

# 우리나라 잠복결핵감염 검진전략의 경제성 분석

김상원 · 강길원 · 신삼철 · 송승은

충북대학교 의과대학 의료정보학 및 관리학교실

## Economic Analysis of Latent Tuberculosis Infection Screening Strategies in Korea

Sang-Won Kim, Gil-Won Kang, Sam-Chul Shin, Seung-Eun Song

Department of Health Informatics and Management, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

**Background:** Although interferon-gamma release assay (IGRA) is now available alternatives to tuberculin skin test (TST) for detection of latent tuberculosis infection (LTBI), the cost of IGRA test is much higher than TST. So economic analysis of LTBI screening strategies have been done in many countries, but there are few reports in Korea. This study examined cost analysis of LTBI screening strategies in Korea.

**Methods:** The economic outcomes were evaluated by five strategies. These were 1) TST alone, 2) IGRA alone, 3) combination of TST and IGRA (TST followed by IGRA) and 4) no testing no prevention, 5) no testing all prevention. Last two strategies were added to compare with three main LTBI screening strategies. Decision analysis model were used to perform economic analysis. A cohort study of Korean Institute of Tuberculosis and the data of published literatures were used to estimate the cost analysis.

**Results:** In a base-case scenario which was assumed that TST specificity was 80%, TST alone was the least expensive strategy. In a alternative scenario which was assumed that TST specificity was 97%, the combination of TST and IGRA was the least expensive strategy. Sensitivity analysis shows that patients adherent rate to LTBI treatment, TST sensitivity, IGRA sensitivity and IGRA specificity did not have a significant impact on the outcomes.

**Conclusion:** In Korea, for the diagnosis of LTBI at the time of child and adolescent, TST alone reduces medical costs compared with IGRA alone or combination of TST and IGRA.

**Keywords:** Costs and cost analysis; Latent tuberculosis infection; Tuberculosis

### 서 론

활동성 결핵 환자와 가까이 지낸 사람은 결핵균에 감염되었을 위험성이 크므로 접촉자 검진을 통해서 결핵감염자를 조기에 발견하여 치료할 필요가 있다. 이러한 고위험군을 대상으로 한 검진은 결핵 발병의 위험성이 큰 사람들을 조기에 발견하여 치료함으로써 결핵의 감염원을 차단하는 효과적인 결핵퇴치방법으로 알려져 있다[1].

접촉자 검진의 주된 목적은 결핵균에 감염되었지만 증상이 없는

잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)을 찾아내는 것이다. LTBI는 결핵균에 감염되어 체내에 소수의 살아있는 균이 존재하나 외부로 배출되지 않아 타인에게 전파되지 않으며, 증상이 없고, 항산균검사와 흉부 X선검사에서 정상인 경우를 말한다. 현재 결핵감염 진단에 이용되는 2가지 검사는 투베르쿨린검사(tuberculin skin test, TST)와 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)이며 두 검사법 모두 활동성 결핵과 LTBI를 구분하지 못한다. 그러므로 LTBI는 결핵감염검사에서 양성으로 판정된 자 중에서 임상적으로 활동성 결핵을 배제한 후 진

Correspondence to: Gil Won Kang

Department of Health Informatics and Management, Chungbuk National University College of Medicine, 52 Naesudong-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-804, Korea

Tel: +82-43-261-2838, Fax: +82-43-261-3459, E-mail: gilwon67@chungbuk.ac.kr

Received: August 28, 2013 / Accepted after revision: December 16, 2013

© Korean Academy of Health Policy and Management

단한다[2].

오랫동안 TST가 유일한 결핵감염의 검사법으로 시행되어 왔지만 우리나라는 아직도 기저 결핵감염률이 높을 뿐 아니라 대부분의 국민이 Bacilli Calmette-Guerin (BCG) vaccine 접종을 받고 있으므로 접촉자 검진에서 TST 양성으로 나오더라도 과거 결핵감염이 원인인 경우가 많다. 이러한 높은 위양성 비율은 불필요한 예방화학적 대상자의 증가를 초래하고, 이것은 국가결핵관리사업에 대한 신뢰성을 약화시킨다. 최근 IGRA의 유용성이 입증되면서 2009년부터 국내에서도 이 검사의 사용에 대해 언급하고 있다. IGRA는 정맥혈을 이용함으로써 TST의 단점인 시술자의 측정오차가 나타나지 않고, BCG 접종 혹은 비결핵항산균감염에 의한 위양성 반응이 나타나지 않는다. 그렇지만 검사비가 고가여서 사용에 걸림돌이 된다[3].

접촉자 검진의 범위와 방법은 각 나라의 결핵역학 및 경제여건에 따라 다르게 적용하고 있는데, LTBI의 검사법인 TST와 IGRA검사도 국가결핵관리에 어떻게 적용할지에 대해서 국가별 지침은 다양하다. 미국은 TST를 사용할 어느 상황에서도 IGRA검사로 대체하여 사용할 수 있다고 언급하고 있으며(single screening strategy) [4], 영국은 TST를 먼저 시행하고 양성자에 한해 IGRA를 시행하여 양성일 때 실제 결핵감염으로 판정하는 방법(dual screening strategy)을 권고하고 있다[5]. 우리나라의 경우 정상면역 성인에서 TST가 LTBI 진단의 기본검사이지만, 2회 이상 비씨지 접종한 경우, TST를 시행할 수 없는 경우, 환자의 순응도가 낮아 TST 시행 시 필요한 2회 병원 방문이 어렵다고 생각되는 경우에는 IGRA 단독검사를 시행할 수 있다고 하였으며, 비씨지 접종에 의해 TST에서 위양성일 가능성이 증가하였다고 의사가 판단한 경우에는 특이도가 높은 IGRA를 추가로 하는 TST/IGRA 병합법 사용도 가능하다고 하였다[6]. 특히 소아청소년의 잠복결핵의 진단에서 만 5세 미만 연령에서는 민감도가 떨어지므로 LTBI 검사방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다고 하였으며, BCG를 1세 이후에 접종받았거나, 2회 이상 접종받은 특별한 상황을 제외하고는 5-18세 소아청소년에서 LTBI 검사로 TST 단독검사를 사용하도록 하였다[4].

