

결핵 환자 가족접촉자 검진 사업 결과 분석

질병관리본부 질병예방센터 결핵조사과 박용준, 김영만, 심지애, 한선미, 박신영, 김지은, 박영준*
 중앙대학교 호흡기내과 최재철
 중앙대학교 약학대학 정선영

*교신저자 : pahmun@korea.kr, 043-719-7280

초 록

본 연구는 결핵환자 가족접촉자에 대한 잠복결핵감염 조사 자료를 결핵신고 자료 및 국민건강보험공단(이하 공단) 자료와 연계한 분석의 타당성 및 효용성을 확인하고, 가족접촉자의 역학적 특성 및 치료 여부에 따른 결핵 예방 효과를 분석하였다. 가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료에 따른 결핵 발생의 위험도를 확인하며, 연계·분석한 데이터베이스의 관리방안과 정책적 활용에 대한 근거를 마련하고자 수행되었다.

가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료에 따른 결핵 발생의 위험도를 분석한 결과, 잠복결핵감염 검사를 실시하지 않은 군을 기준으로 할 때, 가족접촉자 검진을 받지 않은 경우(1.93배)와 잠복결핵감염 양성이지만 치료받지 않은 경우(2.11배), 또는 잠복결핵감염 치료를 중단한 경우(1.48배) 결핵 발생 위험도가 증가하고, 잠복결핵감염 치료를 완료한 경우에는 잠복결핵감염 음성인 군들과 유사한 정도로 결핵 발생 상대위험도가 유의하게 감소함을 확인하였다. 또한 접촉자 검진을 미시행시 접촉자 검진을 통해 잠복결핵감염을 치료한 군에 비하여 6.11배 높은 결핵 발생을 확인하였다.

주요 검색어 : 잠복결핵감염, 가족접촉자 검진, 잠복결핵감염 치료

들어가는 말

결핵은 아직도 세계적으로 조절 되지 않는 호흡기 감염병으로 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 약 1,000만 명의 새로운 환자가 전 세계적으로 발생하고 있으며, 150만 명이 사망하는 것으로 추정하고 있다[1]. 우리나라의 「2019년 결핵환자 신고현황」에 따르면 23,821명의 결핵 신환자가 신고되었으며, 이는 10만 명당 46.4명 수준으로 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 36개 회원국 중 가장 높은 결핵 발생률을 보이고 있어 더욱 적극적인 결핵관리가 필요한 실정이다[2].

결핵의 발생률을 줄이기 위해서는 첫 번째로 전염력이 있는 활동성 폐결핵 환자를 조기 진단 및 격리하여 결핵이 전파되는 것을 막아야 한다[3]. 이러한 노력은 결핵 발생이 높은 개발도상국에서

주로 시행하는 정책으로 최근 베트남에서 가족 내 접촉자를 대상으로 활동성 결핵에 대한 검진을 시행하면 활동성 결핵 환자를 2배 이상 발견할 수 있음을 보고하였다[4]. 두 번째 정책은 활동성 결핵으로 진행할 가능성이 높은 잠복결핵감염자를 진단하여 치료함으로써 활동성 결핵으로의 진행을 막는 것이 필요하다. 이러한 정책은 결핵 발생이 낮은 선진국에서 시행하는 정책으로 활동성 폐결핵 환자의 접촉자에서 잠복결핵감염을 진단하여 치료 하면 결핵 발생을 60~90% 감소시킨다고 알려져 있다[5,6]. 우리나라에서 활동성 폐결핵 환자의 조기 진단이 결핵 예방의 중요한 정책이었으며, 1995년부터는 잠복결핵감염에 대한 치료가 국가 결핵관리사업에 추가되었다[3]. 또한 2011년 이후 활동성 폐결핵 환자와 접촉한 밀접 접촉자에 대한 잠복결핵감염 검진 및 치료 사업이 시행되었으며, 특히 2017년 이후에는 65세 이하의 정상 성인 가족 내 접촉자에 대한 잠복결핵감염 검사 및 치료를 확대 적용하여

결핵 발생을 줄이고자 추진하고 있다[7].

이번 글에서는 가족 내 접촉자에서 활동성 결핵 발생률을 살펴보고 잠복결핵감염 진단 및 치료의 효과를 분석하여, 가족접촉자 검진을 통한 잠복결핵감염 진단 및 치료의 효과를 살펴보고자 한다.

몸 말

1. 분석 방법

가. 연구대상

2015년 1월부터 2018년 12월까지 활동성 결핵의 가족 내 접촉자를 대상으로 후향적 코호트 분석을 하였다. 해당 기간 내 등록된 가족 접촉자 자료에서 접촉자 검진 대상자의 개인식별번호로 맞추어 국민건강보험공단 데이터베이스를 추출하였다. 질병관리본부에서 제공받은 총 대상자는 139,952명이었으며,

접촉자 검진 자료의 아이디가 없는 자(659명), 주민등록번호로 건강보험공단 자료와 일치되지 않는 자(365명), 2회 이상 중복 검진을 시행한 자(4,418명), 2015년 이전에 검진을 시행한 자(255명) 그리고 공단 성별 및 나이가 결측된 자(270명)를 제외한 138,335명을 대상으로 코호트를 구축하였다(그림 1). 구축된 코호트의 검진일로부터 결핵 발생일 또는 관찰 종료일까지의 평균 추적관찰 기간은 1.19년(표준편차 : 0.98년) 이었으며 중앙값은 0.9년(제1 사분위수 : 0.35년, 제3 사분위수 : 1.83년)이었다.

나. 용어 정의

지표환자(Index case, Index patient)는 집단에서 처음 발견된 결핵 환자로 결핵역학조사 시 기준이 되는 환자로 정의하였다. 가족접촉자(Household contact)는 지표환자가 결핵 치료를 시작하는 시점을 기준으로 3개월 이전부터 같은 주거 공간에서 생활한 가족 및 동거인 접촉자로 정의 하였다. 가족접촉자 중에 흉부 X선 사진, 가래검사, 투베르쿨린 피부반응 검사(Tuberculin skin test, TST), 인터페론감마 분비검사(Interferon-gamma releasing

