

일개 병원 내 의료종사자에서의 결핵 접촉자 조사

김태희¹ · 장윤숙² · 정선주² · 김연재³ · 배현주⁴ · 오성희¹

한양대학교병원 소아청소년과¹, 감염관리실², 내과⁴, 국립중앙의료원 내과³

A Tuberculosis Contact Investigation on Health Care Workers in One Hospital

Tae Hee Kim¹, Yoon Suk Jang², Sun Ju Jung², Yeon Jae Kim³, Hyun Joo Pai⁴, Sung Hee Oh¹

Department of ¹Pediatrics and ²Infection Control and ⁴Internal Medicine, Hanyang University Hospital, Seoul, ³Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: This study aimed to describe the results of a contact investigation on health care workers after exposure to a house officer with smear-positive pulmonary tuberculosis (TB).

Methods: Eighty nine out of 101 subjects who had close contact with the index patient agreed to be enrolled in the investigation. The first contact investigation was conducted approximately 30 days after the index patient's onset of symptoms, followed by the second investigation after 10 weeks. In both, clinical manifestations were studied, and chest X-ray and tuberculin skin test (TST)/QuantIFERON-TB Gold (QFT-G) in dual screening strategy were conducted.

Results: The first TST resulted in positive in 34 subjects (38.2%). QFT-G was conducted on 16 subjects who tested positive in the first TST and aged under 36. Six of them (37.5%) were positive. The second TST was conducted on 41 subjects with negative results in the first TST. Seventeen (41.5%) were positive and among them, three (17.6%) showed positive QFT-G. None of the subjects were diagnosed with active TB. The probability of TB infection through contact with the index patient was 7.3% (3/41) in dual screening strategy while it was 41.5% (17/41) in TST strategy.

Conclusions: This first hospital-setting contact investigation for tuberculosis in Korea revealed that latent tuberculosis infection (LTBI) rates vary depending on different diagnostic strategies. This indicates the need for systematic guidelines for diagnosing LTBI in health care workers who have professional exposure to TB.

Key Words: Latent tuberculosis infection, Health care worker, Tuberculin skin test, Interferon-gamma release assay

서론

세계 보건기구(WHO)에서 발표한 2014년 세계 결핵 보

접수: 2015년 9월 24일

수정: 2015년 11월 2일

승인: 2015년 11월 3일

책임저자: 오성희

한양대학교의료원 소아청소년과

Tel: 02)2290-8380, Fax: 02)2297-2380

E-mail: sungheeo@hanyang.ac.kr

고에 의하면 우리 나라의 2013년도 결핵 발생은 10만 명 중 97명으로 되어있으며 이는 경제협력개발기구(OECD) 국가들 중 1위에 해당한다¹⁾. 그 중에서도 특히 연령별 분포에서 청소년과 청년층에서의 결핵 발생률이 다른 선진국들에 비해 현저하게 높아 사회 경제적 측면에서 우려가 되고 있다²⁾. 결핵은 *Mycobacterium tuberculosis*가 원인으로 주로 호흡기를 통해 전파되며, 결핵에 감수성이 있는 사람이 결핵균에 노출되면 약 30%가 결핵균에 감염되고, 면역 방어체계에 따라 결핵균 감염자의 90%가 체내에 결핵균이 존재하지만 결핵이 발병하지 않는 잠복결핵감염 상태로 남게 되며, 나머지 10%에서만 결핵으로 발병하

게 되는데, 50%는 2년 이내에, 나머지 50%는 평생을 두고 살아가는 동안에 발병하게 된다³⁾. 전 세계 인구의 1/3이 잠복결핵감염자로 추정되고⁴⁾ 있는 것을 고려할 때, 잠복결핵감염을 관리하는 것은 결핵 퇴치에 있어 매우 중요한 요소라 할 수 있으며 우리나라에서도 1995년부터 잠복결핵감염의 치료가 국가결핵관리사업에 추가되었다⁵⁾.

결핵관리의 전략은 크게 감염 예방과 발병 예방 두 가지로 나눌 수 있는데, 감염 예방 전략은 감염성 환자의 조기 진단 및 적절한 치료를 통해 감염자의 발생을 방지하는 것으로 전염 차단이 주 목적이다. 발병 예방 전략은 이미 결핵균에 감염된 사람에서 결핵이 발병되는 것을 차단하는 것을 주 목적으로 하는 것으로, 잠복결핵감염자를 찾아내어 치료를 함으로써 결핵 환자로 이환되는 것을 막는 것이 이에 해당된다⁵⁾. BCG (Bacille Calmette-Guérin) 접종 또한 어린 소아에서 결핵성 수막염 및 속립 결핵으로 진행되는 위험률을 감소시키기 위한 것으로 발병 예방 전략의 한 방법에 속한다고 볼 수 있다.