LTBI 검진전략 개발 시 가장 중요한 역할을 하는 것은 경제성 평가이다. 미국이나 유럽을 비롯한 선진국에서는 LTBI 검사방법의 경제성을 평가하는 많은 문헌들이 발표되고 있다. 하지만 국내에서는 TST와 IGRA의 유용성과 예방치료효과 비교에 대한 연구는 있으나, LTBI 검사의 경제성 평가에 대한 연구는 이루어진 적이 없다. 따라서 저자들은 우리나라 역학자료와 비용자료를 이용해서 LTBI 검진전략을 평가해 보고자 한다. 이러한 연구는 우리나라 LTBI 검진전략을 수립하는데 기초자료를 제공해 줄 수 있을 것이다.

## 방 법

질병관리본부의 결핵진료지침에 따라 TST 단독검사, IGRA 단독검사, TST/IGRA 2단계 검사로 검진전략을 나누었으며[6], 잠복 결핵 검진을 하지 않은 경우를 가정하여, 모든 대상자를 예방치료 하지 않을 경우와 모든 대상자를 예방치료를 했을 경우 두 가지를 추가하여 총 5가지의 전략을 만들었다. 각 전략에 따른 비용을 추정하기 위해서 먼저 의사결정수(decision tree)를 사용하여 각 전략에 따른 단계별 의사결정과 그에 따른 상황을 작성하였다(Figures 1-4). 의사결정수는 Treeage Pro 2013 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA)을 이용해 구축하였다.

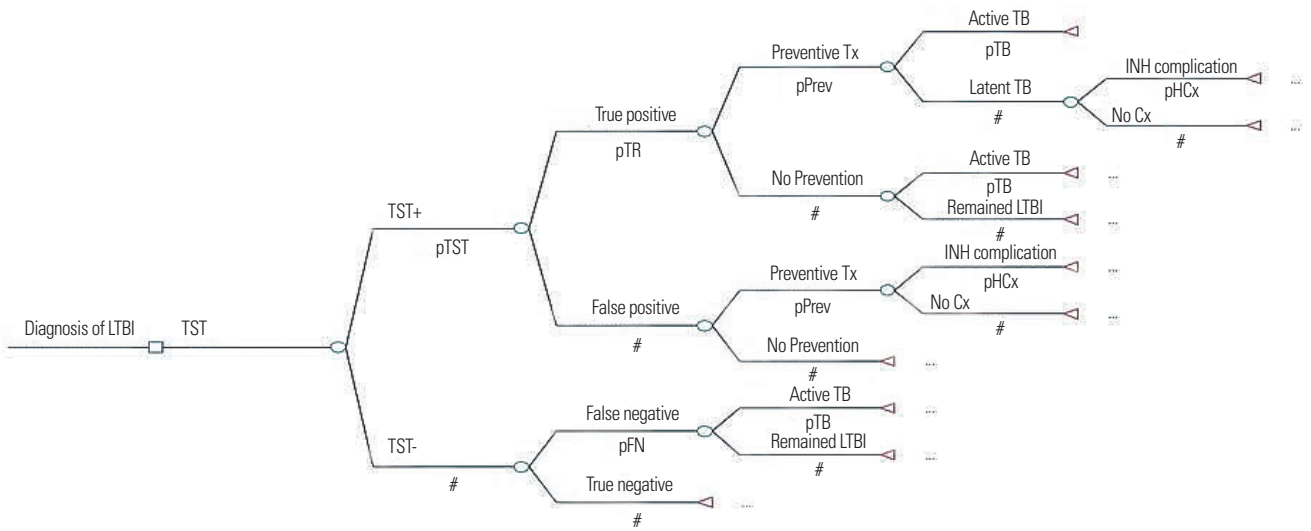
구축된 의사결정수상의 각 단계별 확률을 추정하기 위해서 질병관리본부의 학술연구 용역사업으로 진행된 결핵고위험군 코호트 자료를 일차적으로 이용하였는데, 집단발병이 발생한 학교가 주요 대상자 모집기관이며 보건소 등록 환자의 가족접촉자도 포함하였다[7]. 2008년도 1차부터 2011년도 4차까지 모집된 코호트 대상자는 총 2,957명이었으며, 대상자 선정기준은 전염성 폐결핵 환자의 가족이나 친구(밀접 접촉자) 중 7-40세 연령을 대상으로 하였으며 평균 연령은 15.4세이었다. 코호트에 따르면 총 2,957명 중 TST 10 mm 이상 양성반응은 681명으로 양성률은 23.0%, IGRA<sup>1)</sup> 양성반응자수는 359명으로 양성률은 12.1%이었다. 또한 TST 양성자 681명 중 258명이 IGRA 양성반응이 나타나게 되어 양성률은 37.8%였다.

각 전략에 따른 비용을 알아보기 위하여 잠복결핵검사비용, 잠복결핵치료비용, 결핵 및 약제독성간질환치료비용을 산출하였는데 본 연구에서는 보험자 관점에서 공식적 의료비용을 가지고 비용항목을 결정하였다. 또한 잠복결핵의 치료로 사용하는 이소니아지드(isoniazid, INH)의 대표적인 부작용이 간독성이고 그 외 부작용은 임상적인 중요성이 적으므로 잠복결핵치료의 부작용으로 약제독성간질환의 치료비용만을 고려하였으며[6], 코호트 대상자의 양성률을 기준으로 1년간의 분석기간을 가정하여 1인당 평균 치료비용을 산출하였다.

