

## 소아청소년기 잠복결핵 감염의 치료

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김 종 현

= Abstract =

### Treatment of latent tuberculous infection in children and adolescent

Jong-Hyun Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Tuberculosis continues to cause an unacceptably high toll of disease and death among children worldwide. Whereas intense scientific and clinical research efforts into novel diagnostic, therapeutic, and preventive interventions have focused on tuberculosis in adults, childhood tuberculosis has been relatively neglected. However, children are particularly vulnerable to severe disease and death following infection, and those with latent infection become the reservoir for future transmission following disease reactivation in adulthood, fuelling future epidemics. Therefore, it is very important to understand the significance, diagnosis and treatment of latent tuberculous infection to decrease a future disease burden of tuberculosis. Unfortunately, these concept still have not fully implicated in Korean National Tuberculosis Control Program, it should be engaged and enforced as soon as possible. (*Korean J Pediatr* 2009;52:519-528)

**Key Words :** Tuberculosis, Children, Latent tuberculous infection, LTBI, Tuberculin skin test, Interferon gamma releasing assay, Anti-tuberculous drug

#### 서 론

고대부터 인류에게 큰 문제이었던 결핵은 아직도 전세계적으로 가장 높은 사망률 및 유병률을 보이는 전염병 질환 중 하나이다. 우리나라는 과거에 비하여 위생과 영양상태의 개선, BCG (Bacille Calmette-Gurin)의 도입, 1950년대부터 실시된 국가차원의 결핵퇴치 노력으로 속립 결핵, 결핵 뇌막염 등과 같은 중증 결핵을 포함하여 모든 형태의 결핵이 감소하였다(Fig. 1)<sup>1)</sup>. 그러나 2000년 이후로 그 감소 추세는 눈에 띄지 않으며, 2005년 기준으로 우리나라의 결핵에 대한 연간 발생률과 사망률, 도말 양성 환자 수는 인구 10만명 당 각각 97.3명(총 46,969명), 5.9명(총 2,893명), 34.1명(총 16,458명)으로 아직까지 경제개발협력기구(OECD) 가입국 중 가장 높은 발생률과 사망률을 보이는 국가로 분류된다<sup>2)</sup>. 이런 상황은 그동안 국내 결핵 관리정책의 초점을 소아기 파종 결핵의 예방을 위한 BCG 접종과 성인 결핵 환자의 조기 진단과 치료에만 맞추어 온 결과로 이런 정책은 질병의 발

생을 감소시키는데 한계가 있음을 의미한다.

그동안 결핵 관리정책의 관점에서 소아 결핵 분야는 중요하게 생각하지 않았다. 그 이유는 소아 결핵 자체가 타인으로 전염시킬 확률이 매우 적고, 그 숫자가 상대적으로 적어 관리정책에 기여하는 비율이 낮았기 때문이었다. 그러나 소아기에 결핵균에 감염되면 중증 질환으로 발전되어 사망할 수도 있으며, 또한 이 시기의 잠복 감염은 성인기에 재활성되어 질병으로 발전될 가능성이 높기에 미래의 결핵 전파자로 작용하게 된다. 따라서 결핵의 근본적 퇴치를 위해서는 질병으로 진행될 수 있는 잠복결핵 감염(latent tuberculous infection, LTBI)의 올바른 진단과 적극적인 치료가 필수적인데 특히 소아청소년기에서의 적용이 더욱 중요하다.

결핵균에 의한 감염의 치료를 과거에는 예방요법(prophylaxis) 혹은 예방적 치료(prophylactic treatment)라는 용어로 사용하던 것을 2000년 이후로는 잠복 감염의 치료(treatment of latent infection)라고 변경한 것과 같이 한 국가의 성공적인 결핵관리를 위해서는 LTBI에 대한 치료의 중요성이 전세계적으로 더욱 강조되고 있다<sup>3, 4)</sup>.

LTBI에 대한 진단법으로 최근 결핵균의 특이항원을 이용한 두 가지 새로운 면역검사가 개발되어 사용 중이기는 하나<sup>5, 6)</sup> 소아 연령의 자료가 거의 없고 검사에 대한 적어도 40개의 플리지 않은 의문점 때문에 소아청소년기에서 일반적으로 사용되는 것

Received : 7 April 2009, Accepted : 9 April 2009

Address for correspondence : Jong-Hyun Kim, M.D.

Department of Pediatrics, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea, 93 Jee-dong, Paldal-gu, Suwon, Kyonggi-do, 423-067, Republic of Korea

Tel : +82.31-249-8206, Fax : +82.31-257-9111

E-mail : jh00mn@catholic.ac.kr

은 전문가에 의해 권장되고 있지 않다<sup>7,8)</sup>. 따라서 아직까지 LTBI를 진단하는 표준 검사법은 그동안 수 십년간 사용되고 있는 결핵 피부반응검사(tuberculin skin test, TST)이다. 한 메타분석 연구결과를 검토하면 TST는 LTBI의 진단에 있어 그동안 생각했던 것보다 훨씬 가치가 높는데, BCG 백신 접종을 생후 12개월 이전에 시행하고 TST의 양성 기준을 10 mm 이상으로 정했을 때의 위양성률은 단지 6.3%이며, 백신 접종 후 10년 이상이 경과되면 위양성률은 1%에 불과하다. 또한 비결핵 mycobacterium 감염시에도 단지 2%의 위양성률을 나타낸다<sup>9)</sup>.

그러나 국내에서는 오랜 기간 TST에 대한 BCG의 위양성 효과를 지나치게 강조하여 BCG 접종을 받으면 TST는 LTBI의 진단법으로서 가치가 없는 것처럼 교육되었고, 더욱이 TST 반응의 크기를 결핵균에 대한 면역력으로 판단하는 등 옳지 않은 개념이 최근까지 통용되어 LTBI의 진단에 큰 혼란을 가져왔다. 이는 장기간 결핵관리사업을 시행했음에도 불구하고 아직까지 OECD 국가 중 가장 높은 발생률과 사망률을 갖는 불명예를 초래한 중요 요인으로 여겨진다.

위에서 이미 언급한 바와 같이 한 국가의 성공적인 결핵관리를 위해서는 LTBI에 대한 적극적 치료가 필수적이며, 이를 위해선 결핵의 병태생리, 감염요인도 반드시 이해되어야 한다. 따라서 본 중설에서는 결핵에 대한 전반적인 내용과 함께 LTBI의 의미, 진단, 치료에 대해 알아보기로 한다.

결핵의 병태생리

호흡계의 일차 감염은 결핵균이 포함된 비말을 흡입함으로써 시작되어, 흉막 아래의 세기관지나 폐포에 침착되면 일차적으로 대식세포가 탐식을 한다. 하지만 대식세포는 결핵균을 죽이지 못하므로 결핵균은 대식세포 안에서 증식을 하게 된다. 이러한 대식세포는 국소 림프절로 이동하는데 이 때 림프계를 통하여 온몸으로 퍼질 수 있다. 한편 감염된 부위의 대식세포는 화학매개

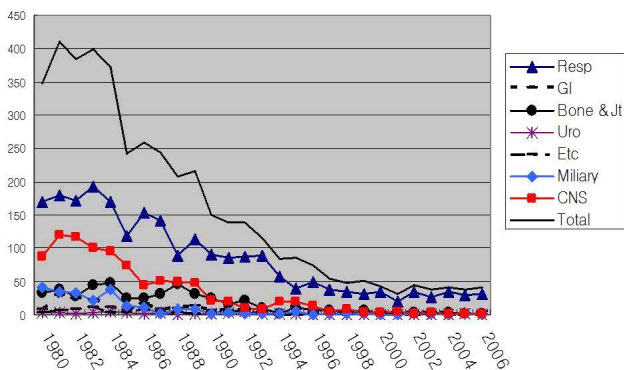


Fig. 1. Prevalence change of tuberculosis in children at ten Korean general hospital since 1980 to 2006. Adapted from reference 1. Abbreviations : Resp, respiratory; GI, gastrointestinal; Jt, joint; Uro, urogenital; Etc, et cetera; CNS, central nervous system.