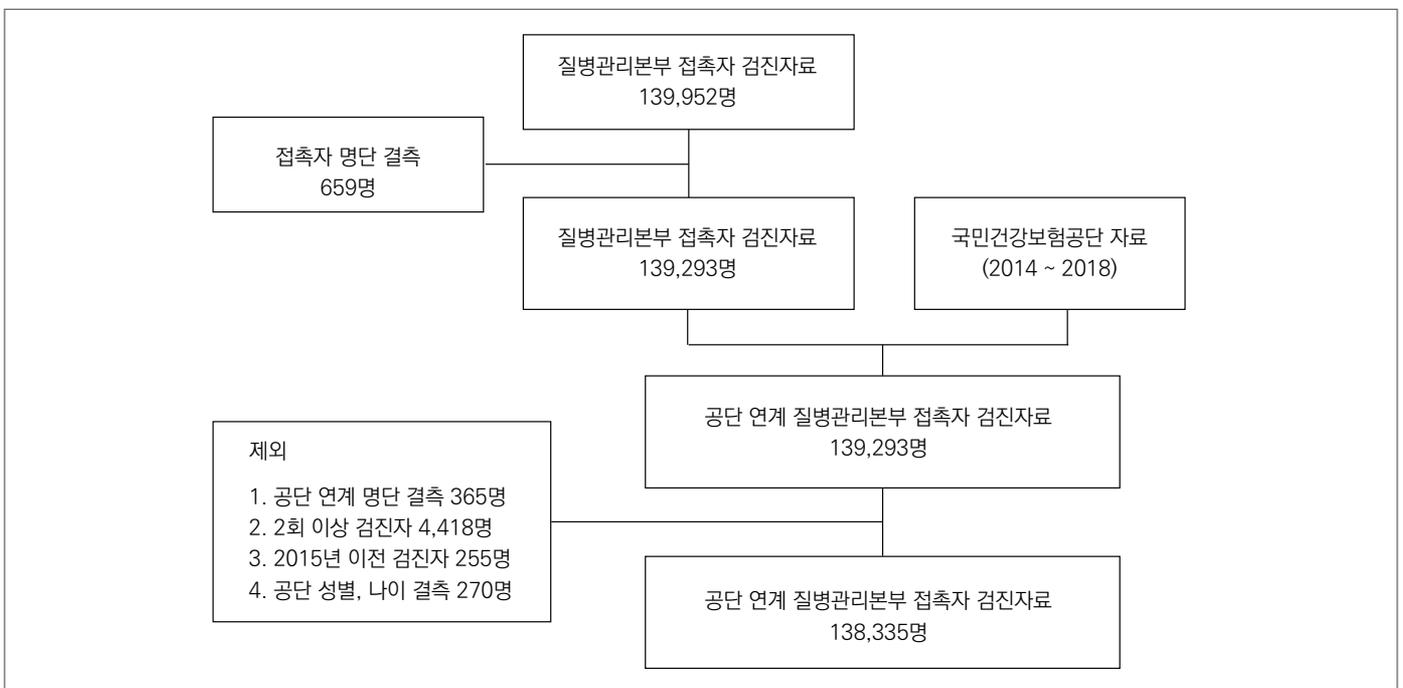


그림 1. 질병관리본부 접촉자 검진 데이터베이스와 국민건강보험공단 데이터베이스 연계 대상자

assay, IGRA) 중 한 가지 이상을 시행한 자를 접촉자 검진 시행자로 정의하였으며, 투베르쿨린 피부반응 검사 또는 인터페론감마 분비검사 중 한 가지 이상을 시행한 경우 잠복결핵감염 검진을 시행한 자로 정의 하였다. 또한 잠복결핵감염 검진을 1회 시행한 경우를 초회검사를 시행하였다고 정의하였으며, 1회 시행 후 추가로 잠복결핵감염 검진을 시행한 경우 연속검사를 시행하였다고 정의하였다. 접촉자 검진 대상자 중에서 접촉자 검진 한 달(30일) 이내에 결핵 발생이 신고된 경우는 결핵 동시 발생으로 정의하였다.

잠복결핵감염 검사를 미시행한 군을 기준으로 접촉자 검진 미수검, 잠복결핵감염 초회검사 음성, 잠복결핵감염 연속검사 음성, 잠복결핵감염 양성 치료 중단, 잠복결핵감염 양성 치료 완료, 잠복결핵감염 양성 치료 안함으로 분류하였다. 또한 다변량분석(Multivariable Cox regression)을 통해, 위험도 및 조정 위험도(adjusted hazard ratio), 95% 신뢰구간(confidence interval)을 산출하였다.

2. 연구결과

다. 통계 분석

접촉자 특성에 따른 결핵 발생률 및 위험도(Hazard ratio)를 수검 여부, 치료 여부, 성별, 연령, 동반질환, 접촉원의 검사 결과 및 증상 유무에 따라 분석하였다. 수검 여부 및 치료 여부는