병원 내에서 결핵 환자가 발생한 경우 결핵의 원내 전파의 위험성은 여러 보고에서 확인된 바 있으며^{6,7)}, 따라서 접촉자 조사를 실시하여 접촉자 중 결핵 환자를 조기에 찾아내어 치료함으로써 더 이상의 원내 결핵 전파를 방지하고 접촉자 중에 잠복결핵감염자를 조기에 발견 치료하여 발병을 차단할 수 있어야 한다. 본 연구에서는 대학병원에 근무하던 중 활동성 폐결핵이 발병한 의료인이 발생하여 의료종사자들에게 접촉자 조사를 실시하였고 이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

33세 소아청소년과 전공의가 약 3주 전부터 있었던 기침과 2일 전부터 있었던 39℃ 이상의 발열을 주소로 검진을 받은 결과 단순흉부촬영에서 공동이 동반된 활동성 결핵으로 판독되어 객담에서 결핵균 도말검사, PCR (polymerase chain reaction) 및 배양검사를 시행한 후 항결핵제 치료를 시작하였다. 결핵균 객담 도말검사와 PCR 검사가 양성이었다고, 결핵균 배양검사 결과는 추후에 양성으로 확인되었다.

상기 지표환자가 확인된 후 병원 운영 세척 및 지침 내 결핵 접촉자 관리 세척에 근거하여 감염관리실에 의해 접촉자 조사가 실시되었다. 결핵으로 진단된 환자가 과거 어

느 시점부터 감염성이 있어 결핵을 전파할 수 있었는지를 정확히 알 수 있는 방법이 없으므로, 접촉자 조사 대상자 선정은 환자가 기침 등 결핵 증상을 가지고 있고, 객담도 말 양성이며, 공동 형성 단순흉부촬영상을 가지고 있는 경우에 증상 개시 3개월 전부터 전염성이 있다는 결핵 전문가들의 견해⁸⁾를 토대로 하여, 지표환자가 결핵 증상이 시작되기 3개월 전부터 접촉한 의료종사자들을 대상으로 선정하였다. 접촉자 선정은 밀접 접촉자 기준으로 하루 8시간 이상, 1주일에 5일 이상 접촉한 사람으로 하였으며, 환자들은 접촉자 선정기준에 적합하지 않아 제외되었고, 접촉자 기준에 합당한 의료종사자들을 선정하여 접촉자 조사를 시행하였다⁹⁾. 밀접 접촉자는 총 101명(간호사, 조무사, 전공의, 환경미화담당자, 교수)이었는데, 이전에 폐결핵에 이환되어 항결핵제로 치료 후 완치판정을 받았던 2명과 조사 참여를 원하지 않았던 10명을 제외한 89명이 접촉자 조사에 참여하였다. 본 연구진은 지표환자로부터 접촉자들에게 결핵이 얼마나 전파되었는지를 파악하기 위해 임상시험심사위원회의 심사를 통과한 후 접촉자 조사 대상자의 의무기록을 확보하여 그 자료를 분석 및 평가하였다.

2. 접촉자 조사

결핵감염을 판정하는 방법으로, BCG 접종 및 비결핵 마이코박테리움 감염으로 인한 결핵 피부반응검사(Tuberculin skin test [TST])의 위양성 가능성을 감안하여, TST/IGRA (Interferon-gamma release assay) 2단계 검사법을 사용하였고^{10,11)}, 접촉자들의 나이, 성별, 근무형태, 결핵 이환력, BCG 접종력, 결핵반응 검사력에 대한 정보를 확보하였다.

1차 접촉자 조사는 지표환자의 증상발현 후 30±2.5일(중앙값 31.5일), 진단 시기 후 9±2.5일(중앙값 10.5일)에 시행되었으며 기침, 발열, 인후통, 체중감소와 같은 임상증상을 확인하고 단순흉부촬영 및 TST를 실시하였다. TST 검사는 PPD (Purified protein derivatives) RT 23 (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) 2 TU (Tuberculin Unit) 0.1 mL를 전박에 피내주사하고 48-72시간 후 경결의 크기를 판독하여 10 mm 이상을 양성으로 판정하였다. TST 양성자에게 IGRA로서 QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) (Cellestis limited, Carnegie Victoria, Australia)를 지표환자 증상발현 후 47.5±3.8일(중앙값 48일)에, TST 판독일로부터 14.8±5.6일(중앙값 17일) 후에 시행하였다. 1차 접촉자 조사시 접촉자 검진 대상자인

경우 35세를 초과할 때는 치료이득보다 치료약제로 인한 간독성이 더 클 수 있어 35세 이하에 대해 잠복결핵 치료를 시행할 것을 권고하고 있는 우리나라의 국가결핵지침에 따라 35세 초과 TST 양성 접촉자들에게는 QFT-G를 시행하지 않았다¹²⁾.