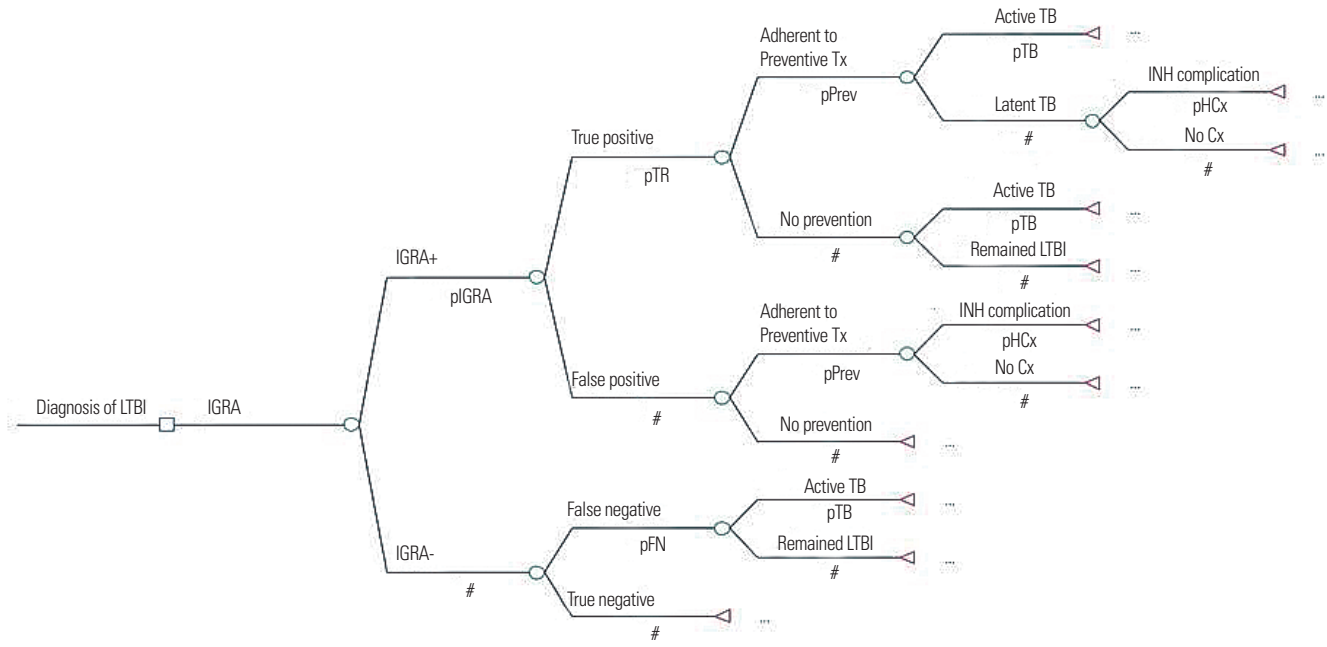
우선 잠복결핵검사비용은 TST와 IGRA검사 각각의 비용과 질병관리본부 결핵진료지침에 따른 외래방문비용을 합하여 산출하였다(Table 1).

잠복결핵치료비용 역시 질병관리본부 결핵진료지침에 따른 실험실 검사비용과 외래방문비용 그리고 9개월간 INH 약제비용을 합하여 산출하였다. 검사비는 의료기관 종별에 따라 가산이 붙기 때문에 환자가 어떤 의료기관을 이용하는지에 따라 비용이 달라진다. 잠복결핵치료를 어떤 종별의 의료기관에서 할지 모르기 때문에, 이 연구에서는 결핵치료를 하는 의료기관의 종별 구성을 차용하여 사용하였다. 결핵치료를 하는 의료기관의 종별 구성은 2011

1) 본 연구에서 IGRA는 QFT-GIT (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) 방법을 말함.



**Figure 1.** Screening and isoniazid (INH) preventive therapy using tuberculin skin test (TST) alone. Decision analysis model for predicting the costs and the occurrence of tuberculosis (TB) due to latent TB by screening a cohort of close contacts and treating the test-positives with INH using TST alone (Fig. 1), interferon-gamma releasing assay (IGRA) alone (Fig. 2), combination of TST and IGRA (TST followed by IGRA, Fig. 3), and no testing (Fig. 4). A decision node (□) is the decision to test a contact by using the respective screening procedure. Branches from a chance node (○) represent the possible outcomes of an event; terminal nodes (◁) are assigned the cost of a prior series of actions and events. Probabilities (p): see model specifications; #: complementary probability (all probabilities of chance node's branches to sum to 1.0).



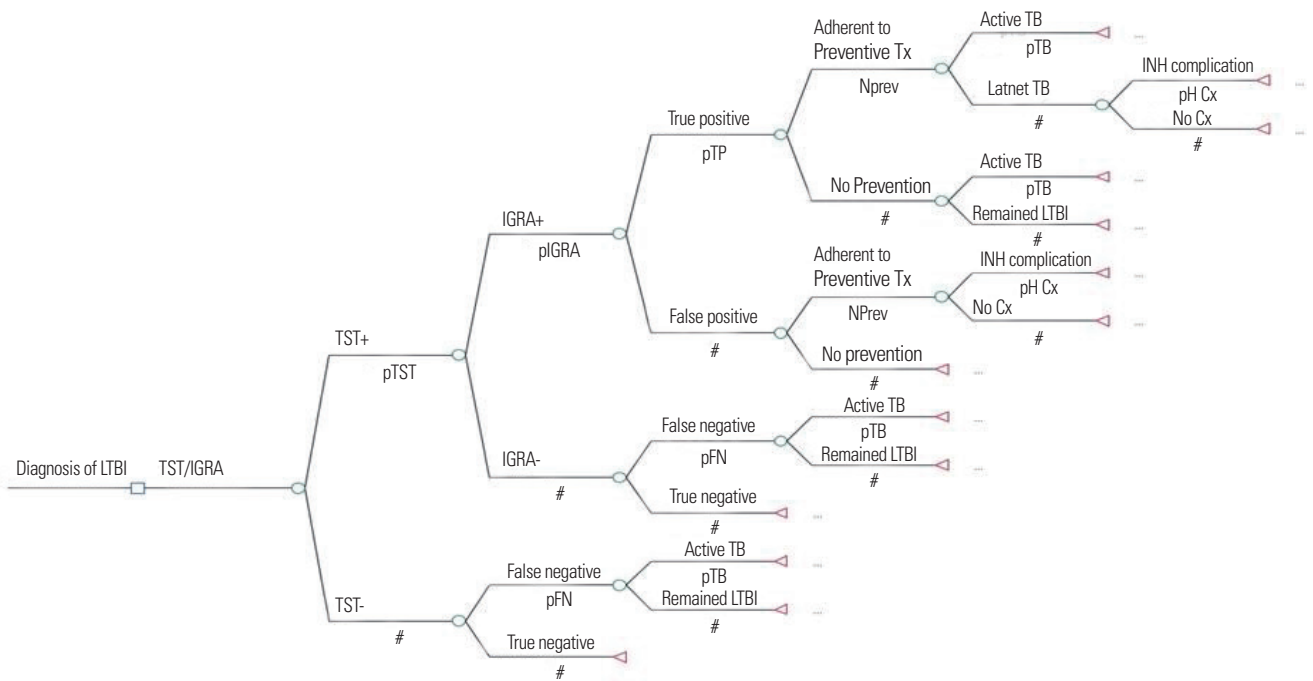
**Figure 2.** Screening and isoniazid (INH) preventive therapy using interferon-gamma releasing assay (IGRA) alone.