가. 대상자별 결핵 발생 현황

접촉자 검진 대상자 138,335명 중 미수검자 633명, 결핵 동시 발생자는 1,180명이었다. 잠복결핵감염 검진 대상자 136,522명

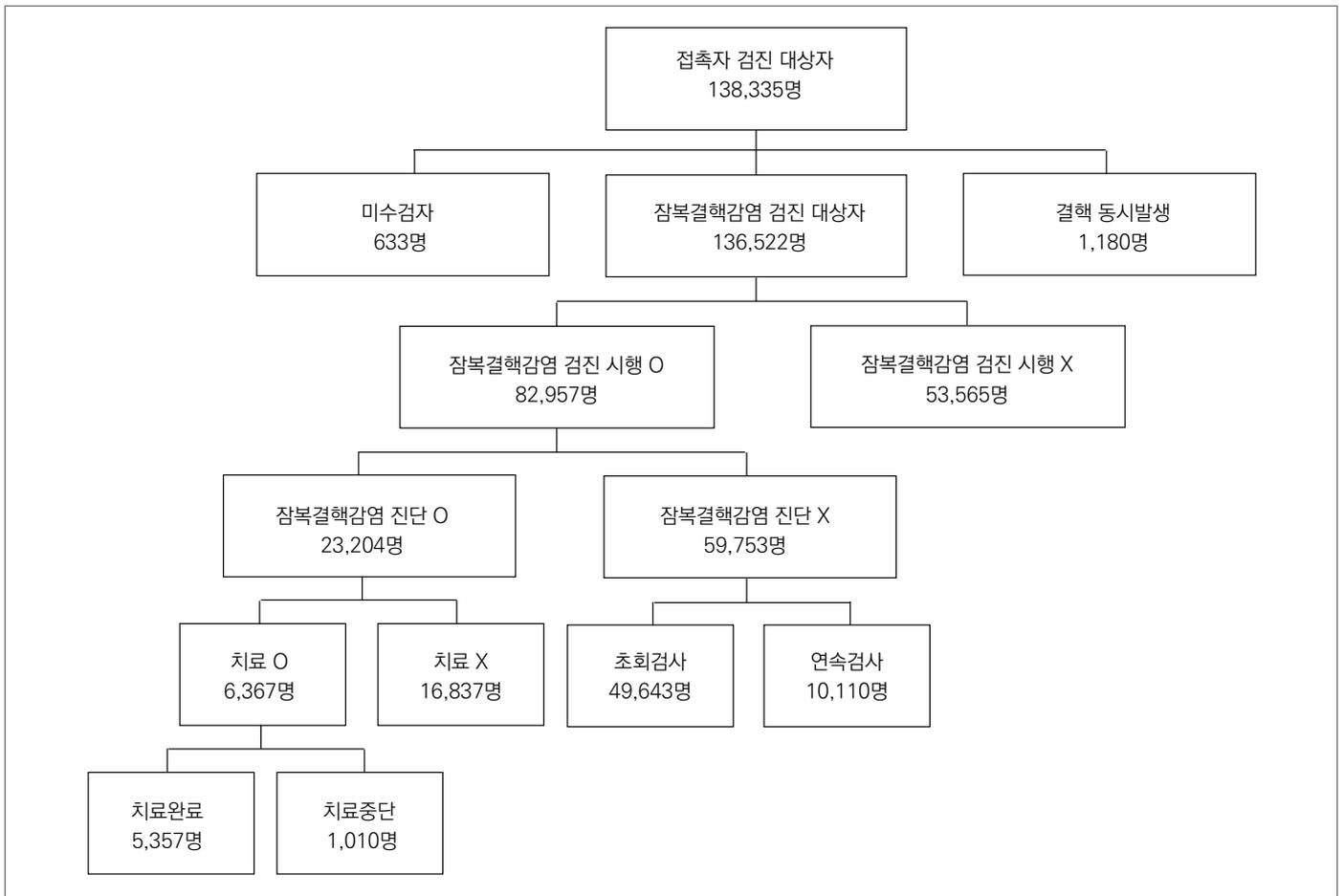


그림 2. 접촉자검진 대상자의 검진 및 치료 현황

표 1. 접촉자검진대상자의 분류별 결핵 발생환자 빈도

구 분	미수검자 (N=633) 명 (%)	잠복결핵감염 검진대상자*					잠복결핵감염 검진 미시행 (대상자=53,565) 명 (%)
		잠복결핵감염 검진 시행자					
		잠복결핵감염 진단자		잠복결핵감염 미진단			
		치료자		미치료자 (대상자=16,837) 명 (%)	초회검사 (대상자=49,643) 명 (%)	연속검사 (대상자=10,110) 명 (%)	
치료완료 (대상자=5,357) 명 (%)	치료중단 (대상자=1,010) 명 (%)						
계	18 (2.8)	13 (0.2)	12 (1.2)	165 (1.0)	144 (0.3)	8 (0.1)	544 (1.0)
1년 이하	15 (2.4)	5 (0.1)	9 (0.9)	117 (0.7)	85 (0.2)	7 (0.1)	261 (0.5)
1년 초과 2년 이하	3 (0.5)	3 (0.1)	3 (0.3)	36 (0.2)	39 (0.1)	1 (0.0)	137 (0.3)
2년 초과 3년 이하	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.0)	14 (0.0)	0 (0.0)	127 (0.2)
3년 초과	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)	6 (0.0)	0 (0.0)	19 (0.0)

* 접촉자검진대상자(138,335명) 중 미수검자(633명) 및 동시 발생자(1,180명) 제외

표 2. 접촉자(Close contacts)와 접촉원(Index patients)의 성별 및 나이

특성	접촉자	접촉원
	명 (%)	명 (%)
계	138,335 (100.0)	67,638 (100.0)
성별	남성	57,424 (41.5)
	여성	80,911 (58.5)
연령대	5세 이하	8,702 (6.3)
	6~18세	18,657 (13.5)
	19~40세	32,467 (23.5)
	41~60세	47,169 (34.1)
	61~75세	22,051 (15.9)
	76세 이상	9,289 (6.7)
	평균±표준편차	42.28±22.56

중 82,957명은 잠복결핵감염 검진을 시행하였고 53,565명은 잠복결핵감염 검진을 시행하지 않았다. 잠복결핵감염 검진 시행자 중 잠복결핵감염을 진단받은 자는 23,204명이었고 잠복결핵감염이 아님을 확인 받은 자는 59,753명이었다. 잠복결핵감염 진단받은 자 중 6,367명은 치료를 받았고 16,837명은 치료를 받지 않았으며 치료받은 자 중 5,357명은 치료 완료, 1,010명은 치료 중단하였다. 잠복결핵감염이 아님을 확인 받은 자 중 49,643명은 초회검사로 감염 여부를 확인하였으며 10,110명은 연속검사로 확인하였다.

대상자별 결핵 발생을 살펴보면 접촉자 검진 미수검자 중 18명(2.8%)에서 활동성 결핵이 발생하였으며, 1년 이내 15명(2.4%), 1~2년 내 3명(0.5%)이 발생되었다. 잠복결핵감염 검진 대상자 중

검진을 시행하지 않은 대상자의 결핵 발생이 544명(1.0%)이며 1년 이내 261명(0.5%), 1~2년 내 137명(0.3%), 2~3년 내 127명(0.2%), 3년 이후 19명(0.0%)이 활동성 결핵으로 발생하였다. 잠복결핵감염이 아니라고 진단 받은 자 중 초회검사로 검진을 실시한 자의 결핵 발생은 144명(0.3%)이었으며 1년 이내 85명(0.2%), 1~2년 내 39명(0.1%), 2~3년 내 14명(0.0%), 3년 이후 발생은 6명(0.0%)이었다. 연속검사로 검진을 시행한 경우 8명(0.1%)에서 활동성 결핵이 발생하였고 1년 이내 7명(0.0%), 1~2년 내 1명(0.0%)이 발생하였다.

잠복결핵감염으로 진단을 받고 치료하지 않은 자에서는 활동성 결핵이 165명(1.0%)에서 발생하였고 1년 이내 117명(0.7%), 1~2년 내 36명(0.2%), 2~3년 내 8명(0.0%), 3년 이후 4명(0.0%)에서

표 3. 접촉자(Close contacts)의 특성

	특성	명 (%)
접촉원과의 관계	부모(조부모, 부, 모, 조모, 조부)	16,768 (12.1)
	배우자	41,333 (29.9)
	자녀(자녀, 손자손녀)	59,689 (43.1)
	기타동거인(형제자매, 친척, 역학)	20,545 (14.9)
접촉자 검진 연도	미수검	633 (0.5)
	2015년	38,200 (27.6)
	2016년	38,769 (28.0)
	2017년	32,045 (23.2)
동반 질환*	2018년	28,688 (20.7)
	고혈압	25,435 (18.4)
	만성 폐질환	35,786 (25.9)
	당뇨병	15,077 (10.9)
	신부전	25,563 (18.5)
	간질환	6,859 (5.0)
	약성질환	4,902 (3.5)
	류마티스 질환	3,796 (2.7)
	알코올 중독	1,233 (0.9)
스테로이드 사용	56,919 (41.2)	

* : 국민건강보험공단 변수

활동성 결핵이 진단되었다. 잠복결핵감염을 진단 받고 치료를 시작 이후 치료를 중단한 자에서는 12명(1.2%)이 활동성 결핵으로 진단되었으며 1년 이내 9명(0.9%), 1~2년 내 3명(0.3%)이 진단되었다. 잠복결핵감염 치료자 중 13명(0.2%)이 활동성 결핵으로 진단되었으며 1년 이내 5명(0.1%), 1~2년 내 3명(0.1%), 2~3년 내 2명(0.0%), 3년 이후 3명(0.1%)이 진단되었다(표 1).