2차 접촉자 조사는 1차 TST가 음성이었던 접촉자들에서 임상증상을 확인하고 1차 TST 시행일로부터 10주(72.4±2.1일) 후에 2차 TST와 단순흉부촬영을 시행하였으며 2차 TST 결과가 양성으로 전환된 접촉자들에게는 나이와 상관없이 TST 판독일로부터 6.4±1.6일(중앙값 7일)에 QFT-G를 시행하였다. TST 양전은 1차 검사에서 음성이었다가 2차 검사에서 양성으로 바뀐 경우와 그 경결의 크기가 6 mm 이상 증가한 경우로 정의하였다. 1차 TST 결과가 양성이었던 접촉자들은 2차 접촉자 조사에서 임상증상을 확인하고 단순흉부촬영만 시행하였다.

3. 결핵 치료 대상자 선정

잠복결핵 치료에 해당하는 치료를 누구에게 제공할 것인가에 대한 결론은 본원 감염관리실팀 주관 하에 검토하여 이루어졌다.

결과

1. 결핵환자 접촉자들의 특성

접촉자 조사에 선정되어 접촉자 조사에 응한 89명의 평균 연령은 34.2세(중앙값 31세, 범위: 20-67세)였으며 남녀는 각각 21명(23.6%), 68명(76.4%)이었다. 접촉자 중간호인력이 61명(68.5%)으로 가장 많았으며 전공의 14명(15.7%), 인턴 11명(12.4%), 환경미화담당자 3명(3.4%)이었다. 과거에 TST 검사를 받아 본 적이 있는 사람은 7명이었으며 모두 음성이었다. 전체 89명 중 1명을 제외한 88명이 과거에 BCG 접종을 받았다.

2. 접촉자 조사

1차 접촉자 조사에서 89명 중 기침, 발열, 인후통, 체중감소 등의 임상 증상이 있었던 환자는 15명이었으며 증상 지속 기간이 3일 이내로 결핵을 시사할 만한 경우는 없었고, 이들 모두 단순흉부촬영검사는 정상이었다. 1차 TST의 양성률은 38.2% (34/89)로, 간호사 36.1% (22/61),

전공의 64.3% (9/14), 인턴 18.2% (2/11), 환경미화원 33.3% (1/3)으로 전공의에서 가장 높았다. 과거에 TST 검사를 받아 본 적이 있는 7명은 모두 TST 음성이었다. 1차 TST가 양성인 접촉자 중 35세가 넘는 접촉자는 18명이었고, 이들에 대해서는 잠복결핵 치료 대상에 속하지 않으므로 QFT-G를 시행하지 않았으며, 잠복결핵 치료가 적용되는 35세 이하의 1차 TST 양성 접촉자에 대해서 QFT-G를 시행하였으며 37.5% (6/16)의 양성율을 보였다.

2차 접촉자 조사에서 2차 TST는 1차 TST에 음성을 보인 55명 중 사직, 휴직, 조사 참여 거부를 이유로 41명에서 1차 TST 시행 10주 후에 시행하였는데, 2차 TST에 양전을 보인 경우는 41.5% (17/41)였으며 이 사람들에서 시행한 QFT-G 검사는 17.6% (3/17)가 양성이었다. 과거에 TST 검사를 받아 본 적이 있는 7명은 2차 조사에서도 모두 TST 음성을 보였다. 2차 단순흉부촬영은 총 73명(1차 TST에 음성을 보인 55명 중 41명과, 1차 TST에 양성을 보인 34명 중 임산부와 이직자를 제외한 32명)에서 시행하였고 모두 정상 소견을 보였다(Fig. 1).

3. 결핵 전파율 해석 및 대책

접촉자 조사에서 활동성 결핵은 발생하지 않았다. 2단계 검사법으로 시행된 본 접촉자 조사에서, TST 양성자에서의 QFT-G 양성률로 본 두 검사간 일치도는 1차 및 2차 접촉자 조사에서 각각 37.5%, 17.6%로 매우 낮았다. TST 양전과 QFT-G 양성을 함께 보인 경우를 지표환자 노출로 야기된 결핵감염으로 본 결핵감염전파율은 7.3% (3/41)이었고 TST 양전으로만 본 결핵감염전파율은 41.5% (17/41)이었다.

결핵 치료는 2차 접촉자 조사에서 TST 양전과 QFT-G 양성을 함께 보인 접촉자 3명과, 지표환자에게서 전파되었을 확률은 적지만 과거에 다른 전파 경로로 결핵에 감염되었을 수 있는 1차 접촉자 조사에서의 TST 양성/QFT-G 양성자 6명에게 시행하였고, 접촉자 조사에 참여하였던 대상자들은 주기적인 관찰을 실시할 것을 권장하였다. 치료를 받았던 대상자의 분포는 간호사 61명 중 4명(6.6%), 전공의 14명 중 4명(28.6%), 인턴 11명 중 1명(9%)이었다.