년 건강보험심사평가원 환자표본자료<sup>2)</sup>를 이용해서 추정한 의료기관 중별 결핵 환자 외래진료건수 비중을 이용하였다. 결핵 환자 외래진료건수 비중은 보건기관 1.8%, 의원 19.2%, 병원 9.0%, 종합병원 40.5%, 종합전문병원 29.6%이었다(Table 1).

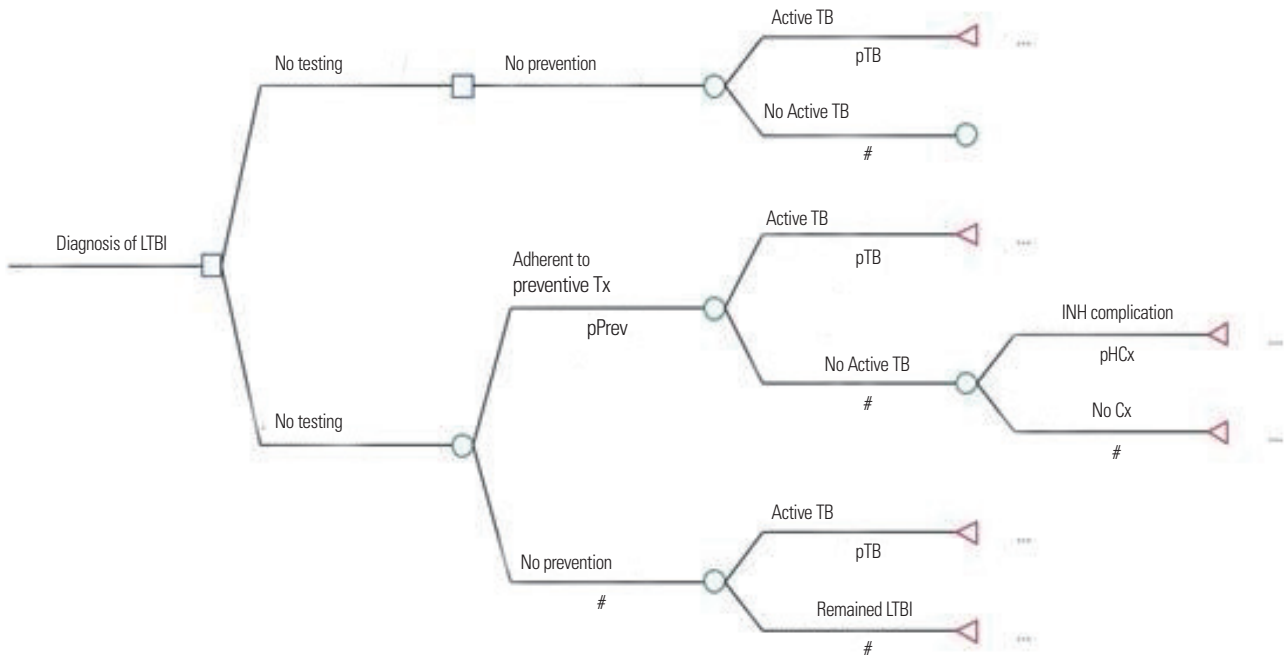
결핵치료비용은 2011년 건강보험심사평가원의 환자표본자료를

이용하여 5가지 단계를 거쳐 산출하였다. 1단계로 주상병이나 기타 상병이 결핵(A15, A16)인 진료건을 산출하였고, 2단계로 이 중에서 주상병이 결핵(A15, A16), 객혈(R042), 기침(R05), 진단검사에서 폐음영 이상(R91)인 경우로 한정하였으며, 3단계로 처음 진료일과 마지막 진료일 간의 차이가 6개월 이상인 경우만을 추출하였다. 4단

2) 본 자료는 건강보험심사평가원의 표본자료(HIRA-NPS-2011-0052)를 활용하였으며, 연구의 결과는 보건복지부 및 건강보험심사평가원과 무관함.



**Figure 3.** Screening and isoniazid (INH) preventive therapy using combination of tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma releasing assay (IGRA).



**Figure 4.** Screening and isoniazid (INH) preventive therapy using no testing no prevention (assumed that all close contacts are not treated). And screening and INH preventive therapy using no testing all prevention (assumed that all close contacts are treated by INH).

계로 질병관리본부 결핵진료지침에 따른 결핵치료와 관련한 검사와 외래방문 그리고 INH, 리팜핀(rifampin), 에탐부톨(ethambutol), 피라진아미드(pyrazinamide)를 6개월간 병용 치료하는 표준요법을 기준으로 산출한 비용을 최소 비용으로 간주하여 진료비가 이 최소 비용(30만 원) 미만인 경우는 제외하였으며, 5단계로 비급여 비용을 추정하기 위해서는 2009년 건강보험 환자 진료비 실태조사[8]의 비급여 본인부담률 16%를 적용하여 최종 결핵진료비용을 산출하였다(Table 1, Figure 5).

결핵치료 관련 독성간질환 진료비 역시 2011년 건강보험심사평가원의 환자표본자료를 이용하여 1단계로 주상병이나 기타병명이

결핵(A15, A16) 및 독성간질환(K71)인 진료건을 산출하였고, 2단계로 주상병이 결핵 관련 질환(A15, A16, R042, R91)이면서 독성간질환(K71)인 경우로 한정하였으며, 3단계로 비급여 본인부담률 16%를 적용하여 최종 진료비를 산출하였다(Table 1, Figure 5).

의사결정수의 단계별 확률을 추정하기 위하여 한국교육학술정보원(Korea Education & Research Information Service), PubMed Central를 통하여 일반 키워드로 검색한 국내의 임상문헌을 활용하였다. 먼저 질병관리본부의 결핵진료지침에 따라 잠복결핵을 치료하지 않은 군에서 결핵발병의 위험률을 10%, 잠복결핵을 치료한 군에서 결핵발병 위험률을 4%로 추정하였다[6]. Park 등[9]은 결핵치

**Table 1.** Direct medical and technical costs per patient of each events

Details of costs	Costs (₩) <sup>†</sup>
Tuberculin skin test cost	25,003
Test	1,758
Two out-patient visits	23,245
Interferon-gamma releasing assay <sup>‡</sup> cost	112,495
Test	100,884
One out-patient visit	11,611
Latent TB infection treatment cost <sup>‡</sup>	72,695
Initial laboratory test before treatment (complete blood cell count, liver function test)	16,581
3 out-patient visits	34,856
3 liver function tests	18,828
Isoniazid 300 mg/day for 9 months	2,430
TB treatment costs <sup>‡</sup>	2,348,580
TB drug-induced toxic hepatitis treatment costs <sup>‡</sup>	1,246,367

TB, tuberculosis.

