 이는 국내 결핵 발생률이 아직은 발병 예방보다는 감염 예방에 중점을 두어야 할 정도로 크다고 판단되었기 때문이다. 또한 잠복결핵감염의 치료를 위해서는 잠복결핵감염을 확인해야 하는데, 우리나라의 경우 대다수의 국민이 BCG접종을 받기 때문에 TST(Tuberculin Skin Test)에 의한 잠복결핵 진단의 신빙성이 의문시되어왔고, 잠복결핵감염치료에 주로 사용하는 INH 내성률이 9.9%로 높기 때문에 INH단독치료가 과연 효과가 높은지에 대한 의문도 제기되어 왔다. 그러나 최근 국내에서도 일부 학교에서의 결핵 집단 발생 및 감염이 보고되고 있으며, 결핵 환자가 지속적으로 감소 추세에 있어, 결핵의 감염 예방뿐 아니라 잠복결핵감염 치료를 통한 발병 예방에도 힘써야 할 시기가 왔다고 보인다(심태선, 2004; 2007).

잠복결핵감염자는 결핵 환자와의 접촉 후 최근에 감염이 된 경우에 결핵의 발병 위험이 높아진다. 또한, 환자의 전염력, 접촉자의 연령 및 면역력, 접촉기간에 따라서 발병 위험이 높아진다. 접촉한 환자가 객담검사에서 도말 양성으로 나타난 환자인 경우, 접촉자의 연령이 낮을수록, 접촉한 환자가 치료를 시작하기 이전에 접촉자와 접촉한 기간이 길수록 결핵의 발병 위험이 높아지는 것이다. 결핵 감염과 발병의 위험이 가장 높은 경우는 객담 도말 양성 폐결핵 환자의 가족 중 5세 이하의 어린이로 10~50%가 TST 양성 반응을 보이고, 10~25%에서 결핵이 발병하는 것으로 밝혀졌다(Rieder HL, et al. 2003).

또한, 연령은 결핵 발병의 가장 큰 위험 요인으로 5세 이하에서 가장 높은 결핵 발병율을 보이고, 6세 이후로는 결핵 발병 위험이 감소하다가 사춘기부터는 다시 증가하여 10대 후반 및 20대 초반에 최고조에 달한 후 다시 감소하기 시작하는 경향을 보였다(Comstock GW, et al. 1974).

6세 미만의 소아들이 집단으로 생활하고 있는 어린이집 또는 유치원, 10대 후반의 청소년들이 밀집되어 하루의 대부분을 같은 교실 내에서 생활하고 있는 중·고등학교(Ewer K, et al. 2003; Park YK, et al. 2010; 배종면, 2010), 20대 초반의 남성들이 집단으로 생활하고 있는 군대(지상훈, 2007; 이세원, 2008)에서의 결핵 집단 발생이 보고되고 있어 결핵 발병 위험이 높다고 알려진 이들 연령에서의 결핵 집단 감염 및 발병의 위험 또한 높다는 것을 알 수 있다. 따라서 6세 미만의 소아, 10대 후반에서 20대 초반의 청소년들이 집단생활하고 있는 집단시설에서의 결핵 관리 및 환자 발생 시 접촉자 조사를 통한 잠복결핵감염관리가 필요하다.

우리나라 국가결핵관리사업에서는 1995년부터 잠복결핵감염치료에 대한 내용이 추가되었으나 전염성 환자와 접촉한 6세 미만의 어린이와 HIV 양성자에 한해서만 잠복결핵감염치료를 실시하도록 하였다. 2004년부터는 ‘집단 내 결핵유행 발생 시 역학조사 및 관리지침’을 수록하여 집단 내 결핵유행 발생 시 접촉자 조사를 통해 감염자에 대한 잠복결핵감염치료를 하도록 하였고, 잠복결핵감염치료의 대상 범위를 점차 넓혀 가고 있다.

2) 우리나라의 결핵 역학조사 현황

우리나라 국가결핵관리사업에서는 2004년 결핵관리지침에 ‘집단 내 결핵유행 발생 시 역학조사 및 관리지침’을 수록하여 집단 내 결핵유행 발생 시에 접촉자 조사를 수행하여 감염자에 대한 잠복결핵감염치료와 발병자에 대한 결핵치료를 통하여 추가적인 전파를 차단하는 사업을 시작하였다. 2004년에는 만 6세 미만의 소아만을 잠복결핵감염치료의 대상으로 하였고 TST 결과를 통해 잠복결핵감염치료의 대상자를 선정하였다. 2007년도부터는 ‘중·고등학교 결핵관리지침’을 분리하여 수록하고 IGRA(Interferon Gamma Release Assay)검사를 추가하여 TST 및 IGRA검사를 결핵 감염 진단에 사용할 수 있도록 하고 잠복결핵감염치료의 대상 범위를 중·고등학교 학생까지로 확대하였다.

집단 내 결핵 유행이 의심되어 접촉자 조사를 실시해야 하는 경우의 기준은 매년 달라져 왔는데, 2004년에는 ‘집단 또는 가족 내에서 6개월 이내에 2명 이상의 결핵 유증상자 또는 결핵 환자가 발생한 경우’, 2005년에는 ‘같은 학교, 직장, 유치원 등 집단시설 및 기타 수용시설 등에서 6개월 이내에 2명 이상의 결핵 환자가 발생한 경우’와 ‘영·유아 보육시설, 유치원 등 집단시설 및 기타 수용시설의 보육사, 교사, 직원, 피수용자 중 전염성 결핵환자가 1명이라도 발생한 경우’로 정하였다. 2006년에는 ‘동일한 중학교, 고등학교, 직장에서 6개월 이내에 2명 이상의 도말양성 결핵 환자 또는 3명 이상의 활동성 결핵 환자가 발생한 경우’와 ‘어린이집, 유치원, 초등학교, 보육시설, 기타 수용시설의 보육사, 교사, 직원, 영유아, 학생, 피수용자 중 도말양성 결핵 환자가 1명이라도 발생한 경우’로 정하여, 소아가 속해 있는 집단 시설과 나머지 시설을 구분하였다. 2008년에는 ‘동일한 직장에서 6개월 이내에 2명 이상의 도말양성 결핵 환자 또는 3명 이상의 활동성 결핵 환자가 발생한 경우’와 ‘어린이집, 유치원, 초등학교, 보육시설, 기타 수용시설의 보육사, 교사, 직원, 영유아, 초등학생, 피수용자 중 도말양성 결핵 환자가 1명이라도 발생한 경우’로 보아 집단 내 결핵 유행 의심의 기준은 점차 구체화되고 그 범위가 확대되어 왔다. 2009년에는 여러 요인에 따른 접촉자의 우선순위를 결정하여 잠복결핵감염치료의 대상을 6세 미만의 소아를 포함한 결핵 발병 고위험군을 대상으로 확대하였다.

표 5. 접촉자의 우선순위 결정

감염의 위험이 높은 접촉자	감염이 되었다면 결핵 발병 위험이 높은 접촉자
<input type="checkbox"/> 환자 요인 <ul style="list-style-type: none"> • 호흡기 결핵에서 객담 도말 양성 • 호흡기 결핵에서 결핵균 배양 양성 • 흉부엑스선상 공동 존재 • 기침 	<input type="checkbox"/> 6세 미만의 유아 <input type="checkbox"/> 6-19세 미만의 소아, 청소년 <input type="checkbox"/> 다음과 같은 접촉자 <ul style="list-style-type: none"> • HIV 감염 • 장기간 스테로이드 복용 • 면역억제제 치료(TNF길항제 등) • 기타
<input type="checkbox"/> 환경 요인 <ul style="list-style-type: none"> • 작고 붐비는 방 • 환기가 잘 안 되는 장소 • 공기정화시스템이 없는 장소 	(당뇨병, 규폐증, 마약 같은 불법 약물 주사, 암, 중증의 신장 질환, 위 절제 등 장 질환 및 수술, 저체중(정상 체중의 10%이상의 감소 등))
<input type="checkbox"/> 접촉자 요인 <ul style="list-style-type: none"> • 환자의 가족 • 환자와 많은 시간을 자주 보낸 경우 • 환자와 신체적으로 밀접하게 보낸 경우 	

* 2010 결핵역학조사관리지침, 질병관리본부, 2010

집단 내 결핵 발생에 대한 접촉자 조사를 강화하고 그 범위를 확대해 온 결과 2010년 현재 접촉자 검진 대상자의 범위는 다음과 같다.

표 6. 접촉자 검진 대상자의 범위

집단 구분	발생 구분	접촉자 범위	검진
교정시설, 사회복지시설 및 기타 수용시설 등	도말양성 환자 1명 또는 6개월 이내	동일 부서 전원	PPD반응검사 흉부방사선
	활동성 결핵 환자 2명 이상 6개월 이내	방사선상 유소견자 및 유증상자	객담검사
군부대, 대학교, 동일 직장 등	도말양성 2명 이상, 활동성 결핵 환자 3명 이상	기관내 모든 구성원 방사선상 유소견자 및 유증상자	PPD반응검사 흉부방사선 객담검사

* 2010 결핵역학조사관리지침, 질병관리본부, 2010

표 7. 중·고등학교 결핵관리 검진 범위

발생 구분	접촉자 범위	검진
동일 학급에서 도말양성 환자 1명	친한 친구 또는 결핵 유증상자	PPD반응검사 흉부방사선
	흉부방사선상 유소견자 및 유증상자	객담검사
교직원 또는 동일 학급에서 도말양성 환자 1명 또는 6개월 이내 활동성 환자 2명 이상	해당 학급생(교직원 포함)	PPD반응검사 흉부방사선
	흉부방사선상 유소견자 및 유증상자	객담검사
교직원 또는 학급에 관계없이 동일 학년에서 6개월 이내 도말양성 환자 2명 이상 또는 활동성 환자 3명 이상	동일 학년 전원(교직원 포함)	PPD반응검사 흉부방사선
	흉부방사선상 유소견자 및 유증상자	객담검사

* 2010 결핵역학조사관리지침, 질병관리본부, 2010

현재 결핵역학조사관리지침에서는 먼저 TST검사를 시행하고 TST 양성 반응자를 대상으로 IGRA검사를 시행하여 두 검사 모두 양성 반응을 나타낸 학생을 대상으로 잠복결핵감염치료를 시행하도록 하고 있다. 또한, 추가 환자 발생을 확인하기 위해 흉부방사선 검사를 시행하고, 흉부방사선 검사상 유소견자와 결핵의심증상(기침, 객담, 객혈, 흉통, 호흡곤란, 발열, 체중감소 등)이 있는 학생을 대상으로 객담도말검사를 시행하도록 하고 있다(질병관리본부, 2010).