고찰

결핵은 전세계적으로 약 20억 명 이상의 인구가 감염된

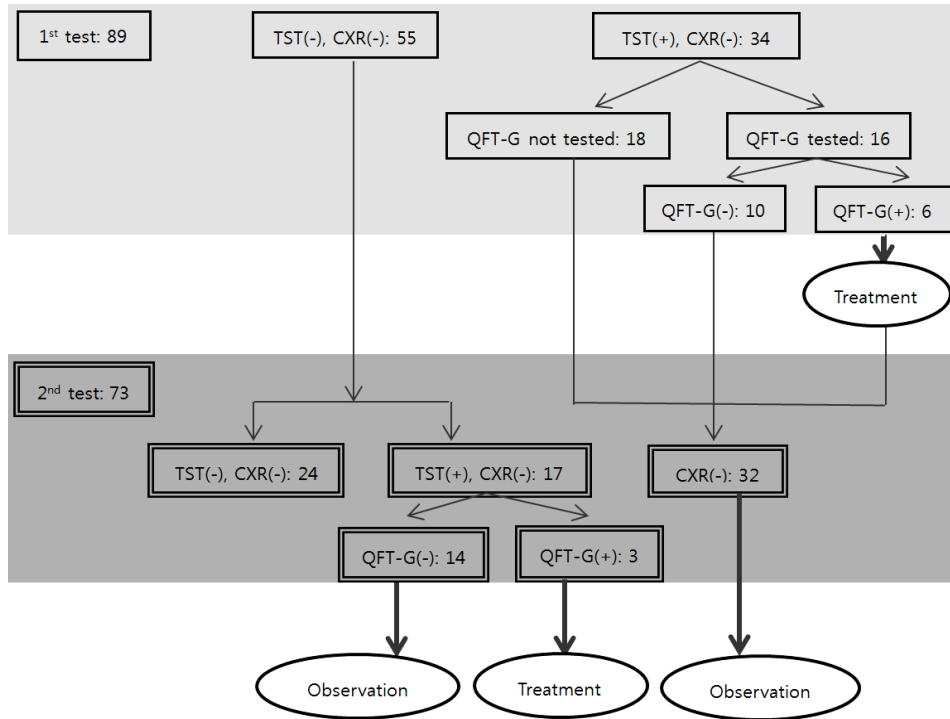


Fig. 1. Flow chart of contact investigation. Abbreviations: TST, Tuberculin skin test; CXR, Chest x-ray; QFT-G, QuantiFERON-TB gold.

질병으로 특히 빈곤과 후천성면역결핍증, 결핵약제 내성균 등에 의해 지속적으로 그 감염 위험이 도사리고 있다^{13,14}. 결핵감염 중 약 95% 이상의 사례가 개발도상국에서 나타나고 있으나 우리나라는 경제발전이 힘입어 선진국 대열에 진입한 후에도 아직 높은 결핵감염률을 보이고 있다¹. 특히 의료인은 직업적 특성상 결핵감염환자와의 접촉으로 인한 결핵에 이환될 위험에 노출되어 있을 뿐만 아니라 주변인이나 환자에게 결핵감염을 쉽게 전파시킬 수 있다^{15,16}.

LTBI (Latent tuberculosis infection, 잠복결핵감염)을 진단 치료하여 활동성 결핵 발생 위험률을 줄이는 것이 결핵 관리를 잘 하기 위해 매우 중요한데, LTBI 진단의 'gold standard'는 아직까지 없다. 결핵감염검사법으로는 현재 TST와 IGRA가 있으며, 결핵균 노출에 대한 간접적인 표식자 및 결핵균에 대한 세포면역반응을 나타내는 것으로 두 가지 방법 모두 완벽한 검사 방법이 아니고, LTBI와 활동성 결핵을 구분하지 못하며, 재감염과 재활성화를 구분하지 못하고, 결핵감염의 단계별 구별을 해주지 못한다¹⁷.

TST는 얼마 전까지는 유일한 결핵감염검사법으로, 비용이 저렴하여 전 세계적으로 사용되어 왔기에 그 동안 축적된 연구자료가 많은 장점이 있지만, 의료기관을 두 차례 방문해야 하고, 숙련된 검사자가 아닌 경우 검사자 간의

오차가 크며, 면역 결핍자 및 중증 결핵 환자에서의 위양성 및 BCG 접종과 비결핵항산균감염에 의한 위양성의 가능성이 있고, booster 효과가 있으며, 대부분의 TST 양성자들에서 활동성 결핵이 나타나지 않아 한 명의 활동성 결핵환자를 예방하기 위해 많은 TST 양성자들을 치료해야 하는 단점들이 지적되어 왔다¹⁸⁻²¹.

