

Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection in College Students

Keun-Dol Yook¹, Byoung-Seon Yang²

¹Department of Clinical Laboratory Science, Daejeon Health Institute of Technology, Daejeon 34504, Korea

²Department of Medical Laboratory Science, Jinju Health College, Jinju 52655, Korea

대학생 잠복결핵 감염의 진단

육근돌¹, 양병선²

¹대전보건대학교 임상병리과, ²진주보건대학교 임상병리과

Tuberculosis (TB) is caused by a chronic infectious agent known as *Mycobacterium tuberculosis*. It is transmitted in airborne particles, called droplet nuclei which was generated by cough, sneeze, shout, or sing of persons who have TB disease. Most infections of TB do not have symptoms, well known as latent tuberculosis infection (LTBI). However, about 10% of LTBI progress to active disease a one or two years after infection. To investigate the LTBI rate of college students who were in contacted with TB patients, we performed chest X-ray, tuberculin skin test (TST) and Interferon-gamma release assay (IGRA) to 74 college students. At a results, 65 students were showed negative and 9 students positive results at chest X-ray and 1st TST test. When confirmed the 65 students who were showed negative by 2st TST, the results showed correctly. But, 9 students who were showed positive results on chest X-ray and 1st TST by IGRA, the only 3 students (4.05%) showed positive results. In conclusion, the LTBI rate in this study showed 4.05% (3/74) and we suggest to investigate other students LTBI rate for decreasing tuberculosis.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, latent tuberculosis infection, Tuberculin skin test, Interferon-gamma release assay

Corresponding author: Keun-Dol Yook
Department of Clinical Laboratory Science,
Daejeon Health Institute of Technology, 21
Chungjeong-ro, Dong-gu, Daejeon 34504
Korea
Tel: 82-42-670-9169
Fax: 82-42-670-9582
E-mail: yook1090@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: April 23, 2016
Revised 1st: May 25, 2016
Revised 2nd: July 10, 2016
Revised 3rd: July 18, 2016
Accepted: July 18, 2016

서론

결핵이란 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex)에 의한 만성 감염질환으로 결핵균이 포함된 비말액을 통해 공기감염을 일으킨다. 이때 90%의 감염자는 전염력이 없는 잠복감염상태만 유지, 나머지 10%의 감염자 중 절반은 감염 후 1~2년 안에, 다른 절반은 면역력이 감소할 때 발병하게 된다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 2015 세계 결핵 현황 보고서(2015 Global Tuberculosis Report) 발표에 따르면 우리나라의 2014년 결핵 발생률은 인구 10만명 기준 86명으로 경제협력개발

기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 국가 중 1위에 달하고 있다. 이는 OECD 결핵 평균 발생률이 10.5명(2015년 기준)이라는 사실을 감안하면 무려 8배에 달한다. 이러한 결핵의 퇴치를 위해서는 초기에 결핵환자를 발견, 진단 및 치료를 통해 전파를 차단하고, 예방접종 및 잠복결핵감염 치료 등을 통한 발병을 예방해야한다[1].

이 중 잠복 결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)의 경우 체내에 일부 살아있는 균이 존재하나 외부로의 배출이 없어 타인에게 전파되지 않으며, 무증상으로 일반적인 항산성균 검사와 흉부 X선 검사에서 정상으로 나타난다[2]. 국가 결핵관리에서 LTBI

의 치료 중요성은 그 나라의 결핵 역학 상황 및 가용자원에 따라 달라진다 할 수 있다. 국내에서 LTBI의 치료가 국가 결핵사업에 추가된 것은 1995년부터이며, 결핵관리 지침에서 활동성 결핵환자의 접촉자에 대하여 흉부 X-선 검사와, tuberculin skin test (TST) 검사를 권고하고 있으며, 2009년 이후부터는 Interferon-gamma release assay (IGRA)의 사용에 대해 언급하고 있다. 2009년부터는 결핵 발병 고위험 군을 지정하여 LTBI를 치료대상자로 권고하고 있으며, 점차 LTBI에 대한 진단 및 치료가 강조되고 있는 실정이다[3].