또한, 접촉자 조사를 실시하고 3개월, 6개월, 12개월 등 일정기간 후에 흉부방사선

검사 등의 추구검진을 실시하도록 하여 추가 환자 발생을 발견할 수 있도록 하였다. 잠복결핵감염치료 대상자는 잠복결핵감염치료 종료 이후에도 3, 6, 12개월 후 추구 흉부방사선 검사를 실시하도록 하였다.

3) 잠복결핵감염의 진단방법

현재 잠복결핵감염만을 특이적으로 진단하는 방법은 없다. 최근까지는 투베르쿨린 피부반응검사(TST, Tuberculin Skin Test)가 결핵의 감염을 진단하는 유일한 검사법으로 사용되어 왔다. Tuberculin은 결핵균의 배양액을 단백침전시켜 분리한 물질로 PPD(Purified Protein Derivative)라고 부른다. TST는 오랫동안 사용해 온 검사이고, 비용이 저렴하다는 장점이 있지만 BCG 접종 및 NTM(비결핵항산균) 감염에 대한 위 양성 가능성 있고, 숙련된 검사자가 아닌 경우 검사자 간의 오차가 크며, booster효과가 있다는 점이 단점으로 지적되고 있다. TST 양성의 기준은 미국의 경우에는 결핵 감염 위험도에 따라 경결의 크기 5mm, 10mm, 15mm의 각기 다른 기준을 사용하지만(American Thoracic Society, 2000), 국내에서는 일반적으로 10mm를 기준으로 하며, 접촉자 조사 시 BCG를 접종하지 않은 군에 대해서는 5mm이상을 양성의 기준으로 제시하고 있다.

그러나 2000년대 이후에 전혈 인터페론 감마 검사(IGRA, Interferon Gamma Release Assay)가 결핵의 감염을 진단하는 새로운 방법으로 개발되었다(Mazurek GH, et al. 2001). IGRA는 T림프구에 의한 IFN- γ 생성능을 확인하는 검사로 IFN- γ 가 생성되면 체내에 결핵균 항원을 인지할 수 있는 T림프구가 있으므로 결핵균에 감염되었다는 것을 의미한다(이정연, 2006). QuantiFERON[®]-TB(Cellestis limited, Carnegie Victoria, Australia) 검사와 이후 2세대 검사인 QuantiFERON[®]-TB Gold(이하 QFT-G)가 개발되어 미국 FDA로부터 결핵감염의 진단 목적으로 승인을 받았으며, 미국CDC에서는 결핵감염의 진단에 TST를 대체하여 사용할 수 있다고 권고하였다(CDC, 2003). 또한 3세대 검사로 QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube(이하 QFT-IT)가 개발되었다. 이외에도 유럽에서 T-SPOT.TB(Oxford Immunotec, Oxford, UK, 이하 T-spot) 검사가 개발되어 결핵감염 진단 목적으로 승인을 받았으며, 미국에서도 승인되었다. 이 검사방법들의 주된 장점은 결핵균-특히 항원을 사용하므로 BCG 접종이나 NTM(비결핵항산균) 감염에 의한 위 양성 가능성을 줄여 특이도를 높일 수 있다는 점이다(Brock I, et al. 2004; Ewer K, et al. 2003; Pai M, et al. 2004). 민감도는 대체로 TST와 비슷하며 지금까지 잠복결핵감염자를 대상으로 한 대부분의 연구에서는 TST 결과와의 일치도가 약 60-80%로 보고되고 있으나

연구가 진행된 지역과 대상에 따라 민감도에 차이를 보이고 있다(Pai M, et al. 2008). 또한, 이 검사 방법들은 판독자에 의한 판독 오류의 가능성이 적고, 반복된 PPD 주사로 인한 booster효과가 없다는 장점도 있다. 그러나 아직은 TST에 비해 고가의 비용이 필요하고, 다양한 역학적 상황에서도 동일하게 적용될 수 있을지가 미지수이다(Mazurek GH, et al. 2001; Brock I, et al. 2004; Ewer K, et al. 2003).

우리나라처럼 BCG 접종률이 높은 국가(1995년 91.8%)에서는 TST보다 QFT를 사용하는 것이 특이도를 높일 수 있는 방법으로 볼 수 있다. 또한, 우리나라와 같은 중간 수준의 결핵 부담을 가진 국가에서 잠복결핵감염 진단에 있어 TST와 QFT-G의 결과가 어떻게 차이가 나는지 결핵감염위험이 없는 군, 최근의 접촉자 군, 최근의 밀접 접촉자 군, 결핵 환자군의 4개 군으로 나누어 분석한 결과, QFT-G의 결과가 결핵 군에의 노출과 훨씬 상관관계가 큰 것으로 나타나 BCG 접종 비율이 높은 집단에서는 TST보다 IGRA가 잠복결핵감염을 더 잘 진단할 수 있다는 결과가 나왔다(Kang YA, et al. 2005). 따라서 TST와 IGRA 중에 선택하는 것은 인구 집단 및 검사 목적, 사용 가능한 자원에 따라 결정되어야 한다(Pai, 2005). 이에 따라 국가별로 TST와 IGRA에 대한 권고 기준이 다른데 이는 다음 표와 같다.

표 8. 국가별 잠복결핵감염 권고 진단 방법

권고 진단방법	국가명
IGRA 검사만 사용	Germany(anti-TNF- α), Swiss(anti-TNF- α), Denmark(anti-TNF- α , BCG vaccinated contacts/adults) USA, France, Australia(refugees),
TST 혹은 IGRA 모두 사용	Japan(QFT preferred in all groups except in children <5y), Denmark(child contacts) Canada, UK, Italy, Spain, Slovakia, Norway, Australia,
Two-step approach: TST 먼저, IGRA	Germany(contacts), Swiss(contacts), Netherlands(contacts, immigrants), Korea(contacts)

표에서 보는 바와 같이 우리나라는 결핵 접촉자 조사에서 TST를 먼저 시행한 후, 양성자를 대상으로 IGRA를 시행하도록 하고 있다. 이 방식은 TST양성자 모두에게 잠복결핵감염치료를 실시하지 않을 수 있고(Park YK, 2010), 또한 접촉자 전원에게 IGRA검사를 시행하지 않을 수 있어 비용효과적인 측면이 있지만, TST가 음성이면서 IGRA가 양성인 감염자를 놓칠 수 있다는 점에서 제한점을 가진다(질병관리본부, 2009).

4) 잠복결핵감염의 치료

한편, 미국흉부학회(American Thoracic Society)에서 제안한 잠복결핵감염치료 대상자의 선택의 원칙에 따르면 결핵균에 감염되었다라든가 발병의 위험이 낮은 군은 치료를 시행하지 않으며 따라서 성인에서 잠복결핵감염치료의 대상자는 결핵 발병의 위험이 높은 군이다(American Thoracic Society, 2000). 반면 미국소아과학회 지침에 의하면 소아에서는 발병의 위험이 높은 군뿐만 아니라 잠복결핵감염의 고위험군도 포함된다. 소아에서는 잠복결핵감염이 발견되었을 경우 모두 치료하는데, 결핵 치료제가 소아에서는 대부분 안전하고, 소아에서는 ‘최근 감염’일 가능성이 더 높으며, 소아는

감염되면 발병할 확률이 더 높고, 결핵이 발병할 가능성이 있는 기간이 성인에 비해 더 길기 때문이라고 하였다(Pediatric Tuberculosis Collaborative Group, 2004).

영국에서는 35세 미만인 경우 잠복결핵감염치료를 권장하고 있으나, 35세 이상은 INH(isoniazid) 잠복결핵감염치료에 따른 간독성 위험 때문에 예방화학치료를 권장하지 않고 있다(Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society, 1998).

3. 연구의 목적 및 필요성

국가결핵관리사업에서 결핵 접촉자 조사 사업이 시행된 이후로 결핵 접촉자 검진에서 TST를 먼저 시행하여 TST 양성자를 대상으로 IGRA검사를 시행하는 방법으로 잠복결핵감염을 진단하고 이를 통해 잠복결핵감염치료를 실시해 왔다. TST와 IGRA 검사를 병행하여 시행하는 것이 적합한 방법인가에 대해서는 여러 연구가 있어 왔고, 우리나라의 결핵 부담 수준이나 BCG 예방접종 비율이 매우 높은 점 등을 고려할 때 사용할 만한 방법이라는 것에 대해서는 어느 정도 합의가 이루어졌다. 또한, 이 진단법을 통해 잠복결핵감염을 발견하여 잠복결핵감염치료를 실시하는 것이 TST만 실시하여 잠복결핵감염치료를 실시하는 것보다는 비용효과적이라는 연구도 있었다. 그러나 이와 같은 절차를 통해 이루어지는 잠복결핵감염치료가 실제로 잠복결핵감염자의 결핵 환자로의 이행을 막고 발병을 예방하고 있는지는 이들이 결핵 환자가 되는지 아닌지를 계속적으로 추구관찰하여야 알 수 있을 것이다. 따라서 TST와 IGRA검사를 모두 시행하도록 한 2007년의 결핵 환자 접촉자들을 2년간 추구 관찰하여 결핵 이환 여부를 살펴보기로 하였다. 2년은 다소 짧은 기간일 수도 있지만, 결핵균에 감염되면 1~2년 내에 감염자의 약 5~10% 정도가 결핵으로 발병하고 이 중 50%가 2년 이내에 발병한다는 것을 고려한다면 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다. 또한, 보건소 환자 및 집단시설 발생 환자만을 대상으로 시행해 오던 가족 및 접촉자 조사 사업을 2011년도부터는 병의원 환자 전체에 대해서도 확대 시행하게 되었기 때문에 이 코호트 자료는 병의원 환자 접촉자 조사 사업에도 유용한 근거자료를 제공할 수 있을 것이다.

따라서 본 연구의 목적은 결핵 환자 접촉자에 대한 역학조사 자료를 토대로 코호트를 구축함으로써 잠복결핵감염 여부 및 잠복결핵감염치료 여부에 따른 결핵 발생의 위험도를 분석하기 위함이며, 세부 목표는 다음과 같다.