IGRA는 결핵균 특이항원 ESAT-6, CFP-10에 대한 세포면역반응을 측정하는 검사법으로 특이항원이 BCG 균주인 *Mycobacterium bovis*나 비결핵 mycobacterium과 교차반응을 일으키지 않기 때문에 TST에서 문제가 되는 위양성 반응이 나타나지 않을 것을 기대하였으나, 실제 TST와 IGRA 사이의 예민도, 특이도, 일치도에 대한 결과는 연구된 지역 및 국가에서의 결핵 발생률에 따라 상이하게 보고되고 있다^{22,23}.

2005년부터 결핵 빈도가 낮은 북미 지역에 위치한 병원들에서 직원들의 결핵 선별 검사로 IGRA를 연속적으로 시행하기 시작하였는데, IGRA를 음성과 양성으로 표시하는 대신 양전(conversion)과 역전(reversion)이라고 표시하기 시작하였으며, LTBI 치료를 하지 않았음에도 높은 변환율과 역전율이 나타나고 있고, TST를 같이 사용한 연구에서 TST 양전은 IGRA에 비해 낮았으며, 또한 IGRA 역전은 검사수치가 양성 판정 경계선에 위치했을 때 흔했다²⁴.

한 개인에서 IGRA 수치의 변화는 여러 형태를 띠는데 장기적인 자료가 존재하지 않고 어떤 그룹에서 치료를 권해야 할 지 분명하지 않다. 따라서 IGRA가 새로운 결핵감염을 확인하는데 TST보다 더 좋다고 할 수 있는 자료는 아직 없다. 그러므로 의료종사자들에게 IGRA를 시행하는 경우 검사법의 표준화가 필요하고, 앞으로 더 많은 연구자료가 요구되고 있다. 또한 이러한 높은 IGRA 변환율은 그 지역에서의 낮은 결핵 빈도와 상응하지 않으므로 IGRA에 의한 위양성 변환을 제거하기 위해 더 엄격한 절단값 사용을 시도하거나 재검사를 시도하고 있으며 일부는 연속적인 TST 방법으로 회귀하고 있다²⁵⁾.

특이도가 높을 것으로 파악되어 기대를 모았으나 풀어야 할 숙제를 안고 있는 IGRA와 오랫동안 사용되어 왔으나 위양성이 높은 TST를 결핵접촉자 관리에 어떻게 적용할 지에 대해 국가별 지침은 다양하다. 결핵 발생률이 높지 않은 지역에서는 TST를 대신하거나 보조하는 방법으로 IGRA를 사용하기 시작하고 있는데, 미국은 TST를 사용할 어느 상황에서도 IGRA 검사로 대체하는 single screening strategy을 채택 사용하고 있으며²⁶⁾, 영국은 TST를 먼저 시행하고 양성자에 한해 IGRA를 시행하여 양성일 때 실제 결핵감염으로 판정하는 dual screening strategy을 권고하고 있다²⁷⁾. 이와 같은 TST/IGRA 2단계 검사는 BCG 접종에 의해 TST에서 위양성일 가능성이 증가하므로 이를 확인하기 위해 특이도가 높은 IGRA를 추가로 시행하는 방법이다. 또한 TST가 양성임을 확인한 후 IGRA를 시행하는 경우에 TST에 사용한 PPD가 IGRA 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 가능하면 TST를 판독하는 날에 바로 IGRA를 시행하는 것이 이상적이다²⁸⁾. TST 경결의 크기가 15 mm 이상인 경우에는 결핵균 감염일 가능성이 높으므로 IGRA 추가 시행이 불필요할 수 있으나 이에 대한 근거가 불충분하다. 또한 결핵감염의 진행과 관련하여 IGRA 검사는 TST 검사에 비해 결핵으로 진행할 가능성에 대해 상대적으로 높은 예측도를 가지고 있고^{29,30)}, 비용과 이익을 고려한 몇몇 연구에서 TST 검사에 이어 IGRA 검사를 하는 것이 가장 효율적인 방법이라고 밝히고 있다^{10,11)}.

국내에서 LTBI 치료가 국가 결핵관리사업에 추가된 것은 1995년부터이며, 2008년도 결핵관리지침에서는 활동성 결핵환자의 접촉자에 대하여 단순흉부촬영검사와 TST 검사를 권고하였으나, 2009년 이후부터는 새로이 IGRA 사용에 대하여 언급되기 시작하였고 접촉자 조사 대상을 확대해 나아가고 있다. 접촉자 조사에 대한 질병관리본부 권장 사항을 보면, 접촉자에게 결핵감염검사(TST 및 IGRA)를 실시하는데 두 검사법 모두 활동성 결핵과 LTBI를 구