LTBI의 치료를 위해서는 지속적인 접촉자 조사 실시, 결핵 발병 고위험군에 대한 잠복결핵감염 검사 및 감염 치료체계 확립이 필요하다 할 수 있다.

국내에서 결핵의 치료에 관한 지침은 매년 보건복지부와 질병관리본부가 발간한 국가결핵관리지침에 따르고 있는데, 결핵관리 지침으로는 보건소 등록 결핵 환자의 동거가족 및 접촉자는 TST, 객담검사 및 흉부 X-선 검진을 하여야 하며, 모든 HIV 감염자 대상으로 흉부 X-선 검사를 시행하며, 중학교 및 고등학교에서 결핵 집단 발병 시 동일 학급에서 도말양성 환자 1명 또는 도말음성 환자 2명 이상이면 해당 학급생을 대상으로 TST 및 흉부 X-선 촬영을 시행하며, 학급에 관계없이 동일학년에서 도말양성 환자 2명 이상 또는 활동성 환자 3명 이상이면 동일 학년 전원에서 TST 및 흉부방사선 촬영을 시행하여야 한다. 또한 IGRA 검사를 시행하며, 그 결과 양성일 경우 LTBI 감염으로 판정하고 예방치료를 시작한다(Fig. 1).

본 연구는 결핵 감염자와 접촉이 있는 J 대학교 학생 74명을 대상으로 잠복결핵 감염에 대한 진단을 실시하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 결핵 감염자와 접촉이 있었던 J 대학교 학생 74명을 대상으로 2015년 4월부터 12월까지 잠복결핵 감염에 대한 진단을 실시하였다. 결핵 감염자와 접촉이 있었던 J 대학교 학생을 대상으로 잠복결핵 감염에 대한 진단을 실시하였다. 접촉자는 기존 가족력, 과거력, bacille de Calmette-Guerin vaccine (BCG) 접종 및 반흔 유무, 기타 위험요소에 대한 문진을 실시하였다.

흉부 X-선 검사 실시한 후 TST의 경우 2차에 걸쳐 실시하였으며, 1차 TST 검사에서 10 mm 이하 음성으로 판정된 경우 2차 TST 검사를 실시하였다. 1차 TST 검사에서 10 mm 이상 양성 판정자의 경우 IGRA 검사를 확진검사로 실시하였다.

2. 흉부 X-선 및 Tuberculin 검사

흉부 X-선 촬영으로 가슴 부위의 X선 사진을 촬영해 폐결핵을 진단하였다. TST는 주로 팔의 팔꿈치 10 cm 아래 전박 안쪽의 정맥에서 멀리 떨어진 피부에 피내 주사하였다. 검사부위를 알코올 소독 후 purified protein derivatives (PPD) RT 23 2TU / Tween 80 0.1 mL을 25 G 주사기에 주입 후 주사침의 각도를 15도 각도로 주입하였다. PPD 주사 후 48~72시간 사이에 판독하였으며, 전박 장축의 수직방향으로 경결(induration)의 가장 긴 직경을 측정해 mm로 표시하였다. 이때 환자의 조건에 따라 양성기준이 달라질 수 있으므로 실제 크기를 기록하였다. 또한 2단계 TST는 1차 TST에서 음성으로 나타난 경우 8~10주 후에 2차 TST를 실시하였다.

3. IGRA (Interferon-gamma release assay)

IGRA검사는 Quanti FERON-TB Gold In-Tube (QFT-IT) 검사법(Cellestis, Melbourne, Australia)을 이용하기 위해 전혈 3 mL을 채혈하였다. 검사결과 early secreted antigenic target 6 (ESAT-6)과 culture filtrate protein 10 (CFP-10)이 0.35 IU/mL 이상이면 양성을 판정하였고 이를 위해 QFT-IT 분석 프로그램을 사용하였다.

결 과

결핵 감염자와 접촉이 있었던 J 대학교 학생 74명을 대상으로 잠복결핵 감염에 대한 스크리닝 검사로 흉부 X-선 촬영과 1차 TST 검사를 실시하였으며 흉부 X-선 촬영결과 결핵 의증과 TST의 피부

구진 판독으로 10 mm 이상인 양성 피검자가 9명으로 12.2%를 나타내었고 모두 음성자는 65명으로 87.8%를 나타내었다(Table 1).