나. 접촉원 및 접촉자의 특성

접촉자 검진 대상자의 성별 및 연령대는 남성 57,424명(41.5%), 여성 80,911명(58.5%)으로 여성이 많았으며, 연령의 평균과 표준편차는 42.28 ± 22.56 세이었다. 접촉원의 성별과 연령은 남성 41,130명(60.8%), 여성 26,508명(39.2%)으로 남성이 많았으며, 연령의 평균과 표준편차는 57.79 ± 20.25 세이었다(표 2).

접촉자 검진 대상자의 접촉원과의 관계는 부모(조부모, 부, 모, 조모, 조부) 16,768명(12%), 배우자 41,333명(29.9%), 자녀(자녀,

손자손녀) 59,689명(43.2%), 기타동거인(형제자매, 친척, 역학) 20,545명(14.9%) 이었다. 검진 연도는 2015년 38,200명(27.6%), 2016년 38,769명(28%), 2017년 32,045명(23.2%), 2018년 28,688명(20.7%)이었다. 동반 질환은 스테로이드 사용이 56,919명(41.2%)으로 가장 많았으며, 만성 폐질환 35,786명(25.9%), 신부전 25,563명(18.5%), 고혈압 25,435명(18.4%), 당뇨병 15,077명(10.9%)이었다(표 3).

접촉원의 특성은 한 명의 접촉원이 평균 3명과 가족 내 접촉을 하였으며, 결측값을 제외한 접촉원 71.6%에서 증상을 가지고 있었다. 기침(49.4%)이 가장 많았으며 그 외 가래(33.6%), 체중감소(8.8%), 객혈(4.4%)을 동반하고 있었다. 접촉원의 22%는 흉부 X선 검사에서 공동을 보였으며 가래 항산균 도말 검사에서 38.3% 양성을 확인하였다(표 4).

표 4. 접촉원(Index patients)의 특성

	특성	명 (%)
접촉원별 접촉자 수	평균	3
	표준편차	4
	최소값	1
	중위수	3
	최대값	101
	제1 사분위수	2
	제3 사분위수	4
증상 여부	있음	48,452 (71.6)
	없음	19,186 (28.4)
증상 상세	기침	33,431 (49.4)
	가래	22,702 (33.6)
	객혈	2,969 (4.4)
	체중감소	5,931 (8.8)
공동	없음	50,138 (74.1)
	있음	14,891 (22)
	미상	2,609 (3.9)
도말 검사	양성	25,875 (38.3)
	음성	39,722 (58.7)
	불명	82 (0.1)
	미 실시	1,671 (2.5)
	미상	284 (0.4)

다. 가족접촉자 검진, 잠복결핵감염 진단 여부 및 억제 치료에 따른 결핵 발생률

결핵 발생 여부에 따른 위험인자를 살펴보면 접촉자에서 잠복결핵감염 검사 미시행에 비하여 잠복결핵감염 음성인 경우 초회검사로 시행 시 위험도가 0.36배(0.30-0.43), 연속검사로 시행 시 위험도가 0.09배(0.05-0.19)였다. 잠복결핵감염 양성인 경우 치료를 완료하였을 때 위험도가 0.30배(0.17-0.52), 치료를 하지 않은 경우 위험도가 1.23배(1.03-1.47)였다.

연령대는 5세 이하에 비하여 6~18세 5.07배(2.34-10.99), 19~40세 8.69배(4.10-18.43), 41~60세 7.25배(3.43-15.36), 61~75세 10.23배(4.81-21.78), 76세 이상 23.54배(11.05-50.17)로 고령자에서 위험도가 증가했다. 동반질환은 질환 없음에 비하여 고혈압 1.50배(1.29-1.75), 당뇨병 1.51배(1.26-1.81), 신부전 동반 시 2.53배(1.52-4.21) 증가했다. 접촉자의 접촉원은 공동이 있는 경우 위험도가 2.07배(1.80-2.36) 높았으며, 배양 결과 음성에 비하여 양성인 경우

위험도가 2.60배(2.17-3.11) 높았다. 핵산증폭검사는 음성에 비하여 양성 시 위험도가 2.86배(2.38-3.44) 높았으며, 도말검사 양성인 경우 음성에 비하여 위험도가 3.12배(2.70-3.59) 높았다.

다변량 분석 결과 접촉자에서 잠복결핵감염 검사를 시행 안한 군에 비하여 접촉자 검진 미수검 군이 위험도가 1.93배(1.03-3.61), 초회검사로 잠복결핵감염 음성을 확인한 군이 0.38배(0.30-0.47), 연속검사로 잠복결핵감염 음성을 확인한 군이 0.12배(0.06-0.26), 잠복결핵감염 진단 후 치료 완료한 군이 결핵 발생 위험도가 0.32배(0.18-0.55)였다.

연령대는 5세 이하에 비하여 6~18세가 4.54배(2.08-9.90), 19~40세가 6.71배(3.14-14.33), 41~60세가 3.98배(1.86-8.56), 61~75세가 5.52배(2.54-12.01), 76세 이상이 11.74배(5.35-25.74) 증가하였다. 접촉자의 접촉원에서 공동이 있을 경우 위험도는 1.59배(1.38-1.84) 증가하였으며, 도말검사 결과 음성에 비하여 양성인 경우 2.07배(1.75-2.45) 증가하였다(표 5).