물질을 분비하여 단구들을 모이게 하고, 이 단구들은 대식세포로 분화되거나 혹은 세포 밖으로 유리된 결핵균을 탐식하게 된다. 첫 감염이 이루어지고 2-3주가 경과되면 세포면역 반응이 형성되어 결핵균의 느린 증식을 중단시킬 수 있다. CD4 T helper 세포는 대식세포를 활성화시켜 세포 내의 결핵균을 죽여 상피모양 육아종(epithelioid granuloma)을 형성하게 하고 CD8 T suppressor 세포는 결핵균이 감염되어 있는 대식세포를 녹여 건락 괴사(caseous necrosis)를 형성하게 한다. 결핵균은 세포 외의 산성 환경에서는 살 수가 없으므로 감염은 조절되게 된다. 감염의 증거는 오직 TST 양성반응으로만 확인될 수 있지만, 일부에서는 첫 감염 부위와 국소 림프절이 괴사되어 방사선학적으로 석회화가 남을 정도로 흔적이 남기도 한다(초감염군 혹은 Ghon focus). 하지만 일부 결핵균은 질병으로 발전하기 전에 수 년간 잠복되어 있다가 숙주의 면역계에 변화가 생기면 재활성되어 질병으로 발전될 수 있는데, 이 때 중요한 면역계가 대식세포와 지연 세포면역이다<sup>10-14)</sup>.

위에서 언급된 면역반응에 의하여 폐로 들어온 결핵균의 운명은 4가지로 정리되는데, 1) 면역계에 의해서 완전히 죽는 경우, 2) 계속 증식을 해서 일차 결핵으로 진행되는 경우, 3) 무증상으로 영원히 잠복되는 경우, 4) 개체마다 다른 잠복기를 거쳐 후일 재활성되어 질병으로 발전되는 경우이다.

결핵의 감염 요인

결핵균에 의한 감염은 감염원의 성질, 노출된 사람의 성질, 노출의 성격, 체내에 침입한 결핵균의 독력에 의하여 결정된다 (Table 1)<sup>4, 10-14)</sup>. 환자가 기침, 재채기, 노래할 때와 말할 때 호흡기로부터 분사된 비말의 크기는 매우 작아서 5 μm 미만이고, 비

Table 1. Factors Determining Transmission of *Mycobacterium tuberculosis*

Characteristics of the source case

- Concentration of organisms in sputum
- Presence of cavitory disease on chest radiograph
- Frequency and strength of cough

Characteristics of the exposed person

- Previous *M. tuberculosis* infection
- Innate resistance to *M. tuberculosis* infection
- Genetic susceptibility to *M. tuberculosis* infection or disease or both

Characteristics of the exposure

- Frequency and duration of exposure
- Dilution effect (i.e., the volume of air containing infectious droplet nuclei)
- Ventilation (i.e., the turnover of air in a space)
- Exposure to ultraviolet light, including sunlight

Virulence of the infecting strain of *M. tuberculosis*

Adapted from reference 4.

말 하나는 결핵균 1-10 개체를 포함한다. 일반적으로 결핵균 5-200개체 정도로 감염은 성립되며, 이러한 비말은 수 시간까지도 상온에서 감염력을 유지할 수 있기에 결핵은 홍역, 수두와 함께 공기로 전염이 되는 감염력이 매우 높은 질환이다.

### 1. 감염원의 성질

병이 생겨 폐결핵 환자가 최종적으로 진단받을 당시 긴밀 접촉자의 30-40%는 LTBI로 판명된다. 감염의 가능성이 가장 높은 군은 객담도말검사 양성자와 아주 긴밀한 접촉을 한 사람들이다(Fig. 2)<sup>15)</sup>. 또한 병변의 모양에 따라 포함하는 균 숫자에 차이가 있다. 폐의 결절 병변에는  $10^{2-4}$ 개 정도의 균이, 공동 병변에는  $10^{7-9}$ 개가 존재한다. 따라서 공동이 있는 폐결핵은 공동이 없는 경우보다 객담도말검사 양성 확률이 높기 때문에 결핵을 전파하는데 가장 큰 역할을 한다. 하지만 도말검사 양성이라도 2주 이상 감수성 있는 항결핵제를 복용한 환자는 균의 숫자가 매우 감소하므로 격리를 해제할 수 있다. 공동이 있는 폐결핵은 기침의 횟수 또한 많으므로 공동 폐결핵, 객담도말검사 양성, 기침의 횟수가 감염력과 가장 연관성이 있는 세 가지 요인이다. 성인의 1회 기침은 3,000여개의 감염 비말을 만들 수 있다.

객담도말검사 음성인 경우도 결핵을 전파할 수 있는데 도말 양성자보다는 그 확률이 낮아 결핵이 전파된 모든 경우의 17%를 차지한다<sup>16)</sup>. 그러나 도말검사 음성 환자와 접촉한 경우도 노출기간이 길어지면 감염률에 차이가 없어지므로<sup>17)</sup> 도말검사 양성자와 구분하여 접촉자의 조사를 달리하지 않는 것이 바람직하다.

소아 폐결핵의 접촉자에 대한 감염 가능성은 매우 드물다. 그 이유는 병변에 결핵균의 숫자가 많지 않으며, 결핵균이 포함되어 있는 비말이 체외로 나올 만큼 기침이 강하지 않고, 객담이 많지 않기 때문이다<sup>12)</sup>. 그러나 공동이 있는 소아 폐결핵은 감염원으로 작용하기에 주의를 요한다.

### 2. 노출된 사람의 성질

이미 LTBI가 존재하거나 결핵의 병력이 있는 경우 새로운 결핵 균주에 의한 재감염 가능성은 일반적으로 덜 하다<sup>4)</sup>. 또한 BCG 백신 접종은 파종 결핵의 예방에 대해서는 약 60-70%의 효과가 있지만 결핵균에 대한 감염은 예방할 수 없으며 효과의 지속기간도 연구자에 따라 매우 다르다<sup>18)</sup>. 개인의 선천 면역도 영향이 있다고 여겨지나 아직 확실하게 밝혀진 바 없다<sup>19)</sup>.

### 3. 노출의 성격

감염의 위험도는 감염원이 되는 환자와 접촉한 기간이나 횟수와 비례한다. 따라서 같은 집에 사는 가족 혹은 동거인이나 같은 직장에서 같은 부서에 근무하는 동료가 긴밀 접촉자로 정의된다. 그러나 공기에 의해 전파되는 전염력이 높은 질환이고 감염의 위험에 작용하는 요인이 다양하기 때문에 장시간 노출이 되지 않은 접촉자도 감염의 가능성이 있다는 사실을 인지해야 한다<sup>20)</sup>.

아울러 환경적인 면도 중요한데 균의 농도는 환기의 적정도와 연관되어 있어서, 환기가 되지 않는 환경이나 좁은 공간에 많은 사람이 있는 경우, 즉 교도소나 주거환경이 좋지 않은 경우 감염의 가능성이 높다. 감염의 방지를 위해 한 시간에 6회 이상 환기를 하는 것이 바람직하다. 반면에 결핵균은 자외선에 노출되면 즉시 사멸되므로 햇빛이 존재하는 실외에서 감염될 가능성은 거의 없다<sup>11, 14)</sup>.

### 4. 결핵균의 독력

결핵균의 유전적 다양성에 의해 전염력, 질병으로 발전 가능성의 차이 등이 결정된다고 생각하나 균 자체의 역할에 대한 이해는 이루어진 것이 거의 없다<sup>21)</sup>.

