

Proposal to Revise the Screening Test for Latent Tuberculosis Infection in Close Contacts at Elementary Schools in Korea

Jong-Myon Bae

Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

초등학교 결핵 밀접접촉자의 잠복결핵 진단법 수정 제안

배종면

국립제주대학교 의학전문대학원 예방의학교실

The 2018 National Guideline for Tuberculosis Control, which was published by the Korea Centers for Diseases Prevention and Control (KCDC), mandates conducting an epidemiological survey among close contacts of active tuberculosis patients at public institutions such as schools. In the procedure for these surveys, the tuberculin skin test (TST) is mandated as the screening test for latent tuberculosis infection in elementary school students. However, several guidelines recommend using the interferon-gamma releasing assay (IGRA) for contacts aged over 5 years with a Bacillus Calmette–Guérin vaccination history. The main reason for this is that IGRA has a higher specificity and lower false positive rate than TST. In addition, IGRA requires only a single visit to draw blood and the results are available within 24 hours. These advantages could promote cooperation from both parents and students in conducting these surveys. Thus, these findings regarding the benefits of IGRA for surveys of close contacts at elementary schools should be incorporated into the KCDC guideline.

Key words: Latent tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Practice guideline, Tuberculin test, Interferon-gamma release tests

국내 집단시설 결핵역학조사 지침 요약

2018년 현재 우리나라의 결핵 주요 지표상 OECD 국가 중 여전히 높다는 점에서, 질병관리본부(질본)는 2013년도 ‘제1기 결핵관리종합계획’을 수립하면서 학교, 군부대 등 집단시설

Received: February 24, 2019 Accepted: May 8, 2019

Corresponding author: Jong-Myon Bae, MD, PhD
Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 63243, Korea

E-mail: jmbae@jejunu.ac.kr

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

결핵역학조사를 강화하였다[1]. 결핵역학조사의 목적은 지표환자와의 접촉자 중에서 새로운 결핵환자(Active tuberculosis patient, ATBP)를 발견하여 결핵전파를 차단하고, 잠복결핵감염자(Latent infection of tuberculosis, LTBI)를 확인하여 결핵발병을 예방하는 것이다[1]. 다시 말하자면 지표환자의 치료와 함께, 지표환자로 인해 감염된 ATBP와 LTBI를 조기에 진단하고 사전에 대응하기 위한 것이다.

역학조사 관련 지침[1]의 146쪽에 따르면, 지표환자 접촉자들 모두에 있어서 우선적으로 ATBP 진단을 위하여 흉부X선촬영검사(Chest X-ray test, CXR)를 시행하며, LTBI 진단을 위해 초등학생은 투베르쿨린 피부반응검사(Tuberculin skin test, TST)를, 중학생 이상은 인터페론감마 분비검사(Interferon-gamma releasing assay, IGRA) 혹은 TST/IGRA 병합검사를 시행

한다.

이상의 역학조사 지침에서 접촉자의 연령에 따라 LTBI 검사를 다르게 가져간 점에 대하여 5세 미만은 TST를 검사하고, 5-18세는 TST 검사를 권장한다는 기술에 따른 것으로 판단된다[1]. 그렇다면 6-12세 초등학생에 있어서 TST 대신 IGRA를 적용할 수 있다는 해석이 가능하다. 다시 말해서, 6-12세인 초등학생 접촉자에 있어서 LTBI 검사로 TST를 적용하는 현재의 지침에 대하여 IGRA를 우선 적용하는 수정안을 검토할 필요가 있다. 왜냐하면 IGRA는 TST의 단점들을 극복하고자 개발된 것이며[2], 각종 지침들[3,4]에서 BCG 예방접종력을 가진 5세 이상의 접촉자에 대하여 TST 대신 IGRA 사용을 더 선호하고 있기 때문이다.

초등학생에 대한 잠복결핵검사법 선정의 근거들

초등학생 접촉자들에게 LTBI 여부를 알아내기 위해 TST 보다 IGRA를 우선 적용할 경우 얻을 이득에 대하여는 다음의 4가지 측면에서 검토해 볼 수 있다.