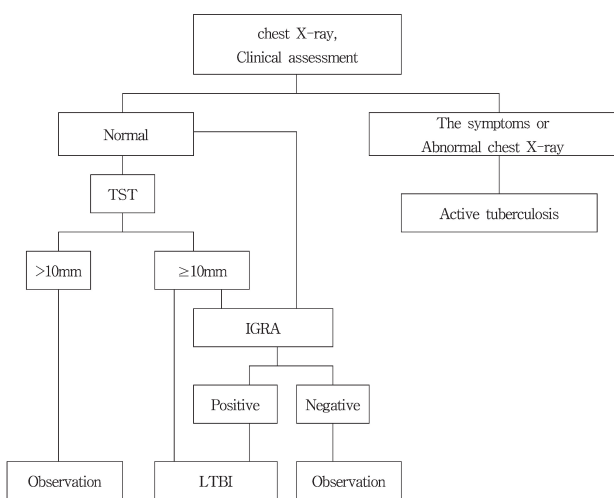


Fig. 1. Diagnosis of LTBI for normal immune adults. Abbreviation: TST, tuberculin skin test; IGRA, Interferon-gamma release assay; LTBI, latent tuberculosis infection.

Table 1. The results of latent tuberculosis infection for screening test

Methods	Screening tests for latent tuberculosis (n=74)		
	Total	Negative	Positive
Chest X-ray (%)	74 (100.0)	65 (87.8)	9 (12.2)
1st TST (%)	74 (100.0)	65 (87.8)	9 (12.2)

Abbreviation: See Fig. 1.

Table 2. The results of rechecked 2st TST for 1st screening TST negative

Method	Rechecked tests for latent tuberculosis (n=65)		
	Total	Negative	Positive
2st TST (%)	65 (100)	65 (100)	0 (0)

Abbreviation: See Fig. 1.

잠복결핵자에 대한 스크리닝 1차 TST 음성자 65명에 대하여 2차 TST 검사를 8~10주 후에 실시하였는데 1차 TST와 동일한 65명 모두에서 음성결과를 나타내었다(Table 2).

검사자 총 74명 중 흉부 X-선 촬영에서 양성을 보이며 1차 TST 검사에서 양성 반응을 보인 9명을 대상으로 IGRA 검사를 실시하여 그 중 3명(33.3%)이 양성으로 나타내었고 6명(66.7%)은 음성으로 나타났다(Table 3).

고 찰

잠복결핵이란 살아있는 일부 결핵균이 체내에 존재하나 균이 외부로 배출되지 않으며, 증상도 없고, 방사선학적 검사로도 정상인 경우를 의미한다. 최근 결핵의 발병률이 낮은 선진국의 경우 결핵을 근절하기 위하여 잠복결핵의 조절이 필수적인 요소인 만큼 잠복결핵의 치료에 초점을 맞추고 감염예방에 힘쓰고 있다. 결핵은 결핵균이 포함된 비말 핵을 통해 공기감염 후 발병하여, 발병한 환자는 다시 다른 사람에게 감염을 일으키는 순환을 반복하면서 전파된다. 결핵 발병 위험도는 환자의 전염력, 접촉자의 연령과 면역력, 접촉 기간이 문제가 된다[4]. 그러나 결핵환자 접촉자가 성인인 경우 잠복결핵의 치료 시행여부는 다른 여타의 감염자보다 필요성이 명확하지 않으며, 국내의 경우와 같이 성인의 TST 양성율이 50% 이상인 경우에는 새로운 감염 여부를 확인할 수 없는 단점이 있다. 이러한 환자에서는 결핵발병의 고위험 질환이 없고, 흉부 X-선 사진 촬영에서 정상인 경우 별도의 치료 없이 경과를 관찰하는 것을 고려할 수 있다. 그러나 영국흉부학회(British Thoracic Society, BTS)지침에 의하면 성인이라도 최근 TST 양성인 경우라면 잠복결핵 치료의 대상이 된다고 기술하고 있다[5]. X-선 사진촬영

Table 3. The results of IGRA for chest X-ray and TST positive

Method	Confirmed test for latent tuberculosis (n=9)		
	Total	Negative	Positive
IGRA (%)	9 (100)	6 (66.7)	3 (33.3)

Abbreviation: See Fig. 1.