## 결핵 환자와의 접촉자 조사

결핵 환자와의 접촉자 조사는 다제 내성 결핵의 빈도가 증가하는 현 상황에서 매우 중요한데 각 국가의 결핵 관리정책, 조사하는 의료인이나 의료기관, 환자의 조건에 따라서 그 범위가 매우 다르다. WHO나 영국의 국가 결핵 관리정책<sup>5)</sup>에 의하면 접촉자의 조사 범위는 주로 객담도말검사 양성자에 노출된 긴밀 접촉자에 한하며, 미국<sup>4)</sup>의 관리정책은 조사 범위가 넓어 위의 경우를 포함하면서 객담도말검사 음성자에 노출된 일상 접촉자까지도 확대하여 조사하기도 한다. 결핵 환자와의 접촉자 조사에 관한 한 연구에 의하면 LTBI가 긴밀 접촉자와 일상 접촉자에서 각각 55.9%, 26.4%에서 발생하고, 활동 결핵은 각각 4.6%, 0.6%에서 발견된다<sup>22)</sup>. 아래는 접촉자 조사의 범위가 제한적인 영국의 예이다<sup>5)</sup>.

### 1. 동거자 혹은 긴밀 접촉자의 조사

활동 결핵 환자로 판명되면 정부에 전염병 보고를 하고 결핵의 부위와 상관없이 동거자에 대한 조사를 시작한다. 동거자의

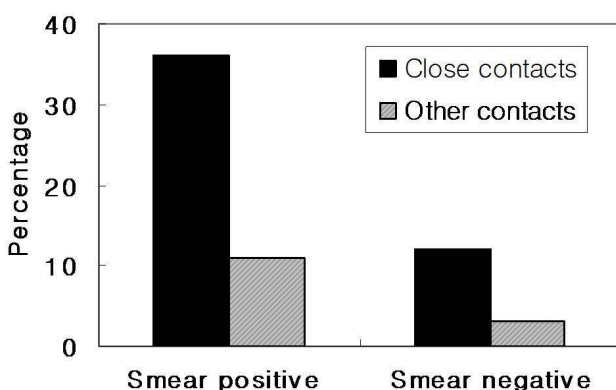


Fig. 2. Percentage of persons infected with *Mycobacterium tuberculosis*, by bacteriologic status of and proximity to the source case—British Columbia and Saskatchewan, 1966-1971. Adapted from reference 15.

정의는 침실, 부엌, 응접실을 공유하는 사람이며 35세 미만의 동거자는 TST와 interferon- $\gamma$  releasing assay (IGRA)를 시행하고 35세 이상의 동거자는 흉부 방사선 검사를 시행한다. 객담도말검사 양성 환자의 경우는 동거자 외에 긴밀 접촉자에 대한 조사도 시행하는데 긴밀 접촉자의 정의는 남자 혹은 여자 친구, 또는 환자의 집에 자주 방문하는 사람으로 동거자와 같은 수준으로 접촉하는 직장 동료도 해당된다.

직장에서 간간히 접촉하는 동료에 해당하는 일상 접촉자는 대개 조사를 하지 않는다. 그러나 환자가 특별히 감염력이 높다고 판단되는 경우, 예를 들면 긴밀 접촉자에서 감염의 증거가 밝혀진 경우나 일상 접촉자가 감염의 고위험 조건(면역저하 등)이 있는 경우라면 일상 접촉자도 조사를 시행한다.

2. 학교에서의 접촉자 조사

학교에서 결핵 환자가 성인 직원에서 새로이 생겼다면 접촉자 조사의 목표는 2차 감염자나 환자를 찾기 위한 것이다. 그러나 새로운 환자가 학생이라면 접촉자 조사의 목표는 2차 감염자나 환자를 찾는 것과 동시에 감염원을 찾는 것이다. 학생이 객담도말검사 양성으로 판정되었으면 같은 반 학생들에 대해 조사를 시행하며, 선생님이 도말검사 양성으로 판정되었으면 3개월 전까지 수업을 받았던 모든 학생들에 대해 조사를 시행한다. 조사의 범위를 결정함에 있어 환자의 감염력 정도, 접촉 기간 및 접촉의 긴밀도 등을 고려한다. 만약 2차적인 환자가 다시 발견되면 1차 환자와 같은 방법으로 조사를 시행한다. 감염된 학생의 감염원이 학생에서 발견되지 않는다면 감염원을 성인 직원에서 반드시 찾아야 한다.

잠복결핵 감염의 의미

LTBI는 결핵균의 체내 감염이 존재하나 질병의 증거가 없는 경우, 즉 증상이 없고 오직 TST에 양성인 경우로 정의한다. 사실 잠복(latency)이라는 용어는 적절한 표현은 아니다. 체내로 들어온 그 결핵균이 죽지 않고 가만히 잠복해있는 것이 아니라, 국소부위에서 반복적으로 증식, 활성화되고 있으나 체내의 면역 체계에 의해서 그 숫자가 일정하게 유지되는 숙주와 병원체간의 균형을 이루고 있는 상태인 것이다<sup>23)</sup>. 그러나 숙주와 병원체간의 균형이 깨져 결핵균의 증식이 증가하게 되면 활동 결핵으로 발전될 가능성이 높아진다. 따라서 LTBI를 진단하고 치료하는 것은 감염원으로 작용하는 활동 결핵의 발생을 근본적으로 없앨 수 있으므로 결핵관리에 있어 필수적이다.

현재까지 잠복 감염을 진단할 수 있는 표준 검사법은 TST인데, 검사를 실시하는 대상에 있어 성인과 소아간에는 차이가 있다. 성인은 TST의 대상이 질병으로 발전할 위험군(최근 감염자, HIV 감염, 신질환, 당뇨병 등)에 초점을 맞추지만, 소아는 질병으로 발전할 위험군 뿐 아니라 LTBI가 존재할 수 있는 고위험군에도 초점을 맞추는 것이다<sup>10)</sup>.

**Table 2.** Risk of Pulmonary and Extrapulmonary Disease in Children Following Infection with *Mycobacterium tuberculosis*

	Risk of disease following primary infection		
	Disseminated Tb/ Tb meningitis (%)	Pulmonary Tb (%)	No disease (%)
<1 year	10-20	30-40	50
1-2 years	2-5	10-20	75-80
2-5 years	0.5	5	95
5-10 years	<0.5	2	98
>10 years	<0.5	10-20	80-90

Adapted from reference 24. Abbreviation : Tb, tuberculosis

치료의 적용에도 차이가 있는데, 성인의 LTBI는 처한 상황에 따라 치료의 시행 여부가 결정되는 것에 반해, LTBI로 진단된 모든 소아와 청소년은 치료를 받아야한다. 그 이유로는 치료가 성인에 비하여 안전하고, 최근 감염일 가능성이 높으며, 질병으로 이행될 수 있는 시간이 성인에 비해 더 오래 남아있기 때문이다<sup>10)</sup>. 또한 결핵균에 감염된 후 질병으로 이행될 위험은 초감염의 시기가 어릴수록 확률은 높아져, 건강한 성인에서는 5-10%인 반면에, 영아에서는 40%까지도 질병으로 발전될 수 있는데, 감염 후 첫 2년 이내에 50% 이상이 발생한다(Table 2)<sup>3)</sup>.