첫째, 2007년 1월 1일부터 12월 31일까지 집단시설에서 발생한 결핵 환자 접촉자의 역학조사 자료를 이용하여 접촉자검진자료, 잠복결핵감염치료 여부, 결핵 이환 여부에 대한 코호트를 구축하였다.

둘째, 잠복결핵감염 및 잠복결핵감염치료 여부와 결핵 발생과의 관련성 및 결핵 발생 위험도 분석을 하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2007년 1월 1일부터 12월 31일까지 학교를 포함한 집단 시설에서 발생하여 질병 관리본부에 보고된 결핵 집단 발생의 환자와 그 접촉자를 연구 대상으로 하였다. 총 654개 시설에서 발생한 환자는 총 1,226명이었고, 그에 따른 접촉자는 총 29,246명이었다.

2. 용어 및 변수 정의

1) 용어의 정의

- TST(Tuberculin Skin Test) : 투베르쿨린 피부반응검사

TST는 결핵균의 배양액으로부터 분리한 purified protein derivatives(PPD)라는 물질을 피내에 주사하여 이에 대한 피부 반응으로 결핵균 감염 여부를 진단하는 검사법이다. 검사 판독은 주사 48-72시간 후에 경결(induration)의 크기를 측정하여 시행한다. 양성 기준은 해당 지역이나 집단의 결핵 유병률에 따라 다른데, 우리나라 결핵관리사업에서는 BCG예방접종을 하지 않은 경우에는 5mm 이상, BCG예방접종을 한 경우에는 10mm 이상을 양성으로 판정한다.

- IGRA(Interferon Gamma Release Assay) : 인터페론 감마 검사

IGRA검사는 결핵균에 대한 인체의 세포매개성 면역반응을 관찰하는 방법으로 결핵균에 감염된 림프구들은 세포매개 면역반응을 통해 인터페론 감마의 분비능이 높다는 점을 이용하여 결핵균 특이 항원을 사용하여 이 수치를 측정하는 검사법이다. TST와 비교하여 BCG예방접종이나 NTM(비결핵항산균) 감염에 의한 위양성의 가능성을 줄일 수 있어 최근 결핵균 감염 진단에 많이 사용되고 있다. 우리나라 결핵관리사업에서는 TST 양성자를 대상으로 시행하도록 하고 있다.

2) 변수의 정의

표 9. 변수의 정의

변수	정의	
환자 구분	지표 환자(Index case)	맨 처음 보고받은 환자
	근원 환자(Source case)	역학조사 중 맨 처음 감염시킨 환자로 확인된 경우
	속발 환자(Secondary case)	지표환자에서 감염된 환자
잠복결핵감염 치료처방	6H	INH 6개월 복용(대체 처방)
	3HR	INH + RMP 3개월 복용(대체 처방)
	4R	RMP 4개월 복용(대체 처방)
	9H	INH 9개월 복용(원칙 처방)

3. 연구 방법

정해진 양식에 따라 수집한 환자와 접촉자의 일반적 특성을 분석하였다. 또한 수집한 환자와 접촉자의 자료를 2007년부터 2009년까지 결핵정보통합관리시스템에 신고된 환자 DB와 매칭하여 접촉자 조사 이후에 결핵 환자로 이환된 접촉자를 확인하였다.

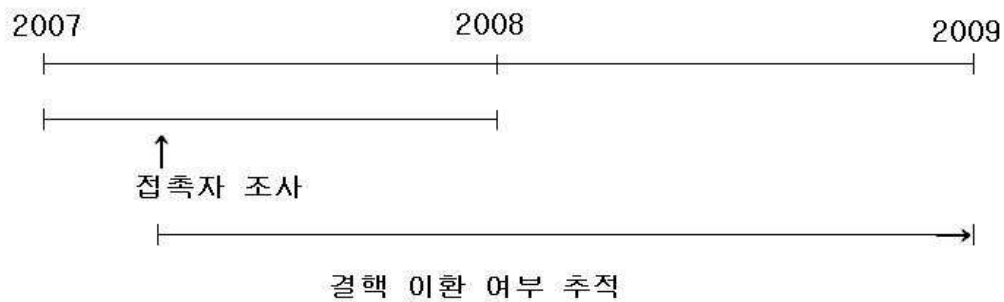


그림 1. 연구 대상의 정의

접촉자 조사 대상 집단에서 접촉자 조사 시점에 결핵 환자로 진단된 경우에는 속발 환자로 보아 환자에 포함시켰다. 그림 1에서와 같이 접촉자 조사 시점 이후부터 결핵 이환 여부를 추적하여 접촉자 조사 시점 이후에 결핵 환자로 진단된 경우에는 접촉자에 포함시켰다.

TST를 실시한 접촉자를 대상으로 TST 결과, IGRA 검사 실시여부와 그 결과, 잠복결핵감염치료 여부 등의 기준에 따라 여러 군으로 나누어 Pearson's χ^2 test를 시행하여 각각의 군에서 결핵 환자가 발생한 수를 비교하였다.

또한, 접촉자의 결핵 발생에 대하여 Kaplan-Meier 생존함수를 추정하고, 로그 순위 검정과 Wilcoxon의 부호순위검정을 실시하였다. 접촉자의 결핵 발생 위험도를 추정하기 위해 Cox's proportional hazard model을 이용하여 hazard ratio를 추정하였다.

이 연구에서 실시한 분석은 모두 SAS 9.1(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) 프로그램을 사용하였고, 통계적 유의성 검정은 유의수준 0.05를 기준으로 하였다.

Ⅲ. 결과

1. 환자의 일반적 특성

연구대상자 중 환자는 총 1,226명으로 남자는 727명(59.3%), 여자는 499명(40.7%)이었다. 연령별로는 10-19세가 1,104명(90.0%)으로 대부분을 차지하였고, 20-29세가 40명(3.3%), 30-39세가 32명(2.6%)로 나타났다. 0-9세는 1명도 보고되지 않은 것으로 보아 어린이집이나 유치원에서 발생한 환자들은 모두 교사나 직원 등의 성인이었던 것으로 나타났다.

발생 시설별로 구분하면 고등학교에서 963명(78.5%)으로 가장 많이 발생하였고, 중학교(149명, 12.2%), 사회복지시설(78명, 6.4%)의 순으로 환자가 많이 발생하였다. 소속 구분별로 살펴 보면 학생이 1,106명(90.2%)으로 대부분을 차지하였고, 시설 피보호인이 69명(5.6%), 교사가 28명(2.3%), 직원이 23명(1.9%) 발생하였다.

환자 중 과거 결핵치료력이 없는 환자가 1,129명(92.1%)으로 대부분이었고, 과거 결핵치료력이 있는 환자는 과거에 치료를 완료한 31명(2.5%), 과거 1개월 이상 결핵약 복용 후 치료를 중단했던 10명(0.8%), 발견 당시 1개월 이상 치료중이었던 6명(0.5%) 등이었다.

환자 중 가족력이 없는 환자가 892명(72.8%)으로 가장 많았고, 과거 동거가족 중에 결핵 환자가 있었던 환자는 144명(11.7%), 현재 동거가족 중에 결핵 환자가 있는 환자는 100명(8.2%)으로 나타났다.

표 10. 환자의 인구학적 특성(n=1,226)

특성		환자수	
		n	(%)
	계	1,226	(100.0)
성	남	727	(59.3)
	여	499	(40.7)
연령	0-9	0	(0.0)
	10-19	1,104	(90.0)
	20-29	40	(3.3)
	30-39	32	(2.6)
	40-49	22	(1.8)
	50-59	8	(0.7)
	60-69	5	(0.4)
	70+	15	(1.2)
	시설구분	어린이집, 유치원	8
고등학교		963	(78.5)
중학교		149	(12.2)
초등학교		13	(1.1)
대학교		1	(0.1)
대안학교		1	(0.1)
특수학교		5	(0.4)
사회복지시설		78	(6.4)
사설학원		2	(0.2)
기타		6	(0.5)
소속구분	어린이집, 유치원생	0	(0.0)
	학생	1106	(90.2)
	시설 피보호인	69	(5.6)
	교사	28	(2.3)
	직원	23	(1.9)
과거력	없음	1129	(92.1)
	과거치료완료	31	(2.5)
	과거1개월이상 치료후중단	10	(0.8)
	발견당시 1개월이상 치료중	6	(0.5)
	모름	50	(4.1)
가족력	없음	892	(72.8)
	과거 동거가족 중 있었음	144	(11.7)
	현재 동거가족 중 있음	100	(8.2)
	모름	90	(7.3)

환자 발견경로는 학생 이동검진이 590명(48.1%)으로 가장 큰 비중을 차지하였고, 병원 신고(221명, 18.0%) 및 보건소 내소(163명, 13.3%)를 통해서도 많은 환자를 발견하였다. 한편 접촉자 검진에서 추가 발견된 경우도 160명(13.1%)으로 나타났다.

환자 구분은 지표 환자가 920명(75.0%), 근원 환자가 13명(1.1%), 속발 환자가 154명(12.6%)으로 나타났다.

접촉자 검진 범위는 친한 친구를 대상으로 실시한 경우가 220명(17.9%), 동일 학급생을 대상으로 실시한 경우가 206명(16.8%), 동일 학급 및 타 학급의 친한 친구를 대상으로 실시한 경우가 126명(10.3%)으로 나타났다. 학년 전체를 대상으로 실시한 경우는 178명(14.5%), 학교 또는 기관 전체를 대상으로 실시한 경우는 147명(12.0%)으로 나타나 한 학년이나 학교에서 활동성 결핵 환자가 2명 이상 발생한 경우가 많았음을 알 수 있다. 한편, 가족검진(10명, 0.8%)에 그치거나 실시하지 않은 경우(339명, 27.7%)도 매우 많아 2007년에 접촉자 검진을 필수적으로 실시하지는 않았음을 알 수 있다.