표 5. 접촉자 특성, 검진 결과 및 약제치료에 따른 결핵 발생위험도

특성	결핵발생률 (명)	결핵발생률/ 1000 인년	1년 이내 결핵발생률	위험비			보정 위험비				
				위험비	95% 신뢰구간	보정 위험비	95% 신뢰구간				
접촉자	잠복결핵	544	3.36	0.49	1.00		1.00				
	감염 여부 및 치료 여부	18	8.01	2.37	1.46	0.78	2.73	1.93	1.03	3.61	
	LTBI음성: 초회검사	144	1.34	0.17	0.36	0.30	0.43	0.38	0.30	0.47	
	LTBI음성: 연속검사	8	0.34	0.07	0.09	0.05	0.19	0.12	0.06	0.26	
	LTBI양성: 치료중단	12	6.11	0.89	1.57	0.88	2.78	1.48	0.83	2.65	
	LTBI양성: 치료완료	13	1.14	0.09	0.30	0.17	0.52	0.32	0.18	0.55	
	LTBI양성: 치료안함	165	4.64	0.69	1.23	1.03	1.47	1.22	1.00	1.48	
	성별	남자	390	2.73	0.39	1.00			1.00		
	여자	514	2.54	0.35	0.93	0.82	1.06	0.89	0.78	1.03	
	나이 (yr)	5세 이하	7	0.31	0.07	1.00			1.00		
6 - 18세		76	1.57	0.24	5.07	2.34	10.99	4.54	2.08	9.90	
19 - 40세		222	2.71	0.44	8.69	4.10	18.43	6.71	3.14	14.33	
41 - 60세		267	2.28	0.32	7.25	3.43	15.36	3.98	1.86	8.56	
61 - 75세		173	3.22	0.36	10.23	4.81	21.78	5.52	2.54	12.01	
76세 이상		159	7.54	0.91	23.54	11.05	50.17	11.74	5.35	25.74	
동반질환*	동반질환 없음				1.00			1.00			
	고혈압	222	3.67	0.45	1.50	1.29	1.75	0.88	0.73	1.07	
	만성폐질환	248	2.81	0.40	1.10	0.95	1.27	1.09	0.93	1.28	
	당뇨병	137	3.81	0.42	1.51	1.26	1.81	1.06	0.86	1.31	
	신부전	15	6.76	0.70	2.53	1.52	4.21	1.71	1.00	2.94	
	간질환	53	3.28	0.38	1.24	0.94	1.64	1.06	0.80	1.42	
	약성종양	40	3.61	0.47	1.35	0.98	1.85	1.08	0.78	1.51	
	류마티스 질환	29	3.12	0.35	1.18	0.82	1.71	0.98	0.67	1.44	
	스테로이드 사용	390	2.67	0.36	1.03	0.91	1.18	0.98	0.85	1.13	
접촉원	공동	유	539	2.13	2.93	2.07	1.80	2.36	1.59	1.38	1.84
		무	346	4.37	0.61	1.00			1.00		
	배양	양성	724	3.41	0.48	2.60	2.17	3.11	1.52	1.24	1.88
		음성	139	1.30	0.16	1.00			1.00		
	핵산증폭 검사	양성	498	3.51	0.50	2.86	2.38	3.44	1.43	1.16	1.76
		음성	145	1.23	0.16	1.00			1.00		
	도말검사	양성	604	4.34	0.63	3.12	2.70	3.59	2.07	1.75	2.45
		음성	276	1.42	0.18	1.00			1.00		
	증상	유	741	2.95	0.43	0.49	0.41	0.59	0.66	0.54	0.80
		무	140	1.49	0.20	1.00			1.00		

* 분모 : 잠복결핵감염(LTBI) 진단자(양성자, 음성자) + 미수검사(잠복결핵감염 검사 미수검사 포함), 활동성 결핵 제외

표 6. 가족접촉자 잠복결핵검진사업 참여 및 치료에 따른 결핵 발생위험도 분석 결과

		명	인년	결핵발생률 /1000 인년	위험비 (95% 신뢰구간)	보정위험비* (95% 신뢰구간)
전체 검진자	수검	886	342,584.8	2.59	0.50 (0.27-0.93)	0.40 (0.22-0.75)
	미수검	18	2,248.0	8.01	(기준)	(기준)
LTBI 검진시행	LT비아님	152	131,632.7	1.15	0.30 (0.25-0.38)	0.33 (0.26-0.41)
	LT비진단	190	48,856.3	3.89	(기준)	(기준)
LTBI 치료여부	LTBI 치료안함	165	35,533.7	4.64	(기준)	(기준)
	치료중단	12	1,963.5	6.11	1.26 (0.70-2.26)	1.23 (0.68-2.22)
	치료완료	13	11,359.0	1.14	0.25 (0.14-0.43)	0.26 (0.15-0.45)

* 보정변수 : 성별, 연령그룹, 동반질환(고혈압, 만성 폐질환, 당뇨병, 신부전, 간질환, 약성종양, 류마티스 질환, 스테로이드 사용), 접촉원의 공동 유무, 배양 유무, 핵산증폭검사 양성유무, 도말 검사 양성 유무, 증상 유무

가족접촉자에서 잠복결핵감염 검진 사업의 효과를 살펴보면 결핵 환자 가족접촉자 검진 대상자 중 접촉자 검진을 받은 경우 미수검자에 비해 활동성 결핵 발생 위험도가 0.4배로 가족접촉자 검진 참여 시 활동성 결핵을 약 60% 줄일 수 있음을 알 수 있었고, 가족접촉자 검진을 통해 잠복결핵감염으로 진단된 경우 잠복결핵감염 치료를 완료하면 치료하지 않은 경우에 비하여 약 74% 결핵 발생을 감소시킬 수 있었다(표 6).

맺는말

가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료에 따른 결핵 발생의 위험도를 분석한 결과, 잠복결핵감염 검사를 실시하지 않은 환자를 기준으로 할 때 접촉자 검진을 받지 않은 경우 1.93배(95% 신뢰구간 1.02-3.63), 잠복결핵감염 양성이지만 치료받지 않은 경우 2.11배(95% 신뢰구간 0.99-1.48), 잠복결핵감염 치료 중단한 경우 1.48배(95% 신뢰구간 0.93-2.64) 결핵 발생 위험도가 증가하는 것으로 나타났다. 잠복결핵감염 치료를 완료한 경우 상대위험도가 0.32배(95% 신뢰구간 0.18-0.55), 초회검사 결과 잠복결핵감염 음성인 경우 상대위험도 0.38배(95% 신뢰구간 0.30-0.47), 연속검사 결과 잠복결핵감염 음성인 경우 상대위험도 0.12배(95% 신뢰구간 0.06-0.26)로 유의한 감소를 보였다. 즉 잠복결핵감염 검사 후 양성으로 나타난 경우에도 치료 완료 시 결핵 발생 위험을 유의하게 감소시킴을 확인할 수 있었다.

결론적으로 본 연구를 통하여 접촉자 검진 사업 특히 가족 내 접촉자에서 잠복결핵감염을 진단하고 치료하는 것이 결핵 발생을 감소시켰음을 확인할 수 있었으며, 특히 치료 중단자에서 높은 결핵 발생률을 확인하였다. 따라서 적극적인 잠복결핵감염자에 대한 치료 및 완료를 위한 노력이 필요할 것이다.

호흡기를 통하여 결핵균이 침범하면 2~10주에 걸쳐 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응이 형성되기 때문에 전염성 결핵환자와 접촉하여 결핵균에 감염되더라도 10주까지는 결핵감염검사서 음성인 나올 수 있다. 잠복결핵감염이 아니라고 진단된 환자에서도 결핵 발생을 확인할 수 있었으며, 특히 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한지 10주가 지나지 않은 기간을 고려하지 않고 한번만 검사한 군에서 결핵이 발생하는 것을 확인하였다. 따라서 우리가 가족접촉자 검진 사업 시행 시 잠복결핵감염이 아닌 것을 정확히 확인하기 위하여 연속검사를 진행하는 것이 필요할 것이다.