분하지 못하므로 결핵감염검사가 양성으로 판정되면 병력 청취, 단순흉부방사선 검사 및 세균학적 검사를 비롯한 추가검사로 활동성 결핵과 LTBI를 구별하도록 하고 있다. 정상 면역인이 활동성 결핵환자에게 노출되었을 때 사용하는 결핵감염검사법은 TST 단독 사용이나 IGRA 단독 사용, 혹은 TST/IGRA 2단계 검사 중 한가지를 사용하도록 추천하고 있다. 즉, 결핵 검진에서 증상이 없고 단순흉부촬영상이 정상이면 TST를 단독 실시하는 경우에는 10 mm 이상이면 LTBI로 간주하고, 10 mm 미만이면 LTBI가 아닌 것으로 판정하여 추후 관찰하고, IGRA를 단독으로 실시하는 경우에는 양성이면 LTBI로 간주하고 음성이면 LTBI가 아닌 것으로 판정하여 추후 관찰하며, TST/IGRA 2단계 검사법은 TST가 10 mm 이상인 경우에 사용하는 것으로 IGRA가 양성이면 LTBI로 간주하고, IGRA 검사가 음성이면 LTBI가 아닌 것으로 판정하여 추후 관찰할 것을 권장하고 있다¹²⁾.

병원 내에서 발생한 결핵의 의료종사자에게로의 전파에 대한 국내 연구는 보고된 자료가 없으며, 전공의에서 활동성 결핵이 진단되면서 시작된 본 접촉자 조사에서는 질병관리본부에서 접촉자 조사에서 권장하는 세가지 방법 중 TST/IGRA 2단계 검사법을 적용하였으며, TST 판독일에 IGRA가 시행되지는 않았다. 본 연구에서 TST 음성이 결핵균에 감염된 지 오랜 기간이 경과되어 나타나는 위음성인지를 확인하기 위해 1-4주 후에 2단계 TST 검사³¹⁾를 시행하지 못하였다.

1차 접촉자 조사 결과로는 결핵감염전파율을 도출할 수 없었는데, TST나 또는 TST와 QFT-G가 모두 양성으로 확인된 경우, 지표환자에 노출되어 결핵 전파가 이루어졌을 가능성도 있었으나 오히려 노출 이전에 다른 경로를 통하여 결핵에 감염되었을 가능성을 배제할 수 없었기 때문이며 그 배경은 다음과 같다. 결핵 환자에 노출된 후 TST 양성 반응이 나타나기에 필요한, 즉 노출 후 결핵균 항원에 대한 지연과민반응이 나타내는데 필요한 기간은 2-8주인데 1차 TST 조사는 지표환자 증상발현 후 4.3주 경에 시행되었고, 결핵 환자에 노출된 후 IGRA가 양성 반응을 보이는 기간은 노출된 후 빠르면 4-7주 후, 늦게는 14-22주로 보고되고³²⁾ 있는데, 본 조사에서는 지표환자 증상 발현 후 6.7주 경에 시행되었다.

지표환자에게 노출되어 발생한 결핵감염전파율은 1차 TST 음성자에게 10주 후에 실시한 2차 접촉자 조사 결과에서 유추할 수 있었는데, 2차 조사에서 TST 양전이나 QFT-G 양성은 지표환자와의 접촉과 연관성이 있다고 여겼으며, TST 양전과 QFT-G 양성을 함께 보인 경우를 결

핵감염으로 본 결핵감염전파율은 7.3% (3/41)이었으며, TST 양전 단독을 결핵감염으로 본 결핵감염전파율은 41.5% (17/41)이었다. 어느 쪽이 확실한 LTBI 발생률이었는지 단언할 수는 없으며 또한 TST 양전만을 결핵감염으로 본 결핵감염전파율의 경우 TST 음성 중 위음성이 10주 후 2차 TST 검사에서 양전된 것으로 잘못 판단되었을 가능성이 있는 점을 고려하면, 실제로는 41.5% (17/41) 보다 다소 낮았으리라 보인다.

결핵 유병률이 높지 않은 스위스의 한 병원에서 활동성 결핵으로 진단된 한 명의 의료종사자로 시발된 접촉자 조사를 보면, 노출된 접촉자 중 병원 입사 전 TST가 음성이었거나 몰랐던 접촉자들에게 TST와 T-SPOT.TB를 동시에 사용하였는데, TST 양전율은 14%, T-SPOT.TB 양전율은 12%였다³³⁾. 이러한 자료를 본 조사와 비교할 때 본 조사에서는 QFT-G 검사는 TST 양성자에서만 실시되었기에 직접 비교할 수는 없으나 TST 양전율은 본 연구에서 더 높았는데, 이는 상대적으로 결핵 발생 빈도가 높은 국내 상황에서 1차 TST 양성자 위음성으로³¹⁾ 나타났던 경우를 확인하지 않았기에, 실제 TST 양전율의 차이는 다소 낮았을 것이다.