표 11. 환자의 역학적 특성(n=1,226)

	특성	환자수	
		n	(%)
발견 경로	학생 이동엑스선검진	590	(48.1)
	초1, 초4, 중1, 고1 건강검진	84	(6.9)
	병원 신고	221	(18.0)
	보건소 내소	163	(13.3)
	접촉자검진에서 추가발견	160	(13.1)
	개인검진	2	(0.2)
	주민검진	2	(0.2)
	가족검진	1	(0.1)
	모름	2	(0.2)
	학교신고	1	(0.1)
환자 구분	지표환자	920	(75.0)
	근원환자	13	(1.1)
	속발환자	154	(12.6)
	기타	107	(8.7)
	모름	32	(2.6)
접촉자	친한친구	220	(17.9)
검진범위	동일학급	206	(16.8)
	동일학급 및 친한친구	126	(10.3)
	학년전체(교사포함)	178	(14.5)
	학교또는기관전체	147	(12.0)
	가족검진	10	(0.8)
	실시하지 않음	339	(27.7)

환자의 임상적 특성을 살펴 보면, 흉부엑스선 검진에서 경증 816명(66.6%), 중등증 175명(14.3%), 중증 28명(2.3%), 활동성 결핵 56명(4.6%)으로 나타났고, 결핵의심은 93명(7.6%)으로 나타났다. 결핵성 흉막염도 36명(2.9%)으로 나타났다.

객담 도말검사에서는 양성인 291명(23.7%)이었고, 음성이 910명(74.2%)이었다. 배양검사에서는 양성인 463명(37.8%), 음성이 619명(50.5%)으로 나타났다.

표 12. 환자의 임상적 특성(n=1,226)

	특성	환자수	
		n	(%)
x-ray	정상	1	(0.1)
	경증	816	(66.6)
	중등증 공동무	114	(9.3)
	중등증 공동유	38	(3.1)
	중등증 공동유무 모름	23	(1.9)
	중증 공동무	17	(1.4)
	중증 공동유	5	(0.4)
	중증 공동유무 모름	6	(0.5)
	결핵성 흉막염	36	(2.9)
	활동성 결핵	56	(4.6)
	결핵의심	93	(7.6)
	미검	21	(1.7)
	도말검사	음성	910
양성		291	(23.7)
미검		16	(1.3)
모름		9	(0.7)
배양검사	음성	619	(50.5)
	양성	463	(37.8)
	오염	1	(0.1)
	미검	30	(2.4)
	모름	113	(9.2)

2. 접촉자의 일반적 특성

연구대상자 중 접촉자는 총 29,246명으로 남자는 16,192명(55.4%), 여자는 13,054명(44.6%)이었다. 연령별로는 10-19세가 26,093명(89.2%)으로 대부분을 차지하였고, 0-9세가 727명(2.5%), 20-29세가 408명(1.4%), 30-39세가 578명(2.0%), 40-49세가 765(2.6%) 등으로 나타났다.

발생 시설별로 구분하면 고등학교에서 22,280명(76.2%)으로 환자가 가장 많이 발생한 만큼 접촉자 조사 또한 가장 많이 있었다. 중학교(4,196명, 14.3%), 초등학교(1,346명, 4.6%)의 순으로 접촉자 검진을 시행하였다. 소속 구분별로 살펴 보면 학생이 26,497명(90.6%)으로 거의 대부분을 차지하였고, 교사가 1,646명(5.6%), 직원이 414명(1.4%), 어린이집 또는 유치원생이 353명(1.2%), 시설 피보호인 336명(1.1%) 순으로 나타났다.

접촉자 중 과거 결핵치료력이 없는 대상자가 25,612명(87.6%)으로 대부분이었고, 과거 결핵치료력이 있는 대상자는 105명으로 0.4%였다.

환자 중 가족력이 없는 환자가 892명(72.8%)으로 가장 많았고, 과거 동거가족 중에 결핵 환자가 있었던 환자는 144명(11.7%), 현재 동거가족 중에 결핵 환자가 있는 환자는 100명(8.2%)으로 나타났다.

환자와의 밀접도는 주 5회 이상 접촉하는 밀접 접촉자가 15,556명(53.2%)으로 가장 많았고, 주 3, 4회 접촉하는 접촉자는 4,338명(14.8%), 주1, 2회 접촉하는 접촉자는 849명(2.9%)였다. 주 1회 미만(월 1, 2회) 접촉하는 접촉자도 1,110명(3.8%) 접촉자 검진을 받은 것으로 조사되었다.

표 13. 접촉자의 인구학적 특성(n=29,246)

특성		접촉자수	
		n	(%)
계		29,246	(100.0)
성	남	16,192	(55.4)
	여	13,054	(44.6)
연령	0-9	727	(2.5)
	0-5	294	(1.0)
	6-19	26,526	(90.7)
	10-19	26,093	(89.2)
	20-29	408	(1.4)
	30-39	578	(2.0)
	40-49	765	(2.6)
	50-59	461	(1.6)
	60-69	74	(0.3)
	70+	140	(0.5)
시설구분	어린이집, 유치원	385	(1.3)
	고등학교	22,280	(76.2)
	중학교	4,196	(14.3)
	초등학교	1,346	(4.6)
	대학교	83	(0.3)
	특수학교	42	(0.1)
	사회복지시설	567	(1.9)
	사설학원	220	(0.8)
	기타	127	(0.4)
소속구분	어린이집, 유치원생	353	(1.2)
	학생	26,497	(90.6)
	시설 피보호인	336	(1.1)
	교사	1,646	(5.6)
과거력	직원	414	(1.4)
	없음	25,612	(87.6)
	있음	105	(0.4)
가족력	모름	3,529	(12.1)
	없음	24,460	(83.6)
	과거(1년 이전) 동거가족 중 있었음	303	(1.0)
밀접도	현재(1년 이내) 동거가족 중 있음	4,483	(15.3)
	주5회이상 접촉	15,556	(53.2)
밀접도	주 3,4회 접촉	4,338	(14.8)
	주 1,2회 접촉	849	(2.9)
	주 1회 미만 접촉(월 1,2회)	1,110	(3.8)
	모름	7,393	(25.3)

접촉자 검진 결과를 살펴 보면, 흉부엑스선 검진에서는 정상이 24,904명으로 전체의 85.2%를 나타내었고, 활동성 결핵이 126명(0.4%), 비활동성 결핵은 75명(0.3%)으로 나타났다. BCG 반흔은 피내주사 반흔이 13,578명(46.4%)으로 가장 많았고, 경피주사 반흔이 706명(2.4%), 반흔이 있으나 피내, 경피를 구별할 수 없는 경우가 360명(1.2%)이었다. BCG 반흔이 없는 대상자도 5,008명(17.1%) 있었다. TST 경결크기는 0~4mm가 12,864명(44.0%)으로 가장 많았고, 5~9mm가 2,773명(9.5%), 10mm 이상이 3,804명(13.0%)로 나타났다. IGRA 검사는 Quantiferon TB-gold가 2,006명(6.9%)으로 가장 많이 시행되었고, T-spot은 419명(1.4%)에게 시행되었다. IGRA 검사 결과는 양성인 1,065명(3.6%), 음성이 1,483명(5.1%)으로 나타났다.

표 14. 접촉자의 임상적 특성(n=29,246)

	특성	접촉자수	
		n	(%)
x-ray	활동성결핵	126	(0.4)
	비활동성결핵	75	(0.3)
	결핵 외 기타질환	25	(0.1)
	정상	24,904	(85.2)
	요관찰	1	(0.0)
BCG반흔	미검	4,115	(14.1)
	없음	5,008	(17.1)
	피내반흔 있음	13,578	(46.4)
	경피반흔 있음	706	(2.4)
	반흔 있음(피내, 경피 모름)	360	(1.2)
TST 경결크기	모름	9,594	(32.8)
	0-4	12,864	(44.0)
	5-9	2,773	(9.5)
	10mm이상	3,804	(13.0)
IGRA검사종류	미검	9,805	(33.5)
	Quantiferon In-tube	125	(0.4)
	T-spot	419	(1.4)
	Quantiferon TB-Gold	2,006	(6.9)
IGRA검사결과	실시하지 않음	26,696	(91.3)
	음성	1,483	(5.1)
	양성	1,065	(3.6)
	판정불가	2	(0.0)
	실시하지 않음	26,696	(91.3)

접촉자 검진 후의 조치사항을 살펴 보면, 조치없음이 26,357명(90.1%)으로 거의 대부분을 차지하여 접촉자 검진 후의 추구검진이 제대로 이루어지지 않았음을 알 수 있다. 추구 흉부방사선 검진을 시행하는 주기적 관찰은 1,461명(5.0%)에 불과한 것으로 나타났다. 결핵으로 진단되어 치료를 시작한 대상자는 97명(0.3%)이었고, 잠복결핵감염이 진단되어 잠복결핵감염치료를 시작한 대상자는 1,326명(4.5%)이었다. 잠복결핵감염치료를 거부한 대상자도 3명 있었다.

표 15. 접촉자 조사 후 조치사항(n=29,246)

	특성	접촉자수	
		n	(%)
조치사항	조치없음	26,357	(90.1)
	결핵치료	97	(0.3)
	주기적 관찰	1,461	(5.0)
	예방화학치료	1,326	(4.5)
	치료거부	3	(0.0)
	기타	2	(0.0)
잠복결핵감염	6H	796	(2.7)
치료처방	3HR	240	(0.8)
	4R	24	(0.1)
	9H	228	(0.8)
	기타 처방	12	(0.0)
	모름	26	(0.1)
	실시하지 않음	27,920	(95.5)

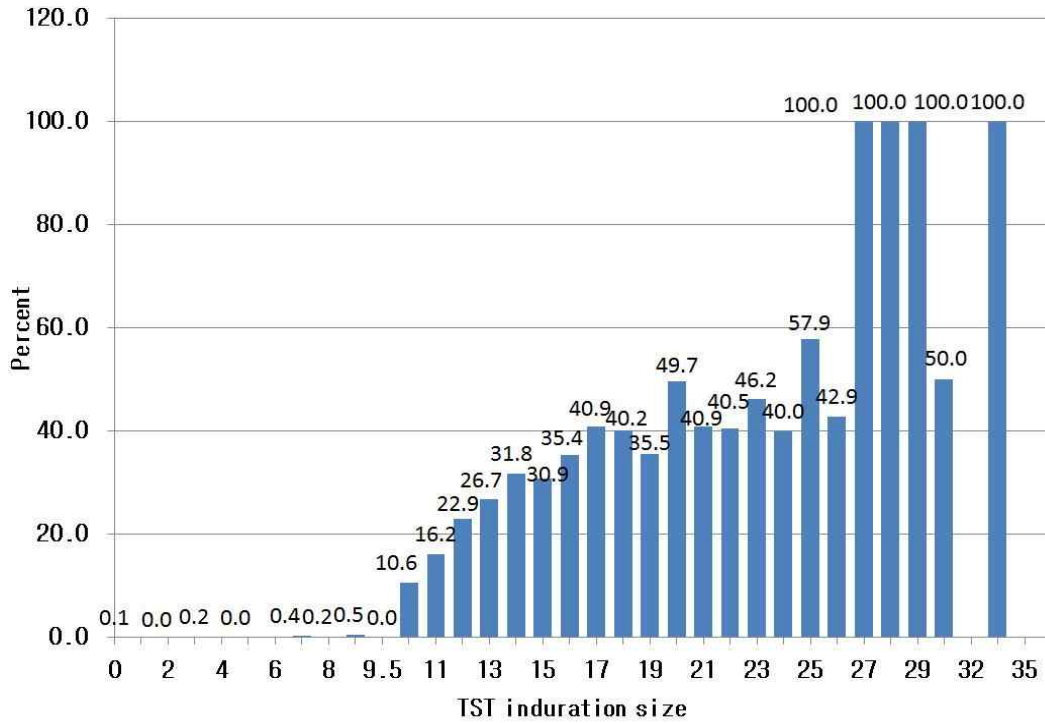


그림 2. TST 경결크기(mm)에 따른 IGRA 양성률(%)

분석대상인 IGRA검사를 시행한 2,550명 중 IGRA 양성자는 1,065명(41.8%)이었다. IGRA 양성률은 TST의 경결크기가 커짐에 따라 증가하였다($p < .0001$).