에서 다만 활동성 결핵 환자에서 위음성 이거나 병변유무를 정확히 판별하기 어려운 경우가 종종 있고[6], 다른 질환과의 구분이 어려운 경우가 많다. 또한 다른 폐질환도 이 방법을 통해 진단하기 때문에 보조적인 방법으로 진단방법에 사용된다.

TST는 결핵균의 배양액으로부터 분리한 PPD라는 물질을 피내에 주사하여 T-Lymphocyte에 의한 지연과민반응 유무를 확인하여 결핵감염여부를 진단하는 검사법이다. 결핵균에 감염된 후 최소 2주~최대 10주 이내에 지연 피부과민반응이 나타나며, 일단 양성 반응을 보인 경우 적절한 치료 후에도 대부분 평생 지속된다. TST 양성기준은 대부분의 국가에서 경결의 크기 10 mm를 양성 기준으로 적용하고 있으나[7], 우리나라의 결핵발생빈도가 중증도임을 감안, 10 mm 이상을 기준으로 하는 것이 권장된다. 경결이 15 mm 이상인 경우 강 양성으로 결핵균 감염으로 간주 될 수 있다[8,9]. TST는 체내 검사결과로 검사자와 검사환경에 따른 결과 오류 가능성이 적으나, 위양성 문제, 재검사 시 증폭효과 및 체내 검사로써의 이상 반응과 같은 단점도 가지고 있다. 이 경우 8~10주 후에 두 번째 TST를 시행하면 첫 번째 검사로 인해 기억면역반응이 자극되어 양성으로 나타날 수 있는데 이를 증폭효과라고 한다[10]. 2단계 TST로 증폭효과가 확인된 경우에는 이후 주기적인 TST는 검사가 무의미하다 할 수 있다. 과거 활동성 결핵이나 잠복결핵감염에 대한 치료력이 있는 경우, 과거 TST 검사상 양성인 경우 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[12]. IGRA는 2000년대 이후 결핵균 감염을 진단하는 방법으로 개발되었고, 과거 결핵균에 감염된 T세포에 결핵균 항원을 자극하여 분비되는 인터페론 감마를 측정하여 결핵의 감염유무를 진단한다[13].

TST에 비해 IGRA의 장점은 한 번의 방문으로 진단이 가능하며, TST는 BCG백신이나 비 결핵 항산균에 위양성을 나타내지만, IGRA의 경우 결핵균 항원만을 이용하므로 위양성률이 낮다. 그러나 IGRA는 비교적 최근에 개발된 검사방법이라 연구 자료가 부족하고 가격이 TST에 비해 고가인 것이 단점이다. 그러나 IGRA는 BCG접종에 의한 위양성 가능성이 낮고 또한 높은 민감도와 특이도로 인하여 잠복결핵감염의 진단에 있어서 TST를 대체할 수 있는 검사로 사용되고 있다[14,15].

항결핵제제 Isoniazid (INH)는 활발히 증식하는 결핵균에 가장 강력한 살균작용을 보이는 항생제로, 1950년대에 INH 치료의 결핵예방 효과가 밝혀진 이후 주요 LTBI 치료제로 사용되고 있으며, 주로 잠복결핵 치료초기에 많이 이용된다. 그러나 INH는 Pyridoxine (Vit B6)의 부족을 초래하여 말초신경병증을 일으킬 수 있고, 장기간 복용으로 인한 간독성을 일으키는 단점을 가지고 있다. 그래서 INH의 치료기간은 미국에서 시행된 여러 연구결과를 종합하여 볼 때 12개월 INH 치료가 6개월보다는 결핵예방에 효과적이고, 12개월 이상 치료할 때 추가적 이득은 없어 최적의 INH 치료기간은 9~10개월이라고 결론 내렸다[16,17]. 일반적으로 9개월 치료가 권장되고 있으나 6개월 치료도 상당한 치료효과가 입증되었고 비용 및 효과 면에서도 우수하여 6개월 치료를 고려할 수 있다[18]. INH의 투여량은 5 mg/kg/일로 최대 300 mg/일까지 투여 한다[19,20].