집단 내 결핵전파율을 조사한 연구에서 결핵감염률은 지표환자와의 밀접접촉과 연관이 있다고 보고하였는데³⁴⁾, 본 연구에서는 각 집단의 밀접접촉도를 객관적으로 확인하지는 못하였으나 인턴, 간호사, 환경미화담당자에 비해 지표환자와 같은 집단에 속한 전공의들에서 가장 높은 TST 양성률과 QFT-G 양성률을 보였고 이는 아마도 상대적으로 전공의들이 지표환자와 접촉한 시간이 가장 많았기 때문이라 짐작된다.

전공의에서 활동성 결핵이 진단되면서 2단계 검사법으로 진행된 본 조사에서 TST 양성자에서 QFT-G 양성률은 1차 및 2차 접촉자 조사에서 각각 37.5% (6/16), 17.6% (3/17)으로 두 검사간에 일치도가 매우 낮았고 이는 보고된 자료³⁵⁻³⁷⁾와 같은 맥락을 유지하고 있어 LTBI 진단에 더 좋은 해법이 필요하다는 것을 보여주고 있다.

본 접촉자 조사를 수행하면서, 병원 감염관리에 준하여, LTBI를 치료할 대상자에 2단계 검사법을 적용하여 TST 양성/양전과 함께 QFT-G 양성을 함께 보인 경우를 선정하였으며, 또한 지표환자에게서 전파되었을 확률은 크지 않지만 과거에 다른 전과 경로로 결핵에 감염되었을 수 있는, 1차 접촉자 조사에서 TST 양전/양성과 QFT-G 양성을 보인 접촉자들도 포함하였다.

정확한 LTBI 진단법이 존재하지 않는 현실에서, 정상 면역인에서의 LTBI 진단에 TST/IGRA 2단계 검사와 IGRA

단독 검사 외에 TST가 기본 검사로 여겨지는 점을 고려할 때, 2차 TST에서 양전을 보인 접촉자 중, 1차 TST 위음성자를 확인하지 못한 경우를 제외하고, QFT-G가 음성이어서 치료대상군에서 제외되었던 접촉자들이 있음을 인지하여야 하며, 1차 TST 양성자 중 QFT-G가 음성이어서 치료대상군에서 제외되었던 접촉자들도 지표환자 노출과 연관성은 없지만 LTBI에 이환 되어 있을 수 있는 가능성을 간과해서는 안될 것이다.

2단계 검사법으로 진행된 본 연구에서의 한계점은 1차 조사에서 TST 음성이 위음성이었는지를 확인하지 못하였고, QFT-G를 TST 판독일에 시행하지 못한 것이었는데, 이러한 점을 보완하더라도 TST와 QFT-G 간의 불일치성과 TST 단독으로 결정되는 잠복결핵감염률과 TST/IGRA 2단계 검사로 결정되는 잠복결핵감염률간의 차이는 해결되지 않을 것으로 여겨진다. 결핵 발생률이 아직도 높은 국내에서 결핵 환자에 집단적으로 노출되어 대단위 접촉자 조사가 시행되어야 하는 상황은 쉽게 없어질 것 같지 않으며, TST와 IGRA의 결핵감염검사로서의 문제점까지 상존하는 현실에서, 현재 권장되고 있는 TST 단독, TST/IGRA 2단계 검사 및 IGRA 단독의 세가지 방법을 선별적으로 사용할 수 있는 자세한 가이드라인 등이 제시되어야 할 필요가 있다고 여겨진다.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.
2. Yang SH, Chu MA, Park HJ, Lee KH, Kim JK, Choi EJ, et al. Clinical characteristics of tuberculosis in school-age children and adolescents at a single institution. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:239-47.
3. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980;20:1-63.
4. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Ravigliione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282:677-86.
5. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2008;65:79-90.
6. Chen TC, Lu PL, Yang CJ, Lin WR, Lin CY, Jou R, et al. Management of a nosocomial outbreak of *Mycobacterium*