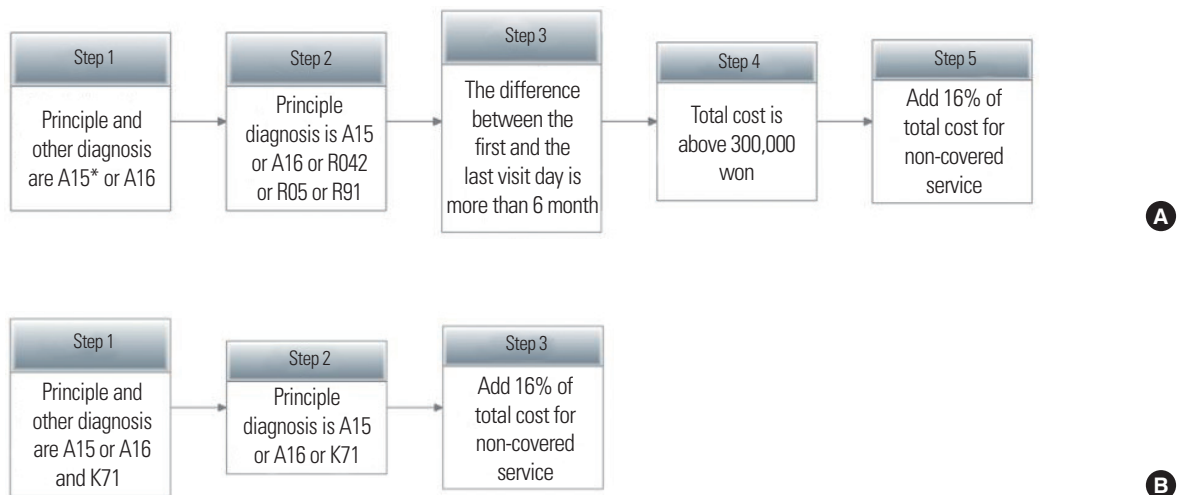
<sup>†</sup>Costs expressed in won. <sup>‡</sup>QFT-GIT (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) method. <sup>‡</sup>Costs were calculated using 2011 Health Insurance Review & Assessment Service national patients sample.

**Table 2.** Lists of variable parameters

Variable	Probability % (range) <sup>†</sup>	References
Risk of TB after untreated LTBI	10	[6]
Risk of TB after treated LTBI	4	[6]
Risk of hepato-toxicity associated with LTBI treatment <sup>‡</sup>	2.7	[9]
Patients adherent rate to LTBI treatment <sup>‡</sup>	57 (53–76)	[10,14-16]
TST, cut-off > 10 mm		
Sensitivity	77 (71-82)	[11,17-19]
Specificity	80 <sup>‡</sup> , 97 <sup>§</sup> (35-98)	[11,17-19]
IGRA <sup>  </sup>		
Sensitivity	78 (73-82)	[11,17-19]
Specificity	96 (94-98)	[11,17-19]
Prevalence of LTBI Close contact	5 (5–41)	[12]

TB, tuberculosis; LTBI, latent TB infection; TST, tuberculin skin test; IGRA, interferon-gamma releasing assay.

<sup>†</sup>Range obtained from the literature. <sup>‡</sup>Isoniazid 300 mg/day for 9 months [6]. <sup>‡</sup>Values derived from estimates of TST sensitivity, and IGRA sensitivity and specificity, and assuming close contact with TB (LTBI prevalence=5% [17]). <sup>§</sup>Values derived from average specificity in non-Bacilli Calmette-Guerin vaccinated populations [13]. <sup>||</sup>QFT-GIT (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) method.



**Figure 5.** Reserch scheme for treatment cost of (A) tuberculosis (TB) and (B) TB drug-induced toxic hepatitis. \*KCD (Korean classification of disease) code.

**Table 3.** Sensitivity analysis for patients adherent rate to LTBI treatment and TST sensitivity, IGRA sensitivity, IGRA specificity (calculated by base-case scenario)

Variable	Costs (₩)
Patients adherent rate to LTBI treatment = 57%	
TST	48,020
IGRA <sup>†</sup>	138,614
TST/IGRA	69,343
No testing no prevention <sup>‡</sup>	234,858
No testing all prevention <sup>§</sup>	206,127
Patients adherent rate to LTBI treatment = 76%	
TST	51,571
IGRA	138,751
TST/IGRA	69,442
No testing no prevention <sup>‡</sup>	234,858
No testing all prevention <sup>§</sup>	206,127
TST sensitivity = 71%	
TST	49,374
IGRA	138,614
TST/IGRA	70,507
TST sensitivity = 82%	
TST	47,092
IGRA	138,614
TST/IGRA	68,545
IGRA sensitivity = 73%	
TST	48,020
IGRA	140,451
TST/IGRA	696,70
IGRA sensitivity = 82%	
TST	48,020
IGRA	137,314
TST/IGRA	69,113
IGRA specificity = 94%	
TST	48,020
IGRA	134,369
TST/IGRA	67,004
IGRA specificity = 98%	
TST	48,020
IGRA	142,635
TST/IGRA	71,560

TST, tuberculin skin test; IGRA, interferon-gammareleasing assay; LTBI, latent TB infection; TB, tuberculosis.

<sup>†</sup>Base-case scenario, TST specificity=80%; TST sensitivity=77%; TST positive rate at cohort=23%; IGRA sensitivity=78%; IGRA specificity=96%; IGRA positive rate at cohort=12.1%. <sup>‡</sup>QFT-GIT (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) method. <sup>§</sup>Assumed that all close contacts are not tested and not treated. <sup>§</sup>Assumed that all close contacts are not tested and treated by Isoniazid.

료약제인 INH의 간독성 합병증 확률을 2.7%라고 하였으며, LoBue와 Moser [10]은 잠복결핵치료를 권유받은 군에서 실제 80% 이상의 용량을 복용한 비율은 57%라고 하였다(Table 2).