이러한 LTBI에서 질병으로 이행되는 조건은 세포면역 결핍이나 개인의 면역능력 차이이다. HIV 감염이 가장 중요한 원인 중 하나이며, 당뇨, 만성 신부전, 약성 종양과 같은 질환, 부신피질 호르몬 및 항암치료와 같은 면역억제제를 사용하는 경우, 또한 영양결핍도 세포면역을 떨어뜨리므로 질병으로 이행되는 비율이 높다. 최근 사용이 증가하고 있는 Infliximab을 포함한 각 면역억제제로 해당 질환을 치료하는 경우 잠복 감염이 활동 결핵으로 발전할 가능성이 높고, TST의 예민도를 떨어뜨릴 수 있기에 치료를 개시하기 전에 TST를 반드시 실시하여 LTBI가 있다면 치료해야 한다. 아울러 홍역, 수두, 백일해 등의 감염병도 잠복 감염을 질병으로 진행시킬 수 있다<sup>25)</sup>. 반면에 연구가 더 필요하지만 소아 천식으로 흡입 스테로이드를 치료받는 경우 질병으로 이행되는 위험이 커지지는 않는다<sup>26)</sup>.

폐에 나타난 결핵병변의 형태에 따라서도 질병으로의 이환율이 달라지는데, 폐에 결절이나 섬유 반흔에는 서서히 번식하는 결핵균이 포함되어 있을 가능성이 높으므로 나중에 활동 결핵의 가능성이 높다. 따라서 이 같은 폐병변이 있으면서 TST 양성인 경우는 연령에 관계없이 LTBI에 대한 치료를 시행해야한다. 하지만 석회 결절이나 폐 침부의 흉막 비후 병변은 활동 결핵의 가능성이 매우 떨어지므로 치료의 적용이 되지 않는다<sup>27)</sup>.

잠복결핵 감염의 진단

1. 결핵 피부반응검사(TST)

결핵균의 특이항원을 이용한 면역검사가 최근 이용되고 있음

나<sup>5, 6)</sup> 소아 연령의 자료가 거의 없고 검사 결과의 해석이 아직 불충분하여 소아청소년기의 LTBI 진단에 일반적으로 사용되는 것은 권장되고 있지 않다<sup>7, 8)</sup>. 따라서 아직까지는 예민도, 민감도가 100%는 아니지만 수 십년간 사용된 TST가 LTBI 진단의 표준 검사법이다<sup>3)</sup>. 감염자를 선별하기 위해 5 TU PPD-S (purified protein derivatives), 혹은 2 TU PPD RT 23의 사용이 원칙적인데, PPD란 결핵균 배양액의 단백질을 침전을 통해 만든 것으로 결핵균의 여러 항원성분이 함유되어 있어 결핵균에 감염되어 있는 경우는 지연 피부과민반응이 나타나게 된다. 과거에는 다자법 (multiple puncture test)도 사용하였으나 현재는 진단법으로 사용하지 않는다.

TST는 활동성이나 또는 활동성이 의심되는 결핵환자와 접촉한 기왕력이 있는 경우, 결핵이 의심되는 임상 증상이나 방사선 소견을 보이는 경우, 또한 면역억제제 치료가 필요한 환자에서 치료 개시 전에 시행한다. 수두나 MMR 같은 생백신 접종과 검사를 동시에 시행할 수 있지만, 따로 시행하는 경우는 생백신 투여 4-6주 이후에 실시해야만 정확한 결과를 얻을 수 있다<sup>28)</sup>.

아울러 결핵 환자와 접촉하여 LTBI나 질병의 가능성이 있는 고위험군만 실시하고, 병원에 입원하거나 입학 혹은 단체생활 전에 감염자를 찾기 위한 집단적 선별검사는 하지 않도록 한다. 그 이유는 효과 측면에서 그 가치가 매우 떨어지고, 불필요한 검사를 통해 검사가 꼭 필요한 시기의 검사에서 위양성의 결과를 초래할 수 있기 때문이다<sup>3)</sup>.

#### 1) 검사수기

LTBI를 진단하기 위해 국내에서는 2 TU PPD RT 23을 사용하고 있다. PPD 0.1 mL를 전박 안쪽에 27G 주사기를 이용하여 피내주사한다. 이 때 직경 6-10 mm의 팽진이 생겨야하는데, 만약 이 같은 수기를 실패했다면 5 cm를 띄어 다시 실시한다. 검사 후 48-72시간 사이에 판독을 숙련된 의료인에 의해 시행하는데 전박 장축의 수직방향으로 경결(induration)의 가장 긴 직경을 측정해서 mm로 표시한다. 이 때 발적의 크기는 고려의 대상이 아님을 숙지한다. 환자의 조건에 따라 양성의 기준이 달라질 수 있으므로 단순히 양성, 음성으로 표시하지 않고 실지 크기로



Fig. 3. Interpretation of tuberculin skin test by ball-point pen method.

써 기록해 놓아야 한다(예, 00 mm, 12 mm). 검사자에 따른 치우침(bias)을 줄이기 위하여 손가락 끝으로 측정하는 것 대신에 볼펜을 이용하여 검사부위의 밖에서 안으로 선을 긋다가 경결로 인한 양측의 저항부위에서 선 긋는 것을 멈추고 그 크기를 재는 방법도 사용할 수 있다(Fig. 3)<sup>29)</sup>.

#### 2) 판독의 기준

TST는 결핵균의 감염 여부를 확인하는 검사로 결핵균에 대한 면역 유무를 확인하는 검사는 아니다. 현재까지 결핵균에 대한 면역 유무를 정확히 판단할 수 있는 검사는 없다. 따라서 BCG 접종 후 3개월 후에 TST를 실시하여 재접종 여부를 결정하는 것은 매우 잘못된 개념이다. 대개 초 감염 후 최소 2주, 최대 12주 이내에 반응이 나타나고 일단 양성이 나타나면 적절한 치료에도 불구하고 대부분은 평생 지속되나 소실되는 경우도 있다<sup>3, 14, 28)</sup>.

현재 국내에서 사용하고 있는 PPD 2 TU RT 23의 판독기준은 경결이 10 mm 이상이면 양성으로 판독하며, 영양상태가 매우 나쁘거나 HIV 감염이 있는 경우는 5 mm 이상일 때를 양성으로 판독한다. 판독시 과거의 BCG 접종력은 고려하지 않는다<sup>3, 14)</sup>.

TST 반응은 72시간이 지난 후에도 면역반응이 계속될 수 있다. 만약 72시간이 경과된 후에 음성에서 양성기준으로 전환되었다면 이것은 양성으로 판독한다. 양성반응을 보인 모든 경우는 단순히 감염상태로 인한 것인지, 혹은 질병으로 인한 것인지를 확인하기 위해 반드시 흉부 방사선 검사를 시행해야 한다.

소아연령과 관련된 문제는 아니지만 TST를 반복할 때 문제가 되는 PPD에 의한 증폭효과는 비결핵 mycobacterium 감염이나 BCG를 접종받은 사람들에게 더욱 흔하다. 반복되는 TST가 필요한 상황, 즉 결핵균을 취급하는 실험실에서 일하는 사람과 같은 고위험군에서는 PPD의 증폭효과 때문에 TST의 판독이 어려워질 수 있으므로 2단계의 검사를 실시해 놓는 것이 바람직하다<sup>10, 14)</sup>. 첫 번째 검사 1-3주 후에 두 번째 검사를 실시해서 이것을 기본검사 결과로 간주한다. 만약 두 번째 검사 결과가 양성이라면 이전의 감염을 의미하는 것이고, 음성이라면 미감염자로 취급하게 된다. 후일, 즉 여러 해가 경과된 후 음성자가 양성으로 전환되면 이것은 최근 수 년 내에 감염된 것으로 간주하여 LTBI에 대한 치료를 할 수 있다<sup>30)</sup>. 이 방법의 이론적 배경은 결핵균에 감염되지 않았다면 이에 대한 세포면역이 없으므로 PPD에 의한 증폭효과도 생기지 않는 것이다<sup>31)</sup>.