3. 접촉자의 잠복결핵감염치료별 결핵 이환수 분석

1) 접촉자의 잠복결핵감염치료별 결핵 이환수 분석

접촉자 중 TST를 시행한 19,441명을 대상으로 하여 TST 검사 결과, IGRA 검사 실시 여부 및 검사 결과, 잠복결핵감염치료 실시 여부를 기준으로 총 16개의 그룹으로 나눌 수 있었다. 결과 미정이었던 2명은 제외하고 19,439명을 대상으로 분석하였다. 각각의 그룹에 따른 결핵 발생 환자수는 다음 표와 같다.

표 16. TST, IGRA, 잠복결핵감염치료별 16개 군에 따른 접촉자 수

TST 경결크기	IGRA 실시	IGRA 결과	잠복결핵감염치료	n	발생 환자수(%)	
0-4mm	미실시		치료하지 않음	12,740	40 (0.3)	
			치료	6	0 (0.0)	
	실시	음성	치료하지 않음	108	0 (0.0)	
			치료	2	0 (0.0)	
			양성	치료하지 않음	8	0 (0.0)
				치료	2,705	10 (0.4)
5-9mm	미실시		치료하지 않음	13	0 (0.0)	
			치료	50	0 (0.0)	
	실시	음성	치료하지 않음	2	0 (0.0)	
			치료	3	0 (0.0)	
			양성	치료하지 않음	1,195	63 (5.3)
				치료	308	10 (3.2)
10mm이상	미실시		치료하지 않음	1,240	30 (2.4)	
			치료	17	0 (0.0)	
	실시	음성	치료하지 않음	79	20 (25.3)	
			치료	963	23 (2.4)	
			양성	치료하지 않음	2	0 (0.0)
				치료	2	0 (0.0)
계			19,441	196 (1.0)		

TST검사를 실시한 접촉자 19,441명 중 접촉자 조사 후 2009년까지 발생한 결핵 환자수는 196명(1%)으로 이를 10만 명당 발생률로 환산하면 10만 명당 1,008명이다. 이는 WHO에서 추정된 우리나라의 결핵 발생률 10만 명당 88명(WHO, 2009)과 비교하였을 때 11배 이상 높은 수치이며, 우리나라의 2009년 신고 신환자율 10만 명당 73.5명과 비교하였을 때 13배 이상 높은 수치이다.

또한, TST경결크기가 10mm이상 나왔음에도 불구하고, IGRA검사를 실시하지 않고, 잠복결핵감염치료 또한 실시하지 않은 군에서 결핵 환자가 63명(5.3%) 발생하여 높게 나타났고, IGRA검사에서 양성 이 나왔음에도 불구하고 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 군에서 결핵 환자가 20명(25.3%) 발생하여 가장 높게 나타났다.

잠복결핵감염치료의 대상자 선정 기준은 TST 10mm 이상에서 IGRA검사를 시행하여 선정하는 것이므로 TST 0~4mm와 5~9mm에서의 IGRA검사 결과와 잠복결핵감염치료 시행에 따른 그룹은 제외하고 다시 8개의 그룹으로 분류하였다.

표 17. TST, IGRA, 잠복결핵감염치료별 8개 군에 따른 접촉자 수

TST 경결크기	IGRA 실시	IGRA 결과	잠복결핵감염치료	n	발생 환자수(%)	군	
0-4mm				12,864	40 (0.3)	group1	
5-9mm				2,773	10 (0.4)	group2	
10mm이상	미 실시		치료하지 않음	1,195	63 (5.3)	group3	
			치료	308	10 (3.2)	group4	
	실시	음성	치료하지 않음	1,240	30 (2.4)	group5	
			치료	17	0 (0.0)	group6	
		양성	치료하지 않음	79	20 (25.3)	group7	
			치료	963	23 (2.4)	group8	
			결과 미정		2	0 (0.0)	
	계				19,441	196 (1.0)	

이 8개 그룹과 결핵 발생 여부를 변수로 하여 χ^2 test를 시행한 결과, TST 경결크기가 클수록, IGRA 검사 결과가 양성일수록, 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 그룹일수록 결핵 환자 발생수가 커지는 것으로 나타났다($p < .0001$).

표 18. TST, IGRA, 잠복결핵감염치료별 8개 군에 대한 χ^2 test

	Group1	Group2	Group3	Group4	Group5	Group6	Group7	Group8	총합	p-value
TB x	12,824	2,763	1,132	298	1,210	17	59	940	19,243	
TB	40	10	63	10	30	0	20	23	196	<.0001
계	12,864	2,773	1,195	308	1,240	17	79	963	19,439	

2) 접촉자의 잠복결핵감염치료별 결핵 발생 위험도 분석

접촉자 전체를 대상으로 한 결핵 발생 생존함수를 추정한 결과 다음과 같은 그래프로 나타났다($p < .0001$).

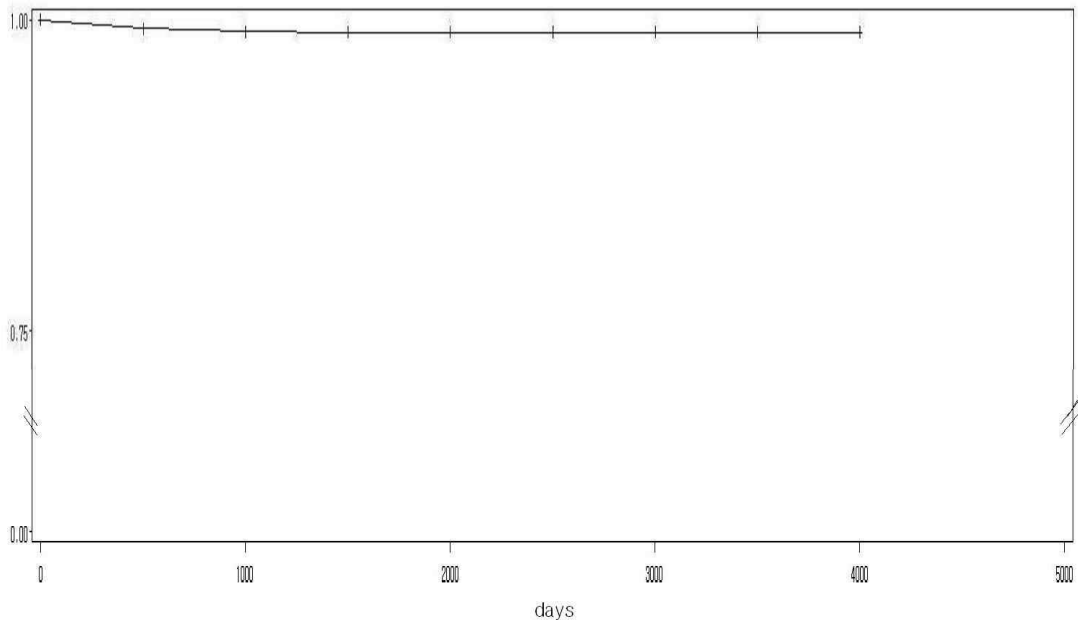


그림 3. 접촉자의 결핵 발생 생존함수 추정 그래프

접촉자 전체를 대상으로 결핵 발생에 대한 생존함수를 추정한 결과 밀도함수 그래프는 다음과 같았다. 접촉자 중 결핵 환자는 대부분 접촉자 조사일로부터 1500 person-days 이내에 발생하였음을 알 수 있다($p < .0001$).

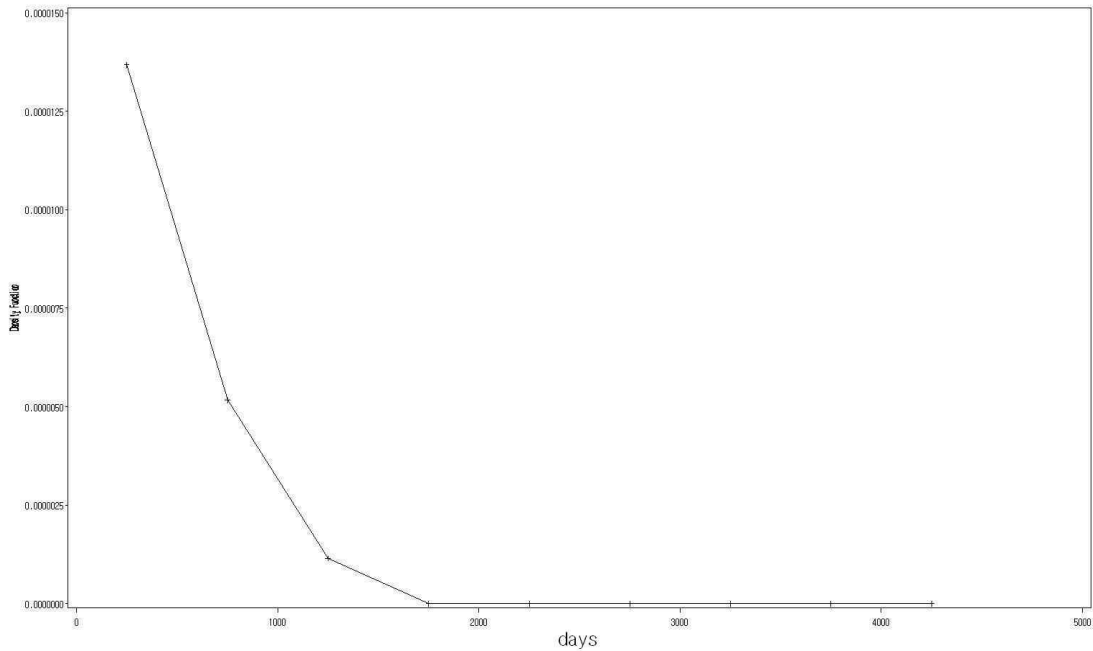


그림 4. 접촉자의 결핵 발생 밀도함수 추정 그래프

접촉자를 TST 검사 결과, IGRA 검사 실시 여부 및 검사 결과, 잠복결핵감염치료 실시 여부를 기준으로 총 8개의 군으로 나누어 생존함수를 추정한 결과, 다음과 같은 그래프를 추정할 수 있었다.