① 이전에 알려진 내용은?

결핵은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 발생하는 호흡기 감염병으로 공기를 통해 타인에게 전파될 수 있다. 접촉자가 결핵균에 감염될 위험성은 결핵 환자와의 근접성 및 접촉 시간이 길수록 높아진다.

② 새로이 알게 된 내용은?

가족접촉자 검진 사업의 효과 분석 결과, 결핵환자의 가족접촉자 검진 대상자 중 접촉자 검진을 받은 경우 미수검자에 비해 활동성 결핵 발생 위험도가 0.4배이며, 가족접촉자 검진 참여 시 활동성 결핵을 약 60% 줄일 수 있음을 확인하였다. 또한 가족 접촉자검진을 통해 잠복결핵 감염으로 진단된 경우 잠복결핵치료를 완료하면 치료하지 않은 경우에 비하여 약 74% 결핵 발생을 감소시킬 수 있었다.

③ 시사점은?

결핵환자와 같은 공간에서 생활하거나 주기적으로 접촉한 가족 및 동거인은 결핵 발병 위험이 높아 우선적으로 가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료가 필요하다. 결핵환자 가족접촉자 검진 사업 결과 분석을 통해 검진 및 잠복결핵감염 치료의 효과를 확인한 만큼 가족접촉자 조사를 통해 결핵환자를 조기에 발견·치료하여 결핵 전파를 최소화하고, 잠복결핵감염자를 발견·치료하여 결핵 발병을 예방하는 것은 매우 중요하다.

7. Joint Committee for the Development of Korean Guideline for Tuberculosis; Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis, 3rd ed. Seoul: Medrang Inforang Ltd.; 2 017.

※ 이 글은 질병관리본부 결핵조사과에서 발주한 일반 연구용역사업 「결핵환자 가족접촉자 조사 자료 분석(2019-176)」을 통해 수행한 최종 연구결과의 주요 내용을 요약·정리하였습니다.

참고문헌

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2019.
2. Korea Centers for Diseases Control and Prevention, 2019 Annual report on the notified tuberculosis in Korea 2019, KCDC, 2020.
3. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis*. 2008;65:79-90.
4. Greg J, Fox, Nguyen V, Nhung *et al*. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med*. 2018;378:221-229.
5. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*. 2010;15:603-622.
6. Haileyesus Getahun, Alberto Matteelli *et al*. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-2135.

Abstract

Diagnosis, Treatment and Outcomes of Latent Tuberculosis in the Household Contact Investigation Programme

Park Yong-joon, Kim Youngman, Shin Ji-ae, Han Sunmi, Park Shin Young, Kim Jieun, Park Young Joon
Division of Tuberculosis Epidemic Investigation, Center for Disease Prevention, KCDC
Jung Sun-young, Choi Jae Chol
Chung-Ang University hospital

This study was conducted to check the risk of tuberculosis caused by family contact check-ups and treatment for latent tuberculosis infection, and to provide a basis for management and policy utilization of the linked and analyzed database. This study aimed to confirm the feasibility and effectiveness of an analysis that links latent tuberculosis infection survey data for tuberculosis patients' family contacts with tuberculosis reported data from the National Health Insurance Corporation (NHI), and aimed to determine tuberculosis according to epidemiological characteristics and treatment of family contacts. Preventive effects were analyzed.

This study used a linked database between 1) household contact investigation database in KCDC between 2015 and 2018, 2) TB registry database in the Korea Centers for Disease Prevention and Control (KCDC) for household contacts and index TB cases between 2015 and 2018, and 3) NHI database for household contacts between 2014 and 2018.

In the multivariable Cox proportional hazard model, non-participation in the household contact investigation (Hazard ratio [HR], 1.93), no treatment in LTBI (HR, 2.11), and non-completion of LTBI treatment (HR, 1.48) showed increased risk of active TB infection, whereas completion of LTBI treatment (HR, 0.32), diagnosed as no LTBI with 1-step test (HR, 0.38) or 2-step test (HR, 0.12) showed significantly decreased risk of active TB infection, compared with no test for LTBI. In addition, we found that the incidence of TB was 6.11 times higher than those who treated LTBI when contact investigation was not performed.

Keywords: Latent tuberculosis infection (LTBI), Household contacts investigation, Treatment of LTBI