첫째, 역학조사의 목적상 밀접 접촉자 중 결핵균 감염자를 찾아내는 것이기에, 특이도(specificity)가 더 높은 검사를 우선 적용하는 것이 더 합당하다고 본다. 이는 결핵균을 배출하는 ATBP에 밀접 접촉한 대상자 중 10%-30%가 감염이 된다는 점에 근거한 것이다[5]. 다시 말해서 감염자보다 2.3-9.0배 더 많은 70%-90%의 비감염자를 우선 배제할 수 있는 검사를 적용해서, 나머지 10%-30%의 감염자를 알아낼 수 있다면 집단시설 결핵역학조사의 목적을 더 용이하고 빠르게 달성할 수 있기 때문이다. 이런 이득뿐만 아니라, 밀접 접촉자로 선정된 학생 당사자와 학부모에게 비감염자임을 우선 통보하는 것이 역학조사 수행에 대한 협조를 구하기 쉽고, 빠른 시간 내에 정서적 안정을 가져와 역학조사로 인해 생길 학교생활의 지장을 최소화할 수 있기 때문이다[6]. 따라서 TST보다 IGRA를 우선 적용하는 것이 합당하다. BCG 백신을 필수적으로 접종한 국내 초등학생임을 감안할 때, TST와 IGRA의 민감도는 각각 75%-85%, 80%-85%로 유사한 수준이지만, 특이도는 각각 49%-65%, 89%-100%로, IGRA 특이도가 월등히 높기 때문이다[4,7].

둘째, LTBI 검사 양성으로 결핵균 감염자로 밝혀졌다고 해도, 이 중 약 10%만이 ATBP로 진행된다[5]. 그런데 ATBP로 진행될 10%를 예측하는 양성예측률(positive predictive value, PPV)은 TST 1.5%, IGRA 2.7%로 두 검사 모두 매우 낮은 수준이다[8]. 따라서 초등학생에게도 PPV가 더 높은 IGRA를 우선 적용하여, 그 결과에 있어 학생 당사자와 학부모의 이해수준을 높이는 데 도움이 된다.

셋째, 앞서 언급한 것처럼 TST의 PPV가 매우 낮은 가운데, PPV를 높이기 위해서 고위험군(high risk groups)에 검사를 시행하거나[7], TST/IGRA 병합검사를 한다[1]. 그런데, 현재 질

본 지침[1]의 108쪽에서는 초등학생에 있어 TST를 먼저 시행한 다음, 양성이 나오면 추가 검사없이 바로 LTBI 치료를 시작하고 있다. 따라서 TST를 우선 적용할 경우라도 결과가 양성이 나왔을 때, IGRA를 추가하여 PPV를 높이는 노력도 고려해 볼 필요가 있다. 즉, 위양성(false positive)이 더 낮은 검사를 추가로 적용해서, 불필요한 약물투여를 줄여야 하기 때문이다. 그런데 위양성을 낮추려면 특이도가 더 높은 검사를 적용해야 한다. 이런 점에서도 TST보다 특이도가 더 높은 IGRA를 우선 적용하는 것이 더 합당하다[4,7]. 이와 추가하여 국내 초등학생 모두가 BCG 접종력을 가지고 있고, 비정형결핵균 노출 가능성 때문에 TST 위양성이 높아질 수 있어, 이들 변수에 영향을 받지 않는 IGRA를 선택하는 것이 타당하기 때문이다[4].

넷째, 질본 지침[1]에는 역학조사착수를 위하여 접촉자 조사 대상 안내문과 설문지를 발송하고, 학부모를 위한 설명회를 개최하며, LTBI 치료동의서를 받도록 되어 있다. 역학조사 대상이 초등학생일 경우 당사자뿐만 아니라 학부모의 긍정적인 이해와 적극적인 협조가 있어야만 역학조사를 성공적으로 수행할 수 있다[6]. 따라서 TST에 비해 IGRA는 다음과 같은 장점 때문에 역학조사 수용을 더 잘 이끌어 낼 수 있다[7]. (1) TST는 검사와 판독을 위해 최소 두 번을 방문해야 하지만, IGRA는 1회 방문만 해도 된다. (2) TST 판독을 위해선 48-72시간이 소요되지만, IGRA는 24시간 이내에 가능하다. (3) IGRA 판독기준은 표준화되어 있지만, TST는 상황에 따라 판독기준이 달라지고 판독자에 따라 판독오류가 생길 수 있다.