Pai 등[11]은 기존 연구들의 체계적 평가를 통해 BCG 접종국가와 BCG 비접종국가의 잠복결핵검사방법의 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 비교하면서, BCG 접종국가의 TST 민감도는

평균 77%, TST 특이도는 평균 59%, IGRA 민감도는 평균 78%, IGRA 특이도는 평균 96%라고 하였다. 하지만 본 코호트에서 TST 특이도를 BCG 접종국가의 평균값인 59%로 할 경우 코호트자료의 TST 양성률과 맞지 않았는데, 이는 연구에서 사용한 코호트의 평균 연령이 15.4세인 것과 관련이 있다. 대부분의 연구에서는 전체 연령을 대상으로 민감도와 특이도를 산출했기 때문에 평균 연령 15.4세인 본 코호트의 경우에 TST 양성률이 23%가 되려면 TST 특이도는 최소한 78% 이상이어야 한다. Reichler 등[12]은 결핵 환자와 밀접하게 접촉한 고위험군에서 잠복결핵의 유병률이 5-41%라고 하였는데, 이를 감안하여 잠복결핵 유병률의 최소값인 5%일 때의 TST 특이도인 80%를 기본 시나리오(base-case scenario)로 하여 분석을 하였고, BCG 비접종국가의 평균 TST 특이도인 97%를 대체 시나리오(alternative scenario)로 하여 분석하였다(Table 2).

한편 Diel 등[13]은 비용효과분석에서의 질보정수명은 전 생애를 통한 시간프레임을 감안해야하므로, 검사 및 치료경로의 단일 단계에서 상대적 영향에 대한 분석은 비용분석만으로도 가능하다고 하였으며, 본 연구에서도 잠복결핵 검진을 통해 잠복결핵으로 진단을 받게 되면 예방화학치료를 함으로써 발병을 예방한다는 효과는 동일하고, 현성 결핵이 발병하거나 잠복결핵 예방화학치료의 합병증이 생기더라도 적절한 치료를 받을 경우 생존연수에는 큰 영향이 없다는 가정하에 비용분석을 하였다.

이 연구에서 비용이나 확률 결정에 있어서 여러 가정이나 자료의 한계점을 극복하기 위하여 국외 문헌고찰을 통해서 인용한 확률에 대하여 민감도분석을 수행하였다. 우선 잠복결핵치료를 권유받은 군에서 실제 치료를 시행한 확률의 변이가 결과에 영향을 미치는지 확인하기 위하여 확률에 변화를 주어 결과를 확인하였다. 연구들에 따르면 잠복결핵치료를 권유한 군에서 실제 잠복결핵치료를 끝낸 군은 57%에서 76%까지 보고가 있다[10,14-16]. 이에 따라 57%와 76%로 확률을 따로 하여 결과에 영향을 미치는지 시뮬레이션을 하였으며 평가에 영향을 주지 않음을 확인하였다(Table 3).

또한 잠복결핵검사의 민감도와 특이도의 변화가 결과에 어떻게 영향을 미치는지에 대하여 민감도분석을 하였다. 연구들에 따르면 BCG 접종국가에서 TST 민감도는 평균 77% (71-82%), IGRA 민감도는 평균 78% (73-82%), IGRA 특이도는 평균 96% (94-98%)라고 하였다[11,17-19]. 이에 따라 확률의 최소값과 최대값을 따로 하여 결과에 영향을 미치는지 시뮬레이션을 하였으며 평가에 영향을 주지 않음을 확인하였다. TST 특이도의 경우 연구방법에서 설명한 대로 결과에 큰 영향을 미치게 되어 기본 시나리오와 대체 시나리오로 나누어 분석을 하였다(Table 3).

## 결 과

기본 시나리오에서 검진대상자 1인당 비용은 TST 단독검사의

**Table 4.** Economic outcomes associated with different LTBI diagnosis strategies

Variable	Costs (₩)
Base-case scenario, TST specificity 80%*	
TST	48,020
IGRA†	138,614
TST/IGRA	69,343
No testing no prevention‡	234,858
No testing all prevention§	206,127
Alternative scenario, TST specificity 97%	
TST	85,545
IGRA	138,614
TST/IGRA	81,100
No testing no prevention‡	234,858
No testing all prevention§	206,127

TST, tuberculin skin test; IGRA, interferon-gamma releasing assay; LTBI, latent TB infection; TB, tuberculosis; INH, isoniazid.

\*Base-case scenario, TST specificity=80%; TST sensitivity=77%; TST positive rate at cohort=23%; IGRA sensitivity=78%; IGRA specificity=96%; IGRA positive rate at cohort=12.1%. †QFT-GIT (QuantIFERON-TB Gold In-Tube) method. ‡Assumed that all close contacts are not tested and not treated. §Assumed that all close contacts are not tested and treated by INH. ||Alternative scenario, TST specificity=97%; TST sensitivity=77%; TST positive rate at cohort=23%; IGRA sensitivity=78%; IGRA specificity=96%; IGRA positive rate at cohort=12.1%.

경우 48,020원, IGRA 단독검사의 경우 138,614원, TST/IGRA 2단계 검사의 경우 69,343원이었다. 잠복결핵 검진을 하지 않고 모든 대상자를 예방치료하지 않았다고 가정한 경우 검진대상자의 1인당 비용은 234,858원이었고 모든 대상자를 예방치료하도록 권유하였을 경우 검진대상자의 1인당 비용은 206,127원으로 큰 차이를 보이지 않았다. 즉 기본 시나리오에 따르면 TST 단독검사가 가장 경제성이 높다고 할 수 있다(Table 4).

대체 시나리오에서 검진대상자 1인당 비용은 TST 단독검사의 경우 85,545원, IGRA 단독검사의 경우 138,614원, TST/IGRA 2단계 검사의 경우 81,100원이었다. 잠복결핵 검진을 하지 않고 모든 대상자를 예방치료하지 않았다고 가정한 경우와 모든 대상자를 예방치료하도록 권유한 경우의 검진대상자 1인당 비용은 기본 시나리오와 같이 각각 234,858원, 206,127원이었다. 즉 대체 시나리오에 따르면 TST/IGRA 2단계 검사가 가장 경제성이 높게 나타났다(Table 4).