IGRA검사에서 양성인 나왔음에도 불구하고 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 군에서 결핵 발생률이 가장 높음을 알 수 있다. 또한, TST검사 결과 10mm 이상이 나왔음에도 IGRA검사와 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 군이 그 다음으로 결핵 발생률이 높았고, IGRA검사는 실시하지 않았으나 잠복결핵감염치료를 실시한 군에서 그 다음으로 결핵 발생률이 높았다.

한편, TST검사 결과에서 10mm 이하의 수치가 나왔거나 잠복결핵감염치료를 실시한 군에서는 결핵 발생률이 매우 낮은 것을 확인할 수 있다($p < .0001$).

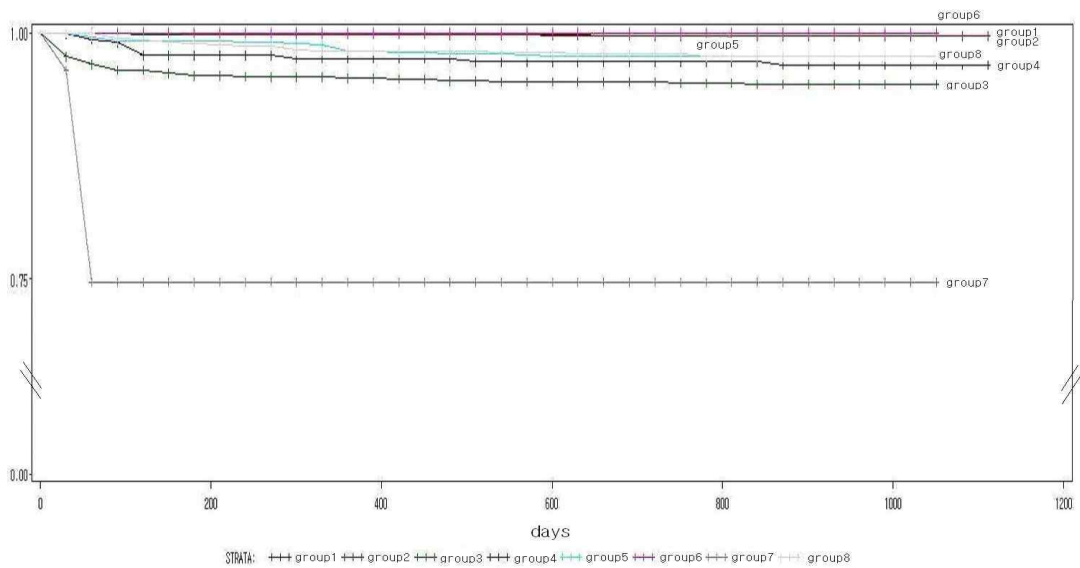


그림 5. 접촉자의 잠복결핵감염치료별 결핵 발생 생존함수 추정 그래프

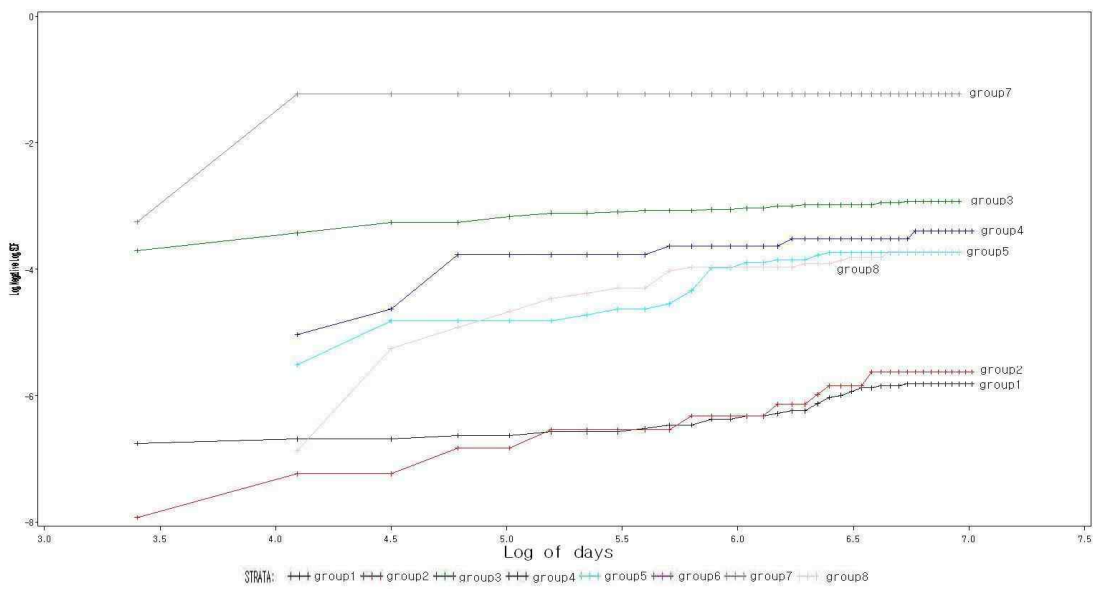


그림 6. 접촉자의 잠복결핵감염치료별 결핵 발생 생존로그함수 추정 그래프

8개 군 각각의 1000명당 결핵 발생률은 다음 표 18과 같이 나타났다. TST가 10mm 이상이었으나 IGRA검사와 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 군의 결핵발생률이 0.0036으로 가장 높았다.

표 19. TST, IGRA, 잠복결핵감염치료별 8개 군에 따른 결핵 확률밀도발생률

군	sum of person time	mean	n	발생 환자수(%)	1000명당 확률밀도 발생률(person-days)	
group1			12,864	40 (0.3)	0.0023	
group2			2,773	10 (0.4)	0.0006	
group3			1,195	63 (5.3)	0.0036	
group4	17,345,249	892.29	308	10 (3.2)	0.0006	
group5			1,240	30 (2.4)	0.0017	
group6			17	0 (0.0)	0.0000	
group7			79	20 (25.3)	0.0012	
group8			963	23 (2.4)	0.0013	
계				19,439	196 (1.0)	0.0113

연령, TST경결크기, IGRA검사 결과, 잠복결핵감염치료 실시 여부에 따른 향후 결핵 발생 위험도를 평가하기 위해 Cox's proportional hazard model을 사용하여 연령, TST경결크기, IGRA검사 결과, 잠복결핵감염치료 실시 여부 각각을 통제하였을 때 결핵 발생 위험도를 구하였다.

30세 이상의 성인에 비하여 6-19세의 청소년이 3.5배 이상 결핵 발생 위험도가 높았다($p=0.0126$). 또한, TST경결크기가 0-4mm 나왔던 집단에 비하여 10mm 이상 나왔던 집단에서 결핵 발생 위험도가 15배 이상 높은 것으로 나타났다($p<.0001$). IGRA검사 결과가 양성인 집단은 음성에 비해서 3.9배 결핵 발생 위험도가 높았고($p<.0001$), 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 집단은 실시한 집단에 비해 5.6배 결핵 발생 위험도가 높았다($p<.0001$).

표 20. 연령 및 잠복결핵감염치료별 결핵 발생 위험도

구분		Hazard Ratio	P값
연령	6세미만	0.000	0.9794
	6-19세	3.554	0.0126
	20-29세	1.597	0.6756
	30세이상	1	-
TST 경결크기	0-4mm	1	-
	5-9mm	1.053	0.9022
	10mm이상	15.221	<.0001
IGRA검사 결과	음성	1	-
	양성	3.891	<.0001
잠복결핵감염치료	치료함	1	-
	치료하지 않음	5.574	<.0001

IV. 고찰

본 연구는 결핵 환자 접촉자의 접촉자 조사 코호트 자료 구축을 통해 잠복결핵감염 상태 및 잠복결핵감염치료 여부에 따른 결핵 발생의 위험도 분석을 목적으로 2007년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지의 자료를 수집 및 분석하였다.

1. 연구자료 및 방법에 대한 고찰

자료 수집을 위해 2007년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 전국 보건소 및 시도에서 질병관리본부에 보고한 집단 시설에서 발생한 결핵 환자 및 그 환자의 접촉자 조사 자료와 2007년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 결핵정보통합관리시스템(TBnet)에 보고된 결핵 환자 신고 자료를 이용하여 분석하였다.

전체 접촉자 중에서 TST를 실시하지 않은 접촉자는 제외하였고, TST를 실시한 접촉자만 대상으로 하여 분석하였다. 또한, TST를 실시하였어도 그 결과수치를 모르는 대상자는 제외하였고, IGRA검사 또한 검사를 실시하였으나 그 결과를 모르는 경우에는 연구 대상에서 제외하였다.

TST 경결크기를 0-4mm, 5-9mm, 10mm 이상으로 나누어 분석하였는데, 이는 우리나라 결핵관리지침에 BCG접종을 한 경우에는 10mm 이상을 TST 양성으로 보고, BCG접종을 하지 않은 경우에는 5mm 이상을 양성으로 보기 때문이다. 그러나 BCG 접종에 대한 정보가 부정확하거나 없는 경우가 있어 모두 BCG 접종을 한 것으로 간주하여 분석하였다. 따라서 TST 경결크기 0-4mm, 5-9mm를 모두 음성으로 보아 BCG로 인한 영향을 통제하지 못하였다. 또, TST가 0-4mm이거나 5-9mm인데도 IGRA검사를 실시한 경우가 있거나 잠복결핵감염치료를 실시한 경우가 있어 이로 인한 혼란을 막기 위해 TST 0-4mm와 5-9mm가 나온 경우에는 여러 군으로 나누지 않았다.