#### 3) 위양성 및 위음성을 보이는 경우

위양성 반응이 나타나는 경우는 무증상의 비결핵 mycobacterium 감염이 있는 경우, BCG로 인한 교차반응에 의해서이다. 이러한 경우의 위양성률에 대해서 국내에서는 그동안 구체적인 언급이 없었고, 단순히 위양성 반응이 나타날 수 있다는 사실만이 강조되어서 BCG 접종을 받으면 TST는 LTBI의 진단법으로 가치가 없는 것처럼 교육되고 있었다.

그러나 최근의 메타분석 연구결과를 보면 TST의 가치는 생각보다 훨씬 높다. BCG 접종을 1세 이전에 시행하고 TST의 양

성 기준을 10 mm 이상으로 정의했을 때 위양성률은 단지 6.3% 이고, BCG를 접종하고 10년 이상이 경과된 경우의 위양성률은 1%에 불과하다<sup>9)</sup>. 그러나 BCG를 1세 이후에 접종하면 TST의 위양성률은 40%에 달하고, 10년 이상이 경과되어도 위양성률은 20%나 된다<sup>9)</sup>. 또한 비결핵 mycobacterium 감염시에도 단지 2% 만 10 mm 이상의 위양성을 나타내기에 모든 인구가 비결핵 mycobacterium 감염이 발생하였다 가정하더라도 TST의 특이도는 98%에 달한다. 더욱이 비결핵 mycobacterium 감염의 TST에 대한 위양성 문제는 결핵균에 의한 감염은 매우 드물지만 비결핵 mycobacterium 감염이 높은 지역에서 중요하다. 따라서 생후 1개월 이내에 BCG 접종을 실시하고 결핵 감염 발생이 비교적 높은 국내에서는 TST에 대한 BCG의 위양성 영향은 심각하게 고려될 사항은 아니다<sup>9)</sup>.

반면에 위음성 반응이 나타나는 경우는 약독 생백신을 접종하고 4주 이상 경과되지 않았을 때, 무력증(anergy), 면역저하 및 면역결핍이 있는 때이다. 그 밖에 더욱 중요한 요인은 검사당시 피하주사 혹은 너무 적은 양의 항원성분을 주사하는 등 PPD를 잘못 투여한 경우와 PPD를 잘못 보관한 경우 등이다<sup>28)</sup>.

또한 활동 결핵이 있더라도 첫 검사의 약 20%에서는 여러 요인에 의해서 위음성 반응을 보이므로, TST 결과가 음성이라도 결핵균이 체내에 없다고 결론지을 수 없다. 특히 파종 결핵인 결핵 뇌막염과 속립 결핵이 있는 경우는 위음성의 확률이 더욱 높다<sup>32)</sup>. Steiner 등<sup>33)</sup>에 의하면 결핵균 배양검사에서 양성이었던 속립 결핵, 결핵 뇌막염, 선천 결핵 환자의 14%에서 진단 당시 TST가 음성이었다가 후일 양성반응을 보였으며, 5%는 치료 후에도 계속 음성반응을 보였다.

홍역이나 수두와 같은 급성 바이러스 질환에 이환되었을 때도 TST에 대한 영향이 존재하는데 홍역은 잠복기부터 발진이 생기고 난 후 평균 18일(8-42일)까지<sup>34)</sup>, 수두는 잠복기부터 발진 6일까지 TST에 대한 반응을 감소시킨다<sup>35)</sup>. MMR, 수두, 경구용 장티푸스, 경구용 소아마비, 두창과 같은 생백신은 백신에 따라 4-6주 동안 TST에 영향을 미칠 수 있으나<sup>3, 28)</sup>, 동시에 시행하면 영향을 미치지 않는다<sup>36)</sup>. 따라서 TST를 생백신과 시간차를 두고 시행하는 경우는 정확한 결과를 얻기 위해서 생백신 접종 후 4-6주 이후에 실시한다.

면역억제제인 부신피질 호르몬과 TST의 관계에 대해서는 대부분의 연구가 성인을 대상으로 한 것들이고, 소아에 해당하는 정보는 아직 없다. 일반적으로 prednisone을 하루에 15 mg 이상 투여한 경우는 영향이 있다고 여겨지는데<sup>14)</sup>, 한 연구에 의하면 하루에 40 mg의 prednisone을 평균 2주간 투여하면 양성반응이 음성으로 전환되었고, 약제를 끊은 후 평균 6일 후에 다시 양전되는 것을 확인하였다<sup>37)</sup>. 그러나 2일에 한번 투여하는 경우에는 영향을 미치지 않았다<sup>38)</sup>.

4) BCG를 맞은 경우의 TST 판독시 고려할 사항

앞서 언급한 바와 같이 BCG 접종 후 TST 반응의 크기를 가지고 결핵균에 대한 방어력을 예측할 수는 없다. 왜냐하면 TST

는 결핵균에 대한 감각상태, 즉 감염의 유무를 확인하는 검사이지 면역능력을 대변하는 검사는 아니기 때문이다<sup>39)</sup>. 따라서 BCG 접종 후에 TST를 실시하여 그 반응에 따라 BCG 재접종을 시행하는 것은 올바른 방법이 아니며, 오히려 재접종함으로써 LTBI의 진단에 가장 중요한 TST의 가치를 떨어뜨리는 부작용만 유발하는 것이다.

TST를 실시하고 그 반응을 해석할 때 BCG에 의한 교차반응인지, 결핵균 감염에 의한 것인지를 구별은 불가능하다. 그러나 BCG 접종력이 TST의 금기사항은 아니다. 결핵 환자와 접촉력이 있는 경우는 BCG에 의한 것보다는 감염에 의한 반응일 가능성이 높다. 그 이유로는 BCG에 대한 TST 반응이 모든 사람에게 나타나는 것은 아니며, BCG 후의 TST 반응이 10 mm 이상 나타나는 경우도 매우 드물고, 시간이 경과되면서 BCG의 영향이 소실되기 때문이다<sup>9, 40)</sup>.

Lifschitz의 연구<sup>41)</sup>에 의하면 BCG를 출생 직후 접종하고 생후 6개월에 TST를 실시했을 때 50%에서는 음성반응을 보였고, 생후 1년에는 거의 모든 예에서 음성반응을 보였다. 또한 BCG를 신생아기에 접종하고 생후 9-12개월에 TST를 시행했을 때 50%에서만 반응이 나타났고, 2-3세 연령에서는 10-20%, 접종 후 5년이 경과한 시기에는 오직 5%만 반응이 나타난 연구도 있어 BCG에 대한 TST의 영향은 보통 의사들이 생각하는 것보다 약하다고 할 수 있다<sup>42)</sup>. 아울러 266,000명의 학생을 대상으로 한 싱가포르의 연구<sup>43)</sup>에서는, 출생시 BCG를 접종하고 12세에 TST를 실시하여 10 mm 이상인 군과 5 mm 미만인 군을 4년간 관찰한 결과 10 mm 이상인 군에서 활동 결핵으로 발전할 위험이 5-48배 높았던 것으로 보아 BCG 후의 TST 반응이 10 mm 이상인 경우는 BCG에 의한 위양성 반응의 가능성보다는 실지 감염에 의한 반응이라는 사실을 시사한다.

그러나 BCG 접종을 1세 이후에 시행하면 TST에 미치는 영향은 매우 크다. BCG를 2-5세에 접종받으면 20-25년이 지나도 10-15%에서는 계속 양성반응을 보이고, 6세 이후에 맞은 경우는 25%에서 양성으로 유지되며 25 mm 이상의 반응이 보이기도 한다. 그러므로 1세 이후에 BCG를 접종 받았다면 TST의 LTBI에 대한 진단 가치는 매우 떨어진다<sup>9, 44)</sup>. 또한 사용한 BCG의 질과 균주의 차이에 따라 다르며, BCG 접종 후 경과된 시간이 짧을수록, BCG를 여러 번 접종한 경우, TST의 시행 횟수가 많을수록 양성 결과가 나타날 가능성은 높다<sup>28)</sup>.