본 연구에서는 기본 시나리오에 대해서 각 확률 자료의 최소값과 최대값을 적용시켜 결과에 영향을 미치는지에 대하여 민감도분석을 하였다. 잠복결핵치료를 권유한 군에서 실제 잠복결핵치료를 끝낸 군의 확률을 57%로 했을 경우 TST 단독검사가 48,020원으로 가장 경제성이 높았으며 76%로 했을 경우에도 TST 단독검사가 51,571원으로 결과에 영향을 주지 않았다(Table 3).

또한 TST 특이도를 제외한 잠복결핵검사법의 민감도와 특이도에 변화를 주면서 결과에 어떻게 영향을 미치는지에 대하여 분석을 하였는데, TST 민감도를 71%로 했을 경우 TST 단독검사가

49,374원으로 가장 경제성이 높았으며 82%로 했을 경우에도 TST 단독검사가 47,092원으로 결과에 영향을 주지 않았다. IGRA 민감도를 73%로 했을 경우 TST 단독검사가 48,020원으로 가장 경제성이 높았으며 82%로 했을 경우에도 TST 단독검사가 48,020원으로 결과에 영향을 주지 않았다. IGRA 특이도의 경우에도 94%로 했을 경우 TST 단독검사가 48,020원으로 가장 경제성이 높았으며 76%로 했을 경우에도 TST 단독검사가 48,020원으로 결과에 영향을 주지 않았다(Table 3).

## 고찰

활동성 결핵 환자와 접촉한 사람에서 잠복결핵검사 양성이면 최근 감염일 가능성이 높고, 최근 감염은 결핵 발병의 고위험요사이므로 결핵이 발병할 확률은 접촉자가 아닌 경우보다 훨씬 더 높다. 특히 학교에서의 집단발생을 최소화하기 위해서는 전염성 환자의 조기발견뿐만 아니라, 잠복결핵감염자 중 발병위험이 높은 최근 감염자를 잠복결핵검사를 통해 신속히 발견하여 예방화학치료를 함으로써 발병을 예방하는 것이 중요하다. 잠복결핵 검진의 목적은 검사를 통해 대상자에게 화학치료를 하여 활동성 결핵을 예방하는데 있다. 이 연구는 경제성 평가를 통해 우리나라 국가결핵관리에서 LTBI의 검진전략에 대한 고찰을 할 수 있는 기회를 제공하고자 하였다.

LTBI 검진의 경제성 평가와 관련한 연구들은 크게 비용분석(cost analysis)을 한 그룹과 비용효과분석(cost-effective analysis)을 한 그룹으로 나뉜다. 비용효과분석은 질보정수명(quality-adjusted life years)과 수명연장을 분석의 지표로 하여 최종 결과를 점증적 비용-효과비(Incremental cost effectiveness ratio)로 제시한다 [20]. Diel 등[13]은 비용효과분석에서의 질보정수명은 전 생애를 통한 시간프레임을 감안해야하므로, 검사 및 치료경로의 단일단계에서 상대적 영향에 대한 분석은 비용분석만으로도 가능하다고 하였으며, Nienhaus 등[21]은 LTBI 검사의 경제성 평가에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 5개의 비용분석 연구들(cost analysis studies)과 8개의 비용효과분석 연구들(cost-effectiveness analysis studies)을 비교하면서 최근 많은 연구에서 비용효과분석이 적용되고 있는 추세라고 하였다. 본 연구는 비용분석을 통하여 잠복결핵 검진의 경제성 평가를 하였다.

최근 우리나라의 연구자료에 따르면 Park [1]은 접촉자 중에서 TST 양성률은 19세 미만에서는 27.3%였으나 35세 이상에서는 55.9%로 나이가 증가할수록 높았다고 하였으며, Bae 등[22]은 15-18세의 중고등학생들 중에서 결핵 환자의 동급생들의 TST 양성률은 14.1%라고 하였다. Aissa 등[23]의 연구에서도 접촉자 검진에서 접촉자의 나이가 증가할수록 TST 양성률이 높고 이런 현상은 결핵발생률이 높은 나라에서 출생한 사람에서 더 뚜렷하게 관

찰되었다고 하였다. 본 코호트의 TST 양성률이 23%로 나온 것은 대상자의 평균 연령이 15.4세로 낮기 때문으로 생각되며, BCG 접종국가의 평균 특이도를 적용할 경우 오류가 발생하게 된다. 본 연구에서는 TST 특이도 80%를 최소값(기본 시나리오)으로 하였고, BCG 비접종국가의 TST 특이도 97%를 최대값(대체 시나리오)으로 하여 경제성 평가를 하였다. Nienhaus 등[21]은 잠복결핵검사의 경제성 분석의 체계적 문헌고찰을 통해 유럽과 북미국가의 많은 연구들에서 TST/IGRA 2단계 검사가 가장 경제성이 높은 결과를 보였다고 했는데, 본 연구에서도 BCG 비접종국가의 평균 특이도를 적용한 대체 시나리오에서 TST/IGRA 2단계 검사가 가장 비용이 낮았다. 우리나라는 BCG 접종국가이므로 TST 특이도는 대체 시나리오보다는 더욱 낮을 것이므로 기본 시나리오와 같이 TST 단독검사가 가장 적은 비용이 될 것이다. 따라서 우리나라 중고등학생들의 집단발병에 대한 잠복결핵검사의 경우 경제적 측면에서는 TST 단독검사만으로 충분할 것으로 생각된다. 질병관리본부 결핵진료지침에 따르면 잠복결핵의 진단에서 만 5세 미만 연령에서는 민감도가 떨어지므로 LTBI 검사방법으로 IGRA를 사용하지 않아야 한다고 하였으며, BCG를 1세 이후에 접종받았거나, 2회 이상 접종받은 특별한 상황을 제외하고는 5-18세 소아청소년에서 LTBI 검사로 IGRA 단독 사용은 권하지 않는다고 하였다[4]. 즉 본 연구결과를 통해서도 우리나라 결핵진료지침에서 18세 이하의 소아청소년에서 TST 단독검사를 사용하도록 한 것은 합리적이라고 할 수 있다.