TST와 IGRA 검사 결과, 잠복결핵감염치료 여부에 따라 나눈 8개 군별로 생존함수를 추정하여 각각 비교하였다. 또한, Cox's porportional hazard model을 사용하여 결핵 발생 위험도를 비교하였다.

2. 연구 결과에 대한 고찰

보통 인구집단에서 결핵균에 노출된 접촉자의 30% 정도가 결핵균에 감염되고, 이 결핵균 감염자의 5~10%에서만 결핵으로 발병하게 된다고 알려져 있다. 이 10% 중의 50%가 2년 이내에, 나머지 50%는 평생을 두고 살아가는 동안에 발병하게 된다고 하였다(Styblo K, et al. 1980). 2007년의 결핵 환자 접촉자 29,246명 중 30%인 약 10,000명이 결핵에 감염되었다고 가정하면, 이 중 10%인 1,000명이 평생 동안 결핵 발병 가능성이 있는 잠복결핵감염자라고 볼 수 있다. 이 1,000명 중 50%인 500명이 2년 이내에 결핵 환자로 발생하게 되는 것이다. 본 연구에서는 접촉자 중에서 결핵 환자가 251명 발생하여 보통 인구집단에서의 발생보다 반 이상 적게 발생한 것을 확인할 수 있었다. 이것은 우리나라의 건강수준이 전세계의 평균 이상으로 높기 때문으로 볼 수도 있고, 국가결핵관리사업에서의 잠복결핵감염치료로 인한 발병예방 전략이 효과를 거두고 있는 것으로 볼 수도 있다.

결핵 환자의 접촉자 조사에 대해서는 많은 선행연구가 이루어진 바 있으나 대부분의 연구가 접촉자 조사 시점에서의 단면 연구에 그치고 조사 결과에 대해서만 보고하고 있을 뿐 그 후의 추구관리에 대해서는 언급하고 있지 않다. 또한, 그 접촉자에 대한 코호트 구축이나 추구조사에 대한 연구는 진행되어 있는 것이 거의 없다. 또 대부분의 연구가 한 건 내지 수 건의 결핵 집단 발생에 대해서만 이루어져 있어, 연구 결과에 대한 통제는 잘 이루어져 있는 반면, 일반화할 수 있는 대규모의 연구는 거의 없는 실정이다.

소아에서 INH와 RMP를 3개월 동안 복용하는 3HR 처방의 잠복결핵감염치료 효과에 대한 연구에서 1989년부터 2004년까지 15년 동안 252명의 잠복결핵감염치료자를 대상으로 한 follow-up이 이루어졌다. 이 연구에서는 본 연구와 마찬가지로 잠복결핵감염치료자와 결핵 환자 신고 자료를 매칭하여 결핵 발생을 분석하였는데 252명 중 3명(1.19%)이 결핵 환자로 발병하여 3HR 처방이 효과적임을 입증하였다(R Bright-Thomas, et al. 2010).

이 연구에 비해 본 연구는 2년밖에 follow-up하지 못했고, 또한 접촉자 모두가 잠복결핵감염치료를 받은 것이 아니기 때문에 접촉자 19,441명 중 196명(1%)의 결핵 환자가 발생한 결과를 수치상으로 비교할 수는 없지만, 본 연구에서 구축된 코호트가 15년 이상 계속 추적되고, 결핵 접촉자 모두가 잠복결핵감염 진단을 통한 잠복결핵감염치료를 받게 된다면 이와 같은 연구와도 비교할 수 있는 연구 자료가 될 수 있을 것이고, 또한 이와 같은 연구를 진행할 수도 있게 될 것이다.

또, 이민자 중 결핵 환자 접촉자에 대한 접촉자 조사에서 TST와 IGRA검사의 양성 예측도를 비교한 연구에서는 접촉자 조사 후 2년 동안 follow-up하여 총 339명 중 9명의 결핵 환자가 발생하였다. 양성예측도는 TST, QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube(이하 QFT-IT), T-SPOT.TB[®]에 따라 각각 달랐는데 TST의 양성예측도가 가장 높은 것으로 나타났다(SV Kik, et al. 2010).

본 연구에서는 양성예측도가 아닌 Cox's porportional hazard model을 사용하여 결핵 발생 위험도를 구하였는데 TST경결크기가 0-4mm 나왔던 집단에 비하여 10mm 이상 나왔던 집단에서 결핵 발생 위험도가 15배 이상 ($p<.0001$), IGRA검사 결과가 양성인 집단은 음성인 집단에 비해서 3.9배 결핵 발생 위험도가 높았다 ($p<.0001$). 또한, 잠복결핵감염치료를 실시하지 않은 집단은 실시한 집단에 비해 5.6배 결핵 발생 위험도가 높았다($p<.0001$). 따라서 현재 국가결핵관리사업에서 채택하고 있는 two-step 방식의 접촉자 조사는 효과적이라 할 수 있고, 이 방식으로 진단된 결핵 고위험군 잠복결핵감염자는 반드시 잠복결핵감염치료를 받아야 한다고 할 수 있다.

한편, TST 경결크기가 0-4mm로 나왔기 때문에 IGRA검사를 받지 않았던 12,740명 중 40명에서 결핵이 발병한 것(0.3%)은 더 연구가 필요한 부분이다. 일반 인구집단의 결핵 발생률(약 0.09%)에 비해 높게 나왔고, 접촉자 조사 시점에서는 결핵에 감염되지 않았었는데 그 후 약 2년 사이에 결핵이 발병하게 된 것이기 때문이다. TST 검사에서 놓친 것인지, 그 후에 다른 노출에 의해 결핵균에 감염된 것인지에 대해서는 더 연구가 필요하다. 또, TST경결크기가 5-9mm였고, IGRA검사를 실시하지 않았던 대상자 2,705명 중에서도 10명(0.4%)의 환자가 발생하였는데 이 중 7명은 BCG 접종을 맞은 것으로 나타나 이 또한 연구가 필요하다. 이 결과는 결핵 환자 접촉자가 결핵 감염 및 발병의 고위험군이라는 것만은 확실하게 보여주는 것이라 할 수 있겠다.

3. 연구의 제한점 및 향후 연구 방향

본 연구는 접촉자들의 코호트 구축을 통해 접촉자 조사 시점에서의 단면 연구에 그치지 않고 그 이후의 결과에 대해 추구관찰하고 있다는 점과 수백 건 이상의 접촉자 조사에 대한 대규모 자료를 구축할 수 있다는 점에서 앞으로의 결핵 접촉자에 대한 연구에 기여할 수 있을 것이다. 2007년부터 국가결핵관리사업에 IGRA검사가 도입되었기 때문에 2009년까지 2년밖에 follow-up을 실시하지 못했지만, 이 코호트 자료가 계속 축적되어 follow-up기간이 길어지고 대상자가 많아질수록 신뢰성 있는 연구결과를 얻을 수 있을 것이다. 또한, 잠복결핵감염치료 대상자의 치료 시작은 확인하였으나 치료 완료 여부를 정확히 알 수 없는 것도 이 연구의 한계점이라 할 수 있다.

그러나 접촉자들이 어떤 환자에 접촉한 접촉자인지에 대한 정보가 명확하지 않아 환자의 특성에 따른 접촉자 중에서의 잠복결핵감염이나 결핵 발생에 대해서는 연구할 수 없는 제한점이 있었다. 어느 접촉자가 어떤 환자의 접촉자인지를 알 수 있다면 환자가 도말 양성이나 음성 환자인 경우 그 전염력은 어떠한지, 도말 양성 환자에서도 (+)의 개수에 따라 전염성에 얼마나 차이가 있는지, 다제내성결핵 환자의 전염력은 어떠한지 등에 대해서도 연구할 수 있을 것이다. 이는 향후 자료 수집 시 어떤 특성을 가진 환자의 접촉자인지에 대해 추가적으로 자료를 정리하여 보완할 수 있다.

또한, 결핵 소집단 발생인지를 확인하기 위해 DNA지문검사를 통해 집단 발생에서 나온 결핵균이 동일한 결핵균인지를 확인하도록 하고 있지만 이 검사가 모두 이루어지지 않고 보고된 결과가 거의 없어 결핵 소집단 발생임을 확인한 건수는 몇 건 되지 않았다. 향후 DNA 지문검사가 모두 실시되고, 그 결과가 제대로 보고될 수 있다면 이 또한 좋은 자료가 될 수 있을 것이다.

접촉자 조사에서 검진 결과 및 인적 사항 외에는 수집한 정보가 없어 다른 연구결과에 활용할 수 없는 제한점이 있다. 예를 들어, 흡연과 결핵 발병 위험에 대한 연구가 꾸준히 진행되고 있는데 접촉자 조사 시에 이와 같은 생활 습관 관련 정보도 수집할 수 있다면 이와 같은 연구에도 크게 기여할 수 있을 것이다.

참고문헌

배종면, 김은희, 왕옥보. 제주시 중고등학생의 잠복결핵감염 진단을 위한 체외 인
터페론감마검사의 유용성. 결핵 및 호흡기학회지 2010;68(3):155-161

심태선, 고원중, 임재준, 류우진. 국내에서 잠복결핵의 진단 및 치료. 결핵 및 호흡
기학회지 2004;57(2):101-117

심태선, 고원중, 임재준, 류우진. 국내에서 잠복결핵의 치료. 결핵 및 호흡기학회지
2008;65(2):79-90

이세원, 전경만, 최창민. 군대 내 결핵 관리. 결핵 및 호흡기학회지
2008;65(6):453-456

이정연, 심태선. 체외 Interferon-gamma 검사를 이용한 결핵감염의 진단. 결핵 및
호흡기학회지 2006;60:497-509

지상훈, 김희진, 최창민. 국내 결핵관리지침에 따른 군대 결핵 집단발병 관리 사례
보고. 결핵 및 호흡기학회지 2007;62(1):5-10

질병관리본부. 결핵관리지침. 2004-2010

질병관리본부. 결핵역학조사관리지침. 2010

질병관리본부. 2009 결핵환자 신고현황 연보. 2010

질병관리본부, 결핵연구원. 예방화학치료를 위한 고등학교 결핵환자 접촉자 잠복결핵
감염조사에 대한 고찰. 주간건강과질병 2009;2(49):829-831

통계청. 사망원인통계. 2010

American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Morbidity & Mortality Weekly Report. Recommendations & Reports 2000;49:1-51

Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, Morris JA, Ormerod LP. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. Arch Dis Child 2010;95:600-602

Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follman F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:65-69

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Test for Diagnosing Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Morbidity & Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2003;52:15-18

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. Morbidity & Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2005;54:1-37

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection. Morbidity & Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2005;54:49-55

Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. Morbidity & Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2010;59:1-25

Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131-8

Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 2010;137(4):952-68.

Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Suvveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677-86

Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Anderson P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73

Garcia-Sancho F MC, Garcia-Garcia L, Jimenez-Corona ME, Palacios-Martinez M, Ferreyra-Reyes LD, Canizales-Quintero S, et al. Is tuberculin skin testing useful to diagnose latent tuberculosis in BCG-vaccinated children? *Int J Epidemiol*. 2006;35(6):1447-1454

Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. *Thorax* 1998;53(7):536-548

Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293(22):2756-61

Kim SJ , Bai GH, Lee H, Kim HJ, Lee WJ, Park YK, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis among high school students in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:824-30

Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*;162(6):2033-8

Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. *JAMA* 2001;286(14):1740-1747

Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 2005;293(22):2746-55

Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:761-776

Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149(3):177-84

Park YK, Lee SH, Kim SY, Ryoo SW, Kim CK, Kim HJ, et al. Interferon- γ Release Assay among Tuberculin Skin Test Positive Students in Korean High Schools. *Tuberc Respir Dis* 2010;68(6):328-333

Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:1175-1201

Phillips L, Carlile J, Smith D. Epidemiology of a tuberculosis outbreak in a rural Missouri high school. *Pediatrics* 2004;113:e514-e519

Reider HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:S333-6

Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980;20:1-63

SV Kik, WPJ Franken, M Mensen, FGJ Cobelens, M Kamphorst, SM Arend, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *ERJ* 2010;35(6):1346-1353

WHO. Global tuberculosis control. 2009

WHO. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. 2010

<부록 1>

결핵환자 의무기록 조사서

* 환자 인적사항 *

1. 성 명 :	주민등록번호 : -
2. 주 소 :	
전화번호 :	
1) 본인이 주민등록번호를 모르는 경우 생년월일과 성별(남자, 여자)로 기입. 2) 주소와 전화번호는 실제 거주지의 주소와 연락 가능한 번호를 기입.	

* 환자 소속기관 *

3. 기관명 :
4. 기관의 보건 담당자 성명 및 연락처:
5. 관할 보건소 : 보건소
결핵관리 담당자 성명 및 연락처 :

* 의무 기록 *

6. 방사선 검진(직촬): <input type="checkbox"/> 무 <input type="checkbox"/> 유	
검진기관명 :	검진일자 : 년 월 일
판독 결과 : <input type="checkbox"/> 경증 <input type="checkbox"/> 중등증 <input type="checkbox"/> 중증 <input type="checkbox"/> 가슴막염 <input type="checkbox"/> 기타 ()	
공동 유무 : <input type="checkbox"/> 유 <input type="checkbox"/> 무	
7. 세균(객담) 검사 (<input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 미실시)	
객담 수집일자(또는 의뢰일자) : 년 월 일	
검사 기관 : <input type="checkbox"/> 보건소 <input type="checkbox"/> 검진센터 <input type="checkbox"/> 결핵협회 <input type="checkbox"/> 기타 ()	
도말검사 결과 : 보건소 (<input type="checkbox"/> 양성 <input type="checkbox"/> 음성) 결핵 협회 (<input type="checkbox"/> 양성 <input type="checkbox"/> 음성) 기 타 (<input type="checkbox"/> 양성 <input type="checkbox"/> 음성)	
배양검사 결과 : 결핵 협회 (<input type="checkbox"/> 양성 <input type="checkbox"/> 음성 <input type="checkbox"/> 검사중 <input type="checkbox"/> 오염) 기 타 (<input type="checkbox"/> 양성 <input type="checkbox"/> 음성 <input type="checkbox"/> 검사중 <input type="checkbox"/> 오염)	
약제감수성검사 결과 <input type="checkbox"/> 모두 감수성 <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> 기타()	
결핵균 DNA지문분석(RFLP) 검사 의뢰여부 : <input type="checkbox"/> 의뢰함 <input type="checkbox"/> 의뢰하지 않음 <input type="checkbox"/> 검사 대상 아님(배양 음성 자)	Copy 수(IS6110) : 기 타 :
8. BCG 여부 <input type="checkbox"/> 예(<input type="checkbox"/> 피내 <input type="checkbox"/> 경피) <input type="checkbox"/> 아니오 BCG 반환 개수 (없다 <input type="checkbox"/> , 있다 : 개), 형태 : 정상 <input type="checkbox"/> , 비후성 <input type="checkbox"/> , 케로이드 <input type="checkbox"/>	
9. PPD 반응검사 (실시 <input type="checkbox"/> , 미실시 <input type="checkbox"/>)	
Tuberculin 단위 : TU	반응크기 : mm
검사일자 : 년 월 일	주 사 자 :
판독일자 : 년 월 일	판 독 자 :
10. 동반질환 ()	
11. 결핵치료 (실시 <input type="checkbox"/> , 미실시 <input type="checkbox"/>)	
치료시작 일자 : 년 월 일	
결핵치료 약제 종류 <input type="checkbox"/> INH <input type="checkbox"/> RFP <input type="checkbox"/> EMB <input type="checkbox"/> PZA <input type="checkbox"/> 그외 ()	

* 생활환경 *

16. 정기적으로 하고 있는 여가 생활, 종교 활동과 같은 활동의 장소 :
 한다.
 1-1) 종류 : 파트타임 직장 자원봉사 운동/레저 친목모임
 학습 동호회 기타 ()
 하지 않는다.

17. 최근 6개월 이내에 여행이나 출장, 친지 방문 등과 같이 원거리 이동경험유무 :
 있다. 없다.

* 접촉자 조사 *

- 접촉 빈도 순서대로 기입 -

18. 동거 가족/친지/이웃 등(거주지에서)

순서	관계	성명	연령	접촉 정도	연락처	접촉자검진 결과		
						방사선	객담	PPD
1				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
2				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
3				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
4				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
5				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
6				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
7				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
8				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
9				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				
10				<input type="checkbox"/> 밀접 <input type="checkbox"/> 기타				

@ 관계 : 본인(조사 대상자)과의 관계. 부모, 형제, 자매, 사촌, 이웃 등

@ 접촉 정도 : 매일, 주1,2회, 월 1,2회와 같이 기입

<부록 3>

접촉자 조사 대장

이름	성별	연령	주민등록번호	가족력	과거력	BCG 접종 유무	BCG 반흔	기타 위험 요소	시설명	소속	엑스선검진			PPD 검사일	IGRA*	조치	
											1차일시	2차일시	3차일시	PPD 결과	검사결과		
											1차결과	2차결과	3차결과				
																관찰	
																	예방치료
																	환자

○가족력, 과거력; 결핵력 있으면 Y, 없으면 N

○BCG 접종; **Y(es), N(o) 피내, 경피**

○기타 위험요소; 당뇨병 등

○PPD 크기; mm로 표기

○엑스선 결과; 정상(N), 결핵의심(S), 결핵(TB)

* IGRA(Interferon Gamma Release Assay) : 인터페론감마 검사 종류를 기입하세요(Quantiferon in Tube, Quantiferon TB-Gold, T-Spot)

ABSTRACT

Cohort R&D of Tuberculosis Contact : A Study on the Relations between Latent Tuberculosis Infection and Tuberculosis Disease Development

Seung Hee Cho

Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by Professor Sun Ha Jee, Ph.D.)

Purpose : By creating cohort data of tuberculosis(TB) contacts on their contact investigation data, this study intends to analyze the factors associated with latent TB infection(LTBI) and development of TB disease; to recognize the significance of treatment for LTBI; and further to apply its findings to National TB control Program.

Methods : The study subjects are 1,226 patients and their 29,246 contacts in TB outbreak in 2007. A cohort study was conducted by following contacts for development of TB disease from their own contact investigation date to December 31, 2009. 19,441 contacts tested by Tuberculin Skin Test(TST) were grouped according to their TST results, Interferon Gamma Release Assay(IGRA) results and LTBI treatment: group1, TST(≤ 5 mm); group2, TST(5mm-10mm); group3, TST(≥ 10 mm), no IGRA test, no LTBI Tx; group4, TST(≥ 10 mm), no IGRA test, LTBI Tx; group5, TST(≥ 10 mm), IGRA(-), no LTBI Tx; group6, TST(≥ 10 mm), IGRA(-), LTBI Tx; group7, TST(≥ 10 mm), IGRA(+), no LTBI Tx; group8, TST(≥ 10 mm), IGRA(+), LTBI Tx.

To analyze the factors of TST result, IGRA result and LTBI treatment associated with TB development, based on assumption of Kaplan-Meier Survival Function, 8 groups were compared through log-rank test, Wilcoxon's signed rank test. And hazard ratio was calculated using Cox's proportional

hazard models which controlled related confounding variables.

Results : Among total of 29,246 identified contacts in 2007, 19,441 contacts received TST in contact investigation; 196 cases of clinical TB developed in the 19,441 contacts(1.0%). TB development rate increased in a group which had bigger TST induration size, positive IGRA result, no treatment for LTBI by Pearson's chi-square test($p < .0001$).

The estimated graph of survival function with TB development in 8 groups identified that group7(TST(≥ 10 mm), IGRA(+), no LTBI Tx) had the lowest survival rate and group1, group2, group6(TST ≤ 10 mm or LTBI Tx) showed higher survival rates($p < .0001$). 196 cases of clinical TB developed out of 19,439(1.0%), with 17,345,249 days(mean 892.29 days) giving 0.0113/1000 person days. In group1, 40 cases of clinical TB developed among 12,864(0.3%), showing highest rate with 0.0023/1000 person days.

The hazard ratio for child and adolescents(age 6-19) was 3.5 for adults(age ≥ 30)($p = 0.0126$), for TST(≥ 10 mm) were 15.2 for TST(≤ 5 mm) ($p < .0001$), for positive IGRA results were 3.9 for negative IGRA results($p < .0001$), and for not starting LTBI Tx were 5.6 for starting LTBI Tx($p < .0001$).

Conclusion : The risk for developing TB increased with bigger TST induration size, positive IGRA result and lack of treatment for LTBI. In conclusion, this suggests that current two-step approach in contact investigation is highly effective in this regard, and treatment of diagnosed LTBI patients is mandatory.

Keywords : tuberculosis contact, cohort, latent tuberculosis infection