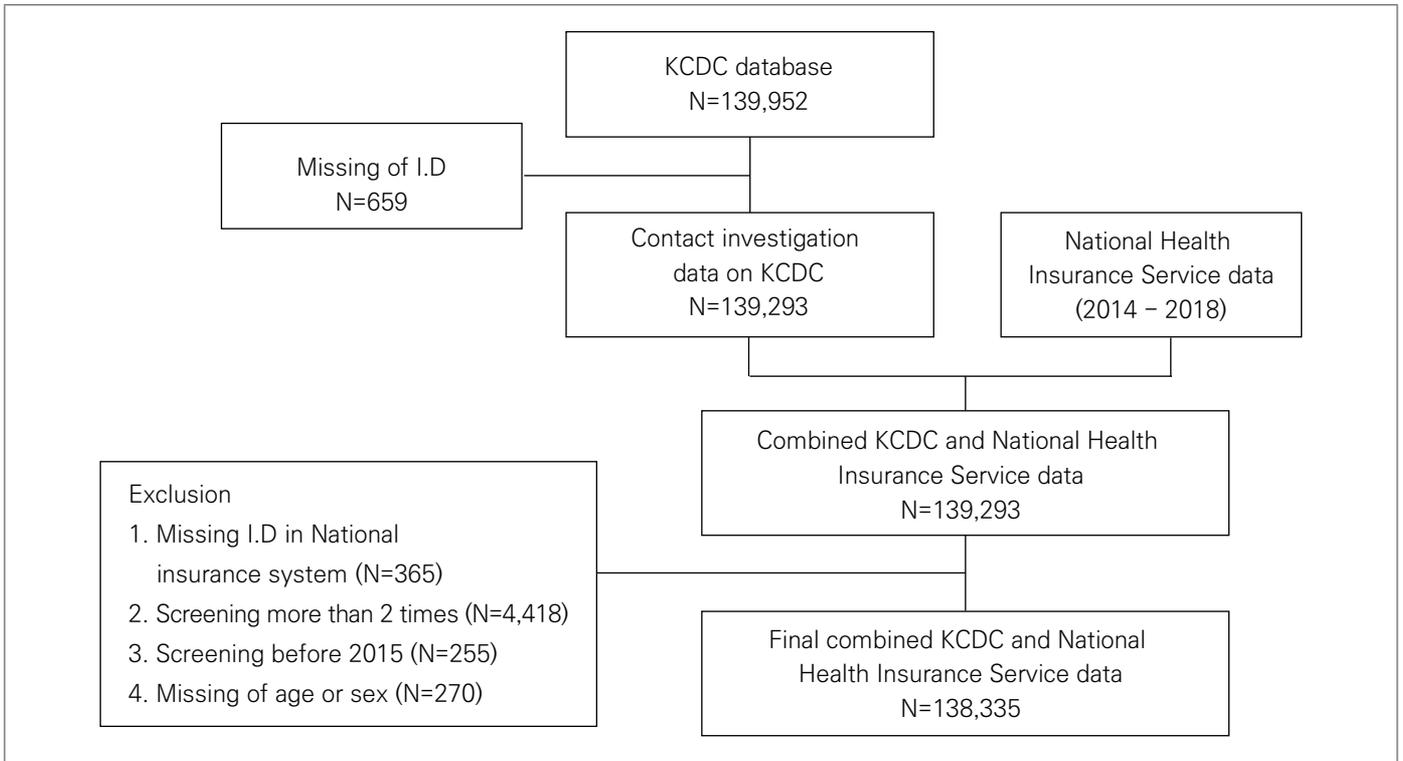


Figure 1. Flow diagram of study population

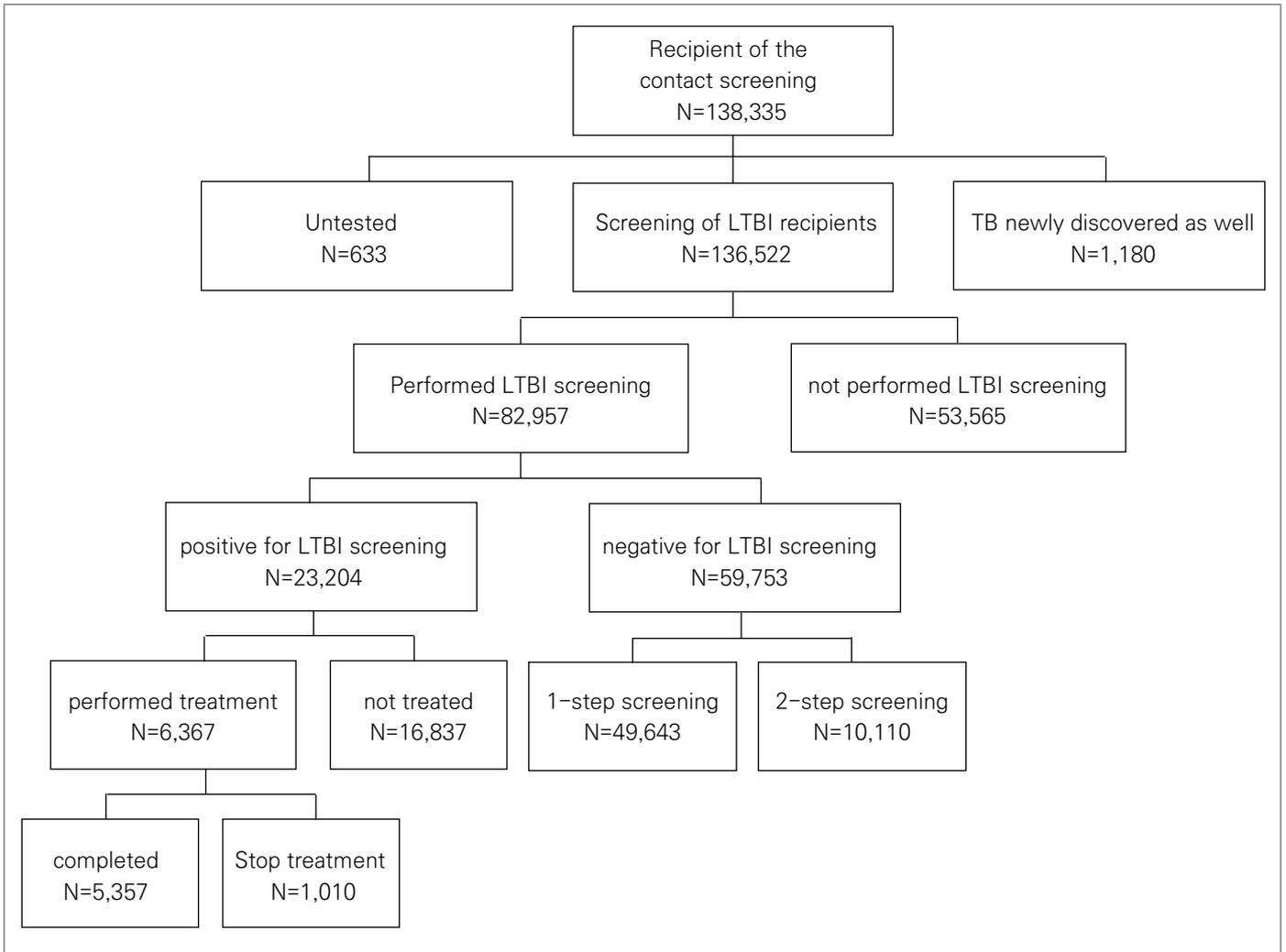


Figure 2. Status of LTBI screening and treatment in the household contact investigation

Table 1. The incidence of active tuberculosis by category of close contacts

	Subjects for TB screening						Not performed LTBI screening (n=53,565) n (%)
	Not performed contact investigation (n=633) n (%)	Performed LTBI screening					
		Positive for LTBI screening			Negative for LTBI screening		
		Performed treatment		Not treated (n=16,837) n (%)	1 step screening (n=49,643) n (%)	2 step screening (n=10,110) n (%)	
Complete (n=5,357) n (%)	Stop treatment (n=1,010) n (%)						
Total	18 (2.8)	13 (0.2)	12 (1.2)	165 (1.0)	144 (0.3)	8 (0.1)	544 (1.0)
≤ 1 year	15 (2.4)	5 (0.1)	9 (0.9)	117 (0.7)	85 (0.2)	7 (0.1)	261 (0.5)
1-2 years	3 (0.5)	3 (0.1)	3 (0.3)	36 (0.2)	39 (0.1)	1 (0.0)	137 (0.3)
2-3 years	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.0)	14 (0.0)	0 (0.0)	127 (0.2)
> 3years	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)	6 (0.0)	0 (0.0)	19 (0.0)

Table 2. Baseline characteristics of close contacts and index patients

Characteristics	Close contacts		Index patients
	N (%)		N (%)
Total	138,335 (100)		67,638 (100)
Sex	Male	57,424 (41.5)	41,130 (60.8)
	Female	80,911 (58.5)	26,508 (39.2)
Age	Mean±SD	42.28±22.56 57.79±20.25	
	≤ 5 years old	8,702 (6.3)	84 (0.1)
	6-18 years old	18,657 (13.5)	1,816 (2.7)
	19-40 years old	32,467 (23.5)	13,463 (19.9)
	41-60 years old	47,169 (34.1)	19,135 (28.3)
	61-75 years old	22,051 (15.9)	16,812 (24.9)
	76 ≤ years old	9,289 (6.7)	16,328 (24.1)