- tuberculosis* Beijing/W genotype in Taiwan: an emphasis on case tracing with high-resolution computed tomography. *Jpn J Infect Dis* 2010;63:199-203.
7. Jonsson J, Kan B, Berggren I, Bruchfeld J. Extensive nosocomial transmission of tuberculosis in a low-incidence country. *J Hosp Infect* 2013;83:321-6.
 8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-17):1-141.
 9. Korea Centers for Disease Control and Prevention. National guidelines for control and prevention of tuberculosis. Osong: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2013.
 10. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:16-26.
 11. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:45-50.
 12. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 2nd ed. Seoul and Cheongwon: Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
 13. Horsburgh CR Jr. Tuberculosis. *Eur Respir Rev* 2014;23:36-9.
 14. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research, Chennai, India. Risk of tuberculosis among contacts of isoniazid-resistant and isoniazid-susceptible cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:782-8.
 15. Jo KW, Woo JH, Hong Y, Choi CM, Oh YM, Lee SD, et al. Incidence of tuberculosis among health care workers at a private university hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:436-40.
 16. Riva MA, Ploia PR, Rocca S, Cesana G. "Phthisiophobia": the difficult recognition of transmission of tuberculosis to health care workers. *Med Lav* 2013;104:359-67.
 17. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:3-20.
 18. Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12: 1352-64.
 19. 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; 10:1192-204.
 20. Bugiani M, Borraccino A, Migliore E, Carosso A, Piccioni P, Cavallero M, et al. Tuberculin reactivity in adult BCG-vaccinated subjects: a cross-sectional study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:320-6.
 21. Mauch H, Brehmer W. Mycobacterial antibodies after tuberculin testing, BCG-vaccination, BCG-immunotherapy and against cross-reacting antigens in a solid-phase radioimmunoassay. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1982;251:380-8.
 22. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax* 2012;67:62-70.
 23. Ringshausen FC, Schablon A, Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. *J Occup Med Toxicol* 2012;7:6.
 24. Fong KS, Tomford JW, Teixeira L, Fraser TG, van Duin D, Yen-Lieberman B, et al. Challenges of interferon-gamma release assay conversions in serial testing of health-care workers in a TB control program. *Chest* 2012;142:55-62.
 25. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:77-87.
 26. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-25.
 27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians of London, 2011.
 28. Van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis

- and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. PLoS One 2009;4:e8517.
29. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37: 88-99.
 30. Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BF, Meijer-Veldman W, et al. Role of the QuantiFERON (R)-TB Gold In-Tube assay in screening new immigrants for tuberculosis infection. Eur Respir J 2012;40:1443-9.
 31. Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. Ann Intern Med 1994;120:190-8.
 32. Lee SW, Oh DK, Lee SH, Kang HY, Lee CT, Yim JJ. Time interval to conversion of interferon-gamma release assay after exposure to tuberculosis. Eur Respir J 2011;37:1447-52.
 33. Balmelli C, Zysset F, Pagnamenta A, Franciola P, Lazor-Blanchet C, Zanetti G, et al. Contact tracing investigation after professional exposure to tuberculosis in a Swiss hospital using both tuberculin skin test and IGRA. Swiss Med Wkly 2014;144:w13988.
 34. Li CY, Chen HC, Cheng HY, Chian CF, Chang FY, Chen HI, et al. Role of QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay for active and latent tuberculosis infection in investigation of tuberculosis outbreak in a university. J Microbiol Immunol Infect 2015;48:263-8.
 35. O'Neal S, Hedberg K, Markum A, Schafer S. Discordant tuberculin skin and interferon-gamma tests during contact investigations: a dilemma for tuberculosis controllers. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:662-4.
 36. Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection--analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. PLoS One 2008;3:e2665.
 37. Lee SS, Liu YC, Huang TS, Chen YS, Tsai HC, Wann SR, et al. Comparison of the interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. Scand J Infect Dis 2008;40:373-80.

요약

목적: 대학병원에 근무하던 중 활동성 폐결핵으로 진단된 전공의에게 노출된 의료종사자들에 대하여 실시한 접촉자 조사의 결과를 보고한다.

방법: 활동성 폐결핵 환자와 밀접한 접촉을 한 사람(접촉자) 101명 중 89명이 접촉자 조사에 응하여 조사를 받았다. 1차 접촉자 조사는 지표환자의 증상 개시 후 30일경에, 2차 조사는 1차 조사 10주 후에 기침, 발열, 인후통, 체중 감소와 같은 임상증상 확인 및 단순흉부촬영과 함께 결핵반응검사(Tuberculin skin test, TST)/QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) 2단계 검사법을 시행하였다.

결과: 1차 TST 양성자는 34명(38.2%)이었고, TST 양성자 중 35세 이하 접촉자에서 시행한 QFT-G 양성률은 37.5% (6/16)이었다. 1차 TST 음성 대상자 41명에게서 시행한 2차 TST에서 17명(41.5%)이 양전을 보였고 그들 중 시행한 QFT-G 검사에서 3명(17.6%)이 양성이었다. 활동성 결핵으로 진단된 접촉자는 없었으며 지표환자에 노출되어 발생한 결핵 전파율은 2단계 검사법으로는 7.3% (3/41)였고, TST 진단법으로는 41.5% (17/41)였다.

결론: 국내에서 처음 보고되는 병원 내 결핵 접촉자 조사 연구로서 LTBI 발생률이 그 진단 기법에 따라 달랐으며 따라서 앞으로 발생할 수 있는 의료종사자들에 대한 병원 내 결핵 접촉자 조사를 위해 조직적이고 실용적인 가이드라인이 필요할 것이다.