결론적으로 BCG를 1세 미만, 특히 신생아기에 접종했다면 결핵환자와의 접촉력이 있거나, 결핵 감염이 의심되는 증상을 가지는 환자의 TST 판독에는 과거의 BCG 접종력을 고려하지 말아야 한다. 만약 반응이 양성이라면 모든 경우에 흉부 방사선 검사를 실시해서 LTBI와 활동 결핵을 감별해야한다.

2. 잠복결핵 감염의 새로운 진단법

술기의 어려움, BCG에 의한 교차반응의 가능성, 판독을 하기 위하여 2회 방문이 필요한 TST의 단점을 보완하기 위하여 결핵

균의 특이항원에 대한 세포 면역반응을 측정하는 새로운 두 검사 방법이 최근에 상품화되었다(T cell-based interferon- $\gamma$  releasing assay [IGRA]). 하나는 QuantiFERON<sup>®</sup> (QFT)-TB Gold 혹은-TB Gold In Tube (Cellestis, Victoria, Australia)로 전혈을 사용하여 결핵균의 특이항원인 ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (p4)에 반응하는 T 세포에서 분비되는 interferon- $\gamma$ 를 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 측정한다. 다른 하나는 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom)로 ESAT-6, CFP-10에 특이적으로 반응하여 interferon- $\gamma$ 를 생산하는 말초혈액의 단핵구를 혈액에서 분리하여 enzyme-linked immunosorbent spot test (ELISPOT)로 검출한다<sup>5, 6)</sup>.

두 검사에서 사용되는 특이항원은 결핵균 계통의 region of difference 1 (RD1)에 존재하는 유전자 항원으로 BCG 균주인 *M. bovis*나 *M. avium*과 같이 환경에 존재하는 비결핵 mycobacterium에는 결여되어 있기에 TST에서 문제가 되는 위양성 반응이 나타나지 않는다는 이론적 배경으로 개발되었다<sup>45)</sup>. 따라서 결핵이 발생률이 높지 않은 미국, 영국에서는 최근 TST를 대신하거나 보조하는 방법으로 IGRA의 사용이 시작되고 있다<sup>5, 6)</sup>.

그러나 연구된 지역 및 국가의 결핵 발생률에 따라 TST와 IGRA간의 예민도, 특이도, 일치율에 대한 결과가 매우 다양하다. 다만 IGRA와 TST를 일반적 관점에서 비교할 때 IGRA의 장점은 1회 방문으로 충분하고, 체외 검사이기에 이상반응의 위험이 감소하며 재검사를 하여도 증폭효과가 없다는 점이다. 그러나 가격이 비싸고, 여러 기구가 준비된 검사실이 필요하며, 림프구의 생명력을 유지하기 위하여 검체를 매우 조심스럽게 다루어야 하는 단점이 있다. 더욱이 증폭효과는 없지만 결핵균에 노출되고 수 개월 혹은 수 년이 경과된 후에 IGRA를 다시 검사하면 어떤 결과를 나타낼 지 자료가 없기에 모르는 상황이다<sup>45, 46)</sup>. 또 다른 단점은 TST는 반응크기에 따라 질병으로 이환되는 위험을 그동안의 축적된 자료를 통해 예측이 가능하지만<sup>47)</sup>, 반면에 IGRA 양성 결과는 자료가 부족하므로 추후 활동 결핵으로 진행할 위험에 대해 예측이 불가능하다는 점이다.

폐결핵과 같이 결핵균 객담도말검사나 배양검사의 결과로 진단의 기준을 명확히 정의할 수 있는 경우는 TST와 IGRA간 검사의 정확도를 평가할 수 있으나, LTBI와 같이 다른 검사법으로 진단의 기준을 정의할 수 없는 경우는 TST와 IGRA간에 어느 쪽의 결과가 정확한 것인지 단정할 수 없다<sup>45)</sup>. 오히려 TST는 LTBI에 대한 진단법으로서 수 십년간 전세계적으로 사용되어져 왔기에 이에 대한 자료가 많이 존재한다. 반면에 상품화된 IGRA는 최근 수 년간의 자료만 존재하는데 특히 제약품사 중심의 연구 자료가 대부분이다. 따라서 아직은 IGRA 결과만을 가지고 LTBI의 유무를 판단할 수 있는 상황은 아니다<sup>7, 8, 45)</sup>. 가장 최근에는 IGRA의 낮은 민감도와 TST 결과와의 불일치 때문에 결핵 환자 접촉자에 대한 LTBI 유무를 확인하는데 있어 TST를 대체할 수 있는 검사법으로 적절한 지 의문을 제기하는 연구결과들이 발표되고 있다<sup>48, 49)</sup>.

## 잠복결핵 감염의 치료

현재 LTBI의 권장 치료는 isoniazid (INH)를 투여하는 것으로 이로 인한 부작용의 위험보다는 질병으로 발전할 수 있는 위험이 높다는 사실을 근거로 시행되고 있다. 증상이 없고 방사선 소견이 정상인 LTBI 소아의 INH 치료는 100%에 가까운 효과가 있다<sup>3-5)</sup>.

최근에 감염된 소아와 청소년은 감염에서 질병으로의 발전 가능성이 높기에<sup>24)</sup> LTBI가 진단된 소아 및 청소년은 INH 치료를 반드시 받아야 한다. 과거 3개월 이내에 결핵환자와의 접촉력이 있는 경우는 TST 반응이 음성이라도 INH 치료의 적응이 되는데, 결핵균이 체내에 들어와 TST 반응이 생기는데 최대 12주가 필요하나 결핵 뇌막염은 TST 반응이 생기기 이전인 감염 후 4-6주 만에 발생하는 경우도 있기 때문이다. TST 반응이 음성이라도 INH 치료의 적응이 되는 경우는 HIV 감염이 있거나 5세 미만의 소아가 특히 해당된다<sup>3)</sup>. 하지만 결핵의 고발생 지역에서는 근본적인 결핵퇴치 차원으로 감염원의 숫자를 줄이기 위한 노력이 필요하므로 후일 결핵 질환으로 발전할 수 있는 LTBI가 있는 전 연령을 대상으로 한 치료도 고려할 수 있다.

현재 추천되는 약제와 기간, 용량 및 대상은 국가와 단체에 따라 차이가 있는데, 미국은 전 연령을 대상으로 LTBI의 치료로 INH 9개월 투여를 권장하며, INH에 대한 부작용으로 투여가 어려운 때는 rifampin (RIP)을 4개월간 투여한다. 최근 성인에서 시도되었던 RIP, pyrazinamide (PZ) 2개월 병합요법은 간독성의 위험도 있고, 또한 소아에서의 경험도 없기에 절대로 사용하지 말아야 한다<sup>28)</sup>. 반면 영국에서는 35세 이하 연령을 대상으로 INH 6개월 혹은 INH와 RIP 병합요법을 3개월간 사용한다<sup>5)</sup>. 한편 프랑스에서는 3세 미만, 경우에 따라선 10세까지 LTBI에 대해 INH와 RIP 병합요법을 6개월간 사용한다<sup>50)</sup>. INH 용량도 차이가 있어 미국은 10-15 mg/kg, 영국, WHO, 국제결핵연맹에서는 5 mg/kg를 추천한다. 미국에서 치료기간을 6개월보다는 9개월로 정한 이유는 6개월보다 12개월을 투여하는 것이 더 효과적이지만 12개월과 9개월간을 비교할 때 약제의 순응도를 고려하면 그 효과에 차이가 없기 때문이다<sup>3, 4)</sup>. INH 단독 내성이 있는 결핵균에 의한 LTBI의 치료는 일반적으로 RIP 6개월을 사용한다. RIP, PZ 2개월 병합요법은 간독성 때문에 사용하지 않는다<sup>28)</sup>.