Table 3. Baseline characteristics of close contacts

Characteristics		N (%)
Relation	Parents	16,768 (12.1)
	Spouse	41,333 (29.9)
	Children	59,689 (43.1)
	Others (sibling, relatives)	20,545 (14.9)
Years of contact investigation	Not done	633 (0.5)
	2015	38,200 (27.6)
	2016	38,769 (28.0)
	2017	32,045 (23.2)
	2018	28,688 (20.7)
Comorbidity*	Hypertension	25,435 (18.4)
	Chronic lung disease	35,786 (25.9)
	Diabetes	15,077 (10.9)
	Renal failure	25,563 (18.5)
	Liver disease	6,859 (5.0)
	Malignancy	4,902 (3.5)
	Rheumatic disease	3,796 (2.7)
	Alcohol intoxication	1,233 (0.9)
	Use of steroid	56,919 (41.2)

* Comorbidity : variables form National Health Insurance Service

Table 4. Baseline characteristics of index patients

		N (%)
Number of contact	Mean	3
	Standard deviation	4
	Minimum	1
	Median	3
	Maximum	101
	First quartile	2
	Third quartile	4
Present of symptoms	Yes	48,452 (71.6)
	No	19,186 (28.4)
Symptoms	Sough	33,431 (49.4)
	Sputum	22,702 (33.6)
	Hemoptysis	2,969 (4.4)
	Weight loss	5,931 (8.8)
Cavity on chest PA	Absent	50,138 (74.1)
	Present	14,891 (22)
	Missing	2,609 (3.9)
Acid fast bacilli smear result	Positive	25,875 (38.3)
	Negative	39,722 (58.7)
	Undetermined	82 (0.1)
	Not-done	1,671 (2.5)
	Missing	284 (0.4)

Table 5. Risk factors for development of tuberculosis

			Incidence of TB cases (n)	Incidence per 1000 person-year	Incidence for 1 year	Hazard Ratio I			Hazard Ratio II (adjusted)		
						HR	95% CI		aHR	95% CI	
Contacts	Status of LTBI	Not performed LTBI screening	544	3.36	0.49	1.00			1.00		
		Not performed contact investigation	18	8.01	2.37	1.46	0.78	2.73	1.93	1.03	3.61
		No LTBI by 1-step	144	1.34	0.17	0.36	0.30	0.43	0.38	0.30	0.47
		No LTBI by 2-step	8	0.34	0.07	0.09	0.05	0.19	0.12	0.06	0.26
		LTBI with treatment discontinuation	12	6.11	0.89	1.57	0.88	2.78	1.48	0.83	2.65
		LTBI with treatment complete	13	1.14	0.09	0.30	0.17	0.52	0.32	0.18	0.55
		LTBI without treatment	165	4.64	0.69	1.23	1.03	1.47	1.22	1.00	1.48
	Sex	Male	390	2.73	0.39	1.00			1.00		
		Female	514	2.54	0.35	0.93	0.82	1.06	0.89	0.78	1.03
	Age(yr)	Under 5	7	0.31	0.07	1.00			1.00		
		6-18	76	1.57	0.24	5.07	2.34	10.99	4.54	2.08	9.90
		19-40	222	2.71	0.44	8.69	4.10	18.43	6.71	3.14	14.33
		41-60	267	2.28	0.32	7.25	3.43	15.36	3.98	1.86	8.56
61-75		173	3.22	0.36	10.23	4.81	21.78	5.52	2.54	12.01	
Over 76		159	7.54	0.91	23.54	11.05	50.17	11.74	5.35	25.74	
Comorbidities	No				1.00			1.00			
	Hypertension	222	3.67	0.45	1.50	1.29	1.75	0.88	0.73	1.07	
	Chronic lung disease	248	2.81	0.40	1.10	0.95	1.27	1.09	0.93	1.28	
	Diabetes	137	3.81	0.42	1.51	1.26	1.81	1.06	0.86	1.31	
	Renal failure	15	6.76	0.70	2.53	1.52	4.21	1.71	1.00	2.94	
	Liver disease	53	3.28	0.38	1.24	0.94	1.64	1.06	0.80	1.42	
	Malignancy	40	3.61	0.47	1.35	0.98	1.85	1.08	0.78	1.51	
	Rheumatic disease	29	3.12	0.35	1.18	0.82	1.71	0.98	0.67	1.44	
	Use of steroid	390	2.67	0.36	1.03	0.91	1.18	0.98	0.85	1.13	
Index	Cavity	Presence	539	2.13	2.93	2.07	1.80	2.36	1.59	1.38	1.84
		Absence	346	4.37	0.61	1.00			1.00		
	Sputum culture	Positive	724	3.41	0.48	2.60	2.17	3.11	1.52	1.24	1.88
		Negative	139	1.30	0.16	1.00			1.00		
	TB-PCR	Positive	498	3.51	0.50	2.86	2.38	3.44	1.43	1.16	1.76
		Negative	145	1.23	0.16	1.00			1.00		
	AFB smear	Positive	604	4.34	0.63	3.12	2.70	3.59	2.07	1.75	2.45
		Negative	276	1.42	0.18	1.00			1.00		
	Symptoms	Yes	741	2.95	0.43	0.49	0.41	0.59	0.66	0.54	0.80
		No	140	1.49	0.20	1.00			1.00		

Table 6. The risk of tuberculosis according to screening and treatment of latent tuberculosis infection in household contacts

		N	PY	Incidence per 1000 PY	crude HR (95% CI)	adjusted HR* (95% CI)
Screening	Performed	886	342,584.8	2.59	0.50 (0.27–0.93)	0.40 (0.22–0.75)
	Not performed	18	2,248.0	8.01	(Ref)	(Ref)
Result of LTBI screening	Negative	152	131,632.7	1.15	0.30 (0.25–0.38)	0.33 (0.26–0.41)
	Positive	190	48,856.3	3.89	(Ref)	(Ref)
Treatment of LTBI	Not treated	165	35,533.7	4.64	(Ref)	(Ref)
	Stopped treatment	12	1,963.5	6.11	1.26 (0.70–2.26)	1.23 (0.68–2.22)
	Treatment complete	13	11,359.0	1.14	0.25 (0.14–0.43)	0.26 (0.15–0.45)

*PY : person–year, HR : hazard ratio, LTBI : latent tuberculosis infection, Ref : reference

*variables : sex, age, comorbidities (hypertension, chronic lung disease, diabetes, renal failure, liver disease, malignancy, rheumatic disease, using of steroid), presence of cavity, culture result, smear result, presence of symptoms and Tuberculosis–polymerase chain reaction result.