결핵 감염자와 접촉이 있었던 J 대학교 학생 74명을 대상으로 잠복결핵 감염에 대한 진단 검사를 실시하였다. 그 결과 접촉자 총 74명 중 1차 TST 검사에서 양성을 보인 9명을 대상으로 IGRA 검사를 실시하였다. IGRA를 통한 확진자는 3명으로 4.05%의 감염률을 보였다. 현재에 있어 결핵환자 접촉자가 성인인 경우 잠복결핵의 치료 시행여부의 필요성은 명확하지 않은 상황이다. 본 연구의 접촉자의 경우 INH는 5 mg/kg/일로 최대 300 mg/일까지 투여 하였으며, 치료기간은 6개월간 실시하였다. 국내 결핵 감염율이 OECD 평균의 8배에 달하는 지금의 시점에서는 활동성 결핵 뿐 아니라 잠복결핵의 진단이 중요하다 할 수 있다. 즉 결핵의 퇴치를 위해서는 조기에 결핵환자를 발견, 진단 및 치료를 통한 결핵의 전파 차단 뿐만 아니라 예방접종 및 잠복결핵감염의 진단과 치료 등을 통한 발병을 예방해야한다고 사료된다.

요 약

결핵이란 결핵균에 의한 만성 감염질환으로 결핵균이 포함된 비말액을 통해 공기감염을 일으킨다. 대부분의 결핵감염자는 전염력이 없는 잠복감염상태만 유지하나 10%의 감염자 중 절반은 감염 후 1~2년 안에 발병하게 된다. 결핵감염자와 접촉이 있는 학생 74명을 대상으로 결핵 감염자 접촉관련 사전 조사 및 흉부 X-선 검사, TST 검사 및 IGRA 검사를 실시하였다. 1차 TST 검사에서 양성자는 9명, 음성은 65명으로 나타났으며, 음성 판독자는 2차 TST검사를, 양성 판독자는 IGRA 검사를 실시하였다. 1차 TST 양성자 9명 중 IGRA 검사에서 3명이 양성자로 나와 잠복 결핵감염 치료를 실시하였다. 1차 TST결과 음성자에 대한 재확인 TST 검사는 1차와 차이가 없었다. 결론적으로 잠복결핵감염율은 74명중 3명으로 4.05%로 나타났고, 잠복결핵감염자 색출을 위해서 다른 그룹에 대

한 조사도 필요하다.

Acknowledgements: None

Funding: None

Conflict of interest: None

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 [cited 2016 Apr 5]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Mazurek M, 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;59:1-25.
3. Zachary Taylor, Charles M. Nolan, Henry M. Blumberg. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Disease Society of America. MMWR Recomm Rep. 2005;54:1-81.
4. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. Tuberc Respir Dis. 2008;65:79-90.
5. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Thorax. 2000;55:887-901.
6. Kim SJ, Bai GH, Lee H, Kim HJ, Lew WJ, Park YK, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis among high school students in Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5:824-830.
7. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. AJR Am J Roentgenol. 1986;146:497-506.
8. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10:1192-1204.
9. American academy of pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. 2009. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Disease. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p680-701.
10. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax. 1998;53:536-548.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians; 2006. p105-116.
12. Shim TS. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. Korean J Med. 2012;82(3):284-290.
13. Sokal JE. Editorial: Measurement of delayed skin test responses. N Engl J Med. 1975;293:501-502.
14. Mazurek GH, LoBue PA, Oaley 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;286:1740-1747.
15. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen 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;361:1168-1173.
 16. Brock I, Weldingh K, Lillebeak T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in contact. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:65-69.
 17. 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.
 18. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3:847-850.
 19. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ. 1982;60:555-564.
 20. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:603-662.