Diel 등[24]은 TST 양성률이 26% 이하인 경우 TST 단독검사방법이 가장 비용이 낮게 산출이 된다고 하면서 TST 양성률이 높은 경우 TST/IGRA 2단계 검사방법이 더 이상적이라고 하였다. 본 코호트에서도 TST 양성률이 23%이고, 기본 시나리오의 경우 TST 단독검사가 가장 비용이 낮게 나왔다. 하지만 19세 이상의 성인일 경우 TST 양성률이 높아지게 될 것이고 따라서 경제성 분석을 하게 되면 IGRA 단독방법이나 TST/IGRA 2단계 검사방법이 더 경제성이 높게 나올 가능성이 있을 것이다. 질병관리본부의 결핵진료지침에서 19세 이상에서 34세 까지의 성인의 경우 TST 단독검사가 LTBI의 기본검사이나 IGRA 단독 혹은 TST/IGRA 2단계 검사도 사용이 가능하다고 하였고, 35세 이상의 경우 LTBI에 대한 검사를 하지 않고 경과관찰을 하도록 하였다[4]. 향후 전체 연령에 대하여 LTBI 검사결과에 따른 결핵 발생률에 대한 보다 정확한 평가를 통하여 우리나라에 적합한 잠복결핵 검진전략이 세워져야 할 것이다.

경제성 평가는 자료의 부족과 단일한 방법론의 부재 등으로 어느 정도의 불확실성을 내포하고 있으며, 이러한 불확실성을 검토하기 위한 기본적 수단으로 민감도분석을 수행한다[20]. 이 연구는 국외 문헌고찰을 통해서 인용한 확률과 TST 특이도를 제외한, 잠복결핵검사법의 민감도와 특이도에 대하여 민감도분석을 수행하였다. 민감도분석의 결과, 모든 가정에서 이 연구의 결과를 뒤

집을 수는 없었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 본 코호트가 평균 15.4세의 소아청소년에 국한되어 전체 연령에서의 결핵 검진전략으로 일반화시킬 수 없었다. 18세 이상의 경우 TST 양성률이 더 높아지게 되면서 잠복결핵검사의 경제성 평가에서 다른 결과가 나타날 가능성이 있다[24]. 따라서 추후 연령에 따른 경제성 분석이 필요할 것이다.

둘째, 코호트 내의 자료에서 잠복결핵검사법의 민감도와 특이도 및 기타 확률변수를 구할 수가 없었다. 본 연구에서는 이에 대해 최근의 체계적 문헌고찰 연구들로부터 자료를 인용하여 전체 연령을 기준으로한 평균치를 이용하였고 민감도분석을 통하여 이에 대한 평가를 하였지만, 코호트 내에 이와 같은 변수의 자료가 있었다면 더 정확한 분석이 될 수 있었을 것이다.

셋째, 본 연구에서는 현성 결핵이 발병하거나 잠복결핵 예방화학적치료의 합병증이 생기더라도 적절한 치료를 받을 경우 생존연수에는 큰 영향이 없다는 가정하에서 비용분석을 하였는데, 향후 비용효과분석을 통해 실제 결핵 발병과 예방화학적치료의 합병증에 의한 질보정수명과 생존연수 손실에 대한 추가적인 분석이 필요할 것이다.

넷째, 본 연구에서는 보험자 관점에서 의료비용을 위주로 비용을 계산하였다. 보건의료에서 비용항목으로는 의료비용 외에도 교통비용, 시간비용, 간병비용 등의 비 의료비용과 생산성 손실비용, 그리고 할인율을 고려해야 한다. 따라서 추후 이를 고려한 추가연구도 필요할 것이다.

하지만 이러한 제한점에도 불구하고 이 연구는 18세 미만에서 TST 단독검사를 사용하도록 한 국가결핵진료지침이 의료비용만을 고려한 보험자적 관점에서 볼 때 경제성 평가의 측면에서도 적합하다는 것을 증명하였다는데 의의가 있다.

우리나라는 최근 결핵퇴치사업으로 접촉자 검진을 적극적으로 추진하고 있고 이의 일환으로 질병관리본부에서 TST 검사와 IGRA 검사를 이용하여 결핵고위험군 코호트사업을 진행하고 있다. 최근 개발된 IGRA 검사는 우리나라와 같은 BCG 접종국가에서 TST의 높은 위양성을 줄일 수 있는 장점이 있지만 TST 검사에 비하여 IGRA의 검사비용이 매우 높아 경제성 분석도 필요하다. 현재 질병관리본부 결핵진료지침에는 TST의 단점을 보완하는 검사방법으로만 IGRA를 권고하고 있다. 향후 우리나라 결핵 현실에서 TST와 IGRA의 유용성을 분석하고 특히, 18세 이상의 연령에 대해서 TST와 IGRA 검사를 어떻게 적절히 조합하여 사용할지에 대한 명확한 지침이 필요할 것이다.

## REFERENCES

1. Park JS. Prevalence and risk factors for mycobacterium tuberculosis infection among contacts of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Respir Dis* 2012;72(2):140-148.



2. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956-973.
3. Shim TS. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Korean J Med* 2012;82(3):284-290.
4. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-5):1-25.
5. 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.
6. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. Seoul: MEDrang Inc.; 2011.
7. Kim HJ. A cohort study of high-risk populations infected with *M. tuberculosis*. Seoul: Korean Institute of Tuberculosis; 2011.
8. Choi YS, Baek SJ, Im ES, Lee HW, Jang HJ. 2009 Medical expenses survey of patient with national health insurance. Research report 2010. pp. 68-73.
9. Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Comparison of effectiveness and adverse reactions between isoniazid 300 mg and 400 mg in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2006;60(1):44-48.
10. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(4):443-447.
11. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149(3):177-184.
12. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002;287(8):991-995.
13. Diel R, Schaberg T, Loddenkemper R, Welte T, Nienhaus A. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany. *Respir Med* 2009;103(12):1838-1853.
14. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):445-449.
15. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149(10):689-697.
16. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1863-1870.
17. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293(22):2756-2761.
18. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006;28(1):24-30.
19. Deuffic-Burban S, Atsou K, Viget N, Melliez H, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB test vs. tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(4):471-481.
20. Health Insurance Review and Assessment Service. Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals in Korea. Seoul: Health Insurance Review and Assessment Service; 2011.
21. Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv Res* 2011;11:247.
22. Bae JM, Kim EH, Wang OB. An usefulness of in vitro interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in middle- and high-school students in Jeju-Shi, Korea. *Tuberc Respir Dis* 2010;68(3):155-161.
23. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(9):1041-1047.
24. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006;28(1):35-44.