초등학생에 대한 잠복결핵검사법으로 IGRA 시행 제안

이상의 4가지 측면들을 고려할 때, 국내 초등학생의 LTBI 검사로 TST보다 IGRA를 시행하는 것이 더 타당하다. 또한 BCG 백신이 필수예방접종인 국내 상황을 감안할 때, TST/IGRA 병합법에 있어서도 PPV가 보다 더 높은 IGRA를 먼저 시행한 다음 필요시 TST를 시행하는 IGRA/TST 병합법을 개발할 수 있도록 관련 근거들을 마련할 연구가 필요하다.

한편, IGRA 시행의 주요 한계로는 연령제한, 혈액채취, 검사 비용 문제이다[2]. 연령제한에 있어서, 5세 미만은 세포면역반응이 약해서 indeterminate의 판독유보가 높다는 이유로 권하고 있지 않지만[9], 본 논고의 대상은 6세 이상의 초등학생 결핵접촉자이므로 연령제한은 LTBI 시행의 장애가 되지 않는다. 혈액 채취에 있어서, 학부모의 사전 동의 후 숙련된 채취자가 채혈한다면 5세 미만 아동에 비하여 초등학생들에게서 채혈 협조가 보다 수월할 것이다. 또한 검사비용에 있어서, IGRA 검사는 TST보다 일인당 소요되는 비용이 더 높지만, ATBP와의 밀접접촉자인 고위험군에 대하여는 IGRA가 비용대비 효과가 높으며, TST 단독보다는 TST/IGRA 병합법이 불필요한 예방항결핵제 복용을 줄여서 비용절감을 한다고 보고하였다

[10]. 향후 국내 여건상 TST보다 IGRA 검사를 우선 시행함에 따른 대상자의 수용성, 비용효과 측면에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

결론적으로 필수 예방접종 프로그램에 의해 BCG접종력을 가진 국내 초등학생에 있어, 밀접접촉자에 대한 LTBI 검사는 TST보다 IGRA를 우선 시행하는 것이 근거바탕(evidence-based)으로 타당하며, 실보다 득이 많다는 점에서 가치중심(value-based)으로 합당하다.

참고문헌

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. National guideline for tuberculosis control, 2018 [cited 2019 Jul 20]. Available from: http://www.cdc.go.kr/board.es?mid=a20507020000&bid=0019&act=view&list_no=138005 (Korean).
2. Chawla H, Lobato MN, Sosa LE, ZuWallack R. Predictors for a positive QuantiFERON-TB-Gold test in BCG-vaccinated adults with a positive tuberculin skin test. *J Infect Public Health* 2012; 5(6):369-373.
3. Kitai I, Morris SK, Kordy F, Lam R. Diagnosis and management of pediatric tuberculosis in Canada. *CMAJ* 2017;189(1):E11-E16.
4. Hartman-Adams H, Clark K, Juckett G. Update on latent tuberculosis infection. *Am Fam Physician* 2014;89(11):889-896.
5. Korea Centers for Disease Control and Prevention. A to Z of latent tuberculosis infection [cited 2019 Jul 20]. Available from: http://www.cdc.go.kr/board.es?mid=a20501000000&bid=0015&act=view&list_no=143180 (Korean).
6. Gu H. News: students were tested after teachers. *JIBS*; 2018 Dec 28 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <http://www.jibs.co.kr/news/replay/viewNewsReplayDetail/2018122821491458590?feed=na> (Korean).
7. Starke JR; Committee On Infectious Diseases. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134(6):e1763-e1773.
8. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 2012;142(1):63-75.
9. Moon HW, Hur M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an updated review. *Ann Clin Lab Sci* 2013;43(2):221-229.
10. Soysal A, Türel O, Toprak D, Bakir M. Comparison of positive tuberculin skin test with an interferon-gamma-based assay in unexposed children. *Jpn J Infect Dis* 2008;61(3):192-195.