검사가 어려운 최빈국을 대상으로 국제결핵연맹의 LTBI 치료에 대한 권고안을 알면 LTBI 치료가 결핵관리에 얼마나 중요한지 알 수 있다. 연맹은 결핵균 객담도말검사 양성 환자가 동거인인 5세 미만의 소아에게 아무런 검사 없이 접촉력만으로 항결핵제 치료를 시행하라고 제안하고 있다. 이 방법을 제안한 이유는 실지 감염이 없는 대상에게도 약제를 투여하는 단점이 있지만 결핵관리를 위해 가장 손쉬운 방법이고, 만약 감염되었다면 병으로 진행될 가능성이 매우 높은 연령층이며, 약제 내성 발생의 가능성에 대해 주의하지 않아도 되기 때문이다<sup>51)</sup>.

항결핵제를 투여하기 전에는 간독성 등의 증상이나 다른 부작용에 대한 설명을 하고 이에 대한 설명지를 제공하는 것이 좋다. 소아의 경우 간염을 포함한 부작용의 발생이 성인에 비해 매우 낮으므로 부작용에 대한 고위험군(예, 만성 간염, 파중 결핵, 간담도계 질환 등)이 아니라면 기초검사를 포함하여 주기적인 간기능 검사는 필요하지 않다. 그러나 약제의 순응도를 높이고, 혹시 생길 수 있는 부작용을 관찰하기 위해 한달에 한번씩 방문을 하여 처방하는 것을 원칙으로 한다. 치료에 있어 약제의 총 투여일수가 중요한데, INH 9개월은 270번을 12개월 이내에, INH 6개월은 180번을 9개월 이내에, RIP 4개월은 120번을 6개월 이내에 치료를 종료해야 한다. 약제를 중단하고 오래 경과되었거나, 자주 중단했던 경우는 처음부터 다시 치료를 시작해야하며, 약제를 중단한지 2개월 이상 경과된 경우는 활동 결핵을 감별하기 위하여 검사를 다시 시행해야한다<sup>3)</sup>.

항결핵제가 모유수유에 나쁜 영향을 미친다는 보고는 아직까지 없다. 따라서 금기사항은 아니나 수유모가 INH를 투여 받거나, 혹은 모유수유를 하는 영아가 INH를 투여 받는 상황이라면 영아에게 pyridoxine을 처방해야한다. 또한 모유수유에 나오는 INH의 양은 영아를 치료할 만큼 농도가 높지 않으므로 영아가 INH 치료의 적응이 된다면 따로 투여하여야 한다. 또한 BCG를 접종받았다고 LTBI의 치료기준에 영향을 주지 않으므로 BCG 접종여부와 상관없이 모든 것을 적용시킨다<sup>3)</sup>.

다제 내성 결핵균에 의한 잠복 감염의 치료

현재 전세계적으로 큰 문제가 되고 있는 다제 내성 결핵균에 의한 LTBI 치료 방침은 아직 최종적으로 정립되지 않았으며 또한 매우 복잡하다. 따라서 다제 내성 결핵 환자와의 접촉에 의한 LTBI 치료는 전문가에 의뢰해야 한다. 다제 내성 결핵은 multi-drug-resistant (MDR) 결핵과 extensively drug-resistance (XDR) 결핵으로 구분되는데 MDR 결핵의 정의는 1차 약제 중 가장 효과적인 INH와 RIP에 모두 내성을 가지는 경우이고, XDR 결핵의 정의는 MDR 결핵의 정의를 만족하면서 2차 약제 중 가장 효과적인 fluoroquinolone에 내성이 있으면서 세 가지 주사용 약제(amikacin, kanamycin, capreomycin) 중 적어도 한 가지에 내성을 가지는 경우이다<sup>52)</sup>.

2008년 WHO 지침<sup>52)</sup>에 따르면 다제 내성 결핵환자와의 접촉자 관리는 각 국가의 매우 심각해서 각 국가의 결핵관리정책에 응급상황으로 포함시킬 것으로 권장하고 있다. 앞서 언급한 바와 같이 일반 결핵환자와의 접촉자 조사도 필요하나, MDR, XDR 결핵은 치료도 매우 어렵고 사망률도 높아 매우 위험한 상황이므로 이들과의 접촉자에 대한 조사를 가장 중요하게 생각하여 우선적으로 시행하여야 한다.

현재까지 LTBI의 치료 약제로 널리 연구된 것은 INH 뿐이고, RIP도 INH만큼은 아니지만 연구가 되어 있다. 그러나 MDR 결핵균에 감염된 경우 이 두 약제에 대해 모두 내성을 보이므로 치

료제로 사용할 수 없다. 따라서 WHO는 현재까지 두 약제 이외에 명확한 효과가 있다고 밝혀진 LTBI 치료제가 없으므로 2차 약제로 MDR 결핵 접촉자에 대한 치료를 일반적으로 시행하는 것은 권하고 있지 않다<sup>52)</sup>. 대신 MDR 결핵환자와의 긴밀 접촉자는 적어도 질병으로의 이행 확률이 높은 시기인 2년간 임상적으로 세심한 추적관리를 시행하고, 만약 활동 결핵으로 발전한다면 감염원의 항결핵제 감수성 검사 결과를 참고하여 감수성이 있는 약제들로 치료를 한다<sup>3, 14, 52)</sup>.

그렇지만 전문가들은 ciprofloxacin과 PZ의 병합요법이 가장 적절한 치료일 것이라 예측하고 있으며<sup>53, 54)</sup>, 그 외 ofloxacin이나 levofloxacin과 PZ, PZ와 ethambutol 혹은 ethionamide의 병합요법도 제안되고 있다<sup>55, 56)</sup>. 또한 INH 내성이라도 반 정도가 저단계의 내성을 보이므로 INH 용량을 15-20 mg/kg로 증량하면 이를 극복할 수 있으므로 병합요법의 한 약제로 고용량 INH의 사용도 고려하고 있다<sup>56)</sup>. 비록 fluoroquinolone이 동물실험을 통해 소아의 연골 형성에 장애를 줄 수 있다는 연구<sup>57)</sup>가 있어 일반적으로 소아에서 사용하고 있지 않지만, 사람에서 증명된 바 없으며<sup>58)</sup> 약제의 선택이 제한적인 상황에서 fluoroquinolone의 사용은 이로운 점이 더 많을 것이라 판단된다<sup>52)</sup>. 치료의 권장 기간 또한 확실히 정해진 것이 없어 대개 6-12개월을 권하고 있다<sup>54, 56)</sup>.

결 론

결핵의 발생을 줄이기 위한 노력으로 결핵 환자의 조기 진단 및 치료, 감염원과 접촉자의 역학조사, 잠복결핵 감염의 치료가 필수적이다. 그러나 지금까지 국내에서는 결핵 환자의 조기 진단 및 치료에만 주로 관심을 가졌기 때문에 결핵관리의 한계점에 다다랐다. 따라서 근본적인 결핵관리를 위해서는 후일 감염원의 역할을 하는 잠복결핵 감염을 적극적으로 치료하여 결핵균의 전파 사슬을 원천적으로 끊어야 한다.

잠복결핵 감염을 진단하기 위한 가장 중요한 검사는 결핵피부 반응검사로 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 그 중 검사의 위양성 반응이 가장 문제인데 비결핵 mycobacterium에 의한 감염과 BCG로 인한 교차반응으로 인해 유발될 수 있다. 그러나 최근의 한 메타분석 결과에 의하면 잠복결핵 감염의 진단에 있어 결핵피부 반응검사의 가치는 매우 우수하다. 만약 BCG 접종을 1세 이전에 시행하고 TST의 양성 기준을 10 mm 이상으로 정했을 때 위양성의 비율은 단지 6.3% 정도이며, 비결핵 mycobacterium 감염시에도 위양성 비율은 단지 2%에 불과하다.

따라서 국내처럼 생후 1개월 이내에 BCG 접종을 실시하고 결핵감염 발생이 비교적 높은 현실을 감안할 때 결핵피부반응검사에 대한 BCG의 위양성 영향은 심각하게 고려되어야 할 사항은 아니다. 잠복결핵 감염이 있는 소아는 후일 질병의 발생 가능성이 높은 보유자이므로, 결핵피부반응검사에 대한 올바른 개념을 가지고 이들을 적극적으로 진단하고 치료하는 것은 우리나라의 결핵 퇴치를 위해 매우 중요하고 시급한 사안이라 생각된다.



## 요 약

결핵은 아직도 전세계적으로 소아에서 높은 유병률과 사망률을 보이는 질환이다. 아쉽게도 결핵에 대한 새로운 진단법, 치료법, 예방법에 대한 과학적 혹은 임상 연구는 주로 성인에 초점을 맞추어 왔으며 소아 결핵은 상대적으로 등한시되어 왔다. 그러나 특히 소아 결핵은 감염 후 중한 질환으로 진행되기 쉬우며 이는 사망을 초래하기도 한다. 또한 소아청소년기의 잠복결핵 감염은 후일 결핵균의 재활성으로 인하여 미래의 감염원으로 작용한다.

따라서 미래의 결핵 발생을 줄이기 위해서는 잠복결핵 감염에 대한 특징, 진단, 치료에 대해 이해하는 것이 매우 중요하다. 그러나 우리나라의 국가 결핵관리정책에는 이러한 개념들이 완전히 적용되지 않았으므로, 가능한 빨리 포함되고 시행되어야 한다.

## References

- Kim JH. Evaluation for the usefulness of BCG vaccine: a survey for prevalence change of disseminated tuberculosis in children. Seoul: Korea Food and Drug Administration, 2007:42-6.
- Korean Center for Disease Control and Prevention, Korean Institute of Tuberculosis. Annual report on the tuberculosis notified cases in Korea, 2005. Seoul: Division of AIDS & Tuberculosis, Korean Center for Disease Control and Prevention; Korean Institute of Tuberculosis. 2006:11-26.
- Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49(RR-6):1-51.
- Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR 2005;54(RR-12):1-81.
- 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, 2006:105-16.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-15):49-55.
- Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. Expert Rev Mol Diagn 2006;6:413-22.
- Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. Curr Opin Pediatr 2007;19:306-13.
- 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.
- Rigaud M, Borkowsky W. Tuberculosis in children. In : Rom WN, Garay SM, eds. Tuberculosis. 2nd ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins Co, 2004:607-24.
- Starke JR, Smith KC. Tuberculosis. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, PA : Saunders Co, 2004:1337-79.
- Munoz FM, Starke JR. Tuberculosis. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, PA : Saunders Co, 2004:958-72.
- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003;362:887-99.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
- Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc 1975; 50:90-106.
- Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999;353:444-9.
- Rose CE Jr, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. Am Rev Respir Dis 1979;119:6039.
- Fine PE. BCG: the challenge continues. Scand J Infect Dis 2001;33:243-5.
- Flynn JL, Chan J. Tuberculosis: latency and reactivation. Infect Immun 2001;69:4195-201.
- Genewein A, Telenti A, Bernasconi C, Mordasini C, Weiss S, Maurer AM, et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. Lancet 1993;342:841-4.
- Kato-Maeda M, Bifani PJ, Kreiswirth BN, Small PM. The nature and consequence of genetic variability within Mycobacterium tuberculosis. J Clin Invest 2001;107:533-7.
- del Castillo Otero D, Peñafiel Colás M, Alvarez Gutiérrez F, Soto Campos JG, Calderín Osuna E, Toral Marín J, et al. Investigation of tuberculosis contacts in a nonhospital pneumology practice. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:790-5.
- Ellner JJ. Review: the immune response in human tuberculosis - implications for tuberculosis control. J Infect Dis 1997;176:1351-9.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:392-402.
- Nelson LJ, Jereb JA, Castro KG. New guidelines about latent tuberculosis infection in children and adolescents: a welcome advancement. Pediatrics 2004;114:1084-6.
- Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:215-8.
- Grzybowski, S, Fishault H, Rowe J, Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities followed by the chest clinic service. Am Rev Respir Dis 1971; 104:605-8.
- American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report of

- the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Illinois : American Academy of Pediatrics, 2006:678–98.
- 29) Bours D, Zeros G, Panaretos C, Vassilatos C, Sifakas N. Palpation vs pen method for the measurement of skin tuberculin reaction (Mantoux test). *Chest* 1991;99:416–9.
  - 30) Bass JB Jr, Serio RA. The use of repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:394–6.
  - 31) Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1991;159:15–21.
  - 32) Hoskyns W. Paediatric tuberculosis. *Postgrad Med J* 2003;79:272–8.
  - 33) Steiner P, Rao M, Victoria MS, Jabbar H, Steiner M. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculin-negative tuberculosis). *Am J Dis Child* 1980;134:747–50.
  - 34) Starr S, Berkovich S. Effects of measles, gamma-globulin-modified measles and vaccine measles on the tuberculin test. *N Engl J Med* 1964;270:386–91.
  - 35) Belsey MA. Tuberculosis and varicella infections in children. *Am J Dis Child* 1967;113:444–8.
  - 36) Brickman HF, Beaudry PH, Marks MI. The timing of tuberculin tests in relation to immunization with live viral vaccines. *Pediatrics* 1975;55:392–6.
  - 37) Bovornkitti S, Kangsadal P, Sathirapat P, Oonsombatti P. Reversion and reversion rate of tuberculin skin reactions in correlation with the use of prednisone. *Dis Chest* 1960;38:51–5.
  - 38) MacGregor RR, Sheagren JN, Lipsett MB, Wolff SM. Alternate-day prednisone therapy. Evaluation of delayed hypersensitivity responses, control of disease and steroid side effects. *N Engl J Med* 1969;280:1427–31.
  - 39) Fine PEM, Sterne JAC, Ponnighaus JM, Rees RJ. Delayed type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet* 1994;344:1245–9.
  - 40) Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Gurin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 3:S71–4.
  - 41) Liffschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics* 1964;36:624–7.
  - 42) Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Gurin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;141:621–5.
  - 43) Chee CB, Soh CH, Boudville IC, Chor SS, Wang YT. Interpretation of the tuberculin skin test in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:958–61.
  - 44) Canadian Medical Association. Canadian Immunization Guide. 6th ed. Ottawa : Authority of the Minister of Health, 2002: 71–6.
  - 45) Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340–54.
  - 46) Davies PDO, Drobniewski F. The use of interferon- $\gamma$ -based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:1–3.
  - 47) Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:805–9.
  - 48) Machado A Jr, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J, et al. Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:446–53.
  - 49) 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.
  - 50) Olivier C. Tuberculosis: diagnosis of contact persons and chemoprophylaxis in children. *Arch Pediatr* 2003;10:847–52.
  - 51) Rieder HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7 Suppl 3: S333–6.
  - 52) World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva : WHO, 2008:135–9.
  - 53) Stevens JP, Daniel TM. Chemoprophylaxis of multidrug-resistant tuberculosis infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide: a decision analysis. *Chest* 1995;108:712–7.
  - 54) Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a Delphi survey. *Chest* 1994;106:431–4.
  - 55) Horn DL, Hewlett D Jr, Alfalla C, Peterson S, Opal SM. Limited tolerance of ofloxacin and pyrazinamide prophylaxis against tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1241.
  - 56) Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765–71.
  - 57) Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:392–9.
  - 58) Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127–9.