

활동성 폐결핵 환자의 소아청소년 접촉자 조사 결과: 2012년부터 2014년까지 단일 기관의 경험

이택진¹ · 김은경² · 정혜철²

CHA의과대학 분당차병원 소아과학교실¹, 내과학교실²

Outcomes of Child Contact Investigations of Active Pulmonary Tuberculosis Patients: A Single Center Experience from 2012 to 2014

Taek-jin Lee¹, Eun-kyung Kim², Hye-cheol Jeong²

Department of ¹Pediatrics and ²Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Purpose: The study aimed to determine data collected during tuberculosis (TB) contact investigations and to evaluate the outcomes of these investigations.

Methods: We reviewed medical records for child contacts of patients with culture-positive pulmonary TB aged 19 years or older between August 2012 and July 2014.

Results: A total of 116 child contacts were identified for 79 patients with culture-positive pulmonary TB. Of 116 contacts identified, 22% were incompletely screened. Of 90 contacts who completed screening, 42% had negative tuberculin skin test (TST) results, 58% had positive results, and 1% had active pulmonary TB at the time of investigation. Of 50 contacts with TB patients with a negative smear, 50% had positive TST results. Age ≥ 5 years (OR 8.3; 95% CI 2.3-30) and male gender (OR 3.9; 95% CI 1.5-9.9) were significantly associated with being incompletely screened.

Conclusions: Improvement is needed in the process of contact investigations to ensure that contacts of patients with active pulmonary TB are identified and appropriately screened.

Key Words: Tuberculosis, Contact investigation, Child

서론

전세계적으로 말라리아, 에이즈와 더불어 3대 주요 감

접수: 2015년 4월 8일

수정: 2015년 5월 6일

승인: 2015년 5월 7일

책임저자: 이택진

CHA의과대학 분당차병원 소아청소년과

Tel 031)780-5230, Fax: 031)780-5239

E-mail: bjloveu@cha.ac.kr

염병인 결핵은 백신과 치료제가 이미 개발되어 있음에도 불구하고, 아직도 이로 인한 사망자가 매년 2백만 명 정도 발생하는 것으로 세계보건기구에서는 추산하고 있다. 국내에서는 1962년 국가결핵관리체계를 구축하여 전국 보건소를 중심으로 결핵예방, 환자발견, 등록관리 및 치료사업 등을 체계적으로 실시하였고, 경제성장에 따른 주거 위생과 영양 상태의 개선, 전국민의료보험 도입에 따른 의료접근도의 향상 등으로 결핵의 신환자수는 1975년부터 1995년까지 20년 동안 13만 명에서 3만 명 정도로, 약 4분의 1 수준으로 크게 감소하였다. 그러나 이후 최근 20년간 신환자(과거 결핵 치료력이 없거나 1개월 미만의 치

료력이 있는 환자)의 수는 매년 3-4만 명 수준을 크게 벗어나고 있지 못하는 실정이다¹⁾. Bacille Calmette-Guérin (BCG) 접종이 소아에서 결핵성 수막염과 속립성 결핵과 같은 파종성 질환의 발생위험을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있지만, 성인형 결핵에 대한 예방효과에 대해서는 충분히 입증되지 못했다²⁾. 따라서 전염성 결핵 환자 발생 시, 최근 감염원과 접촉한 사람들을 대상으로 한 결핵 및 잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)의 진단 및 치료는 결핵 전파를 조기에 차단하기 위해서 반드시 필요한 조치다³⁾. 특히 5세 미만의 어린 영유아 및 사춘기 이후의 청소년들은 LTBI에서 결핵 질환으로 진행할 위험이 더욱 높기 때문에 보다 적극적인 감시와 주의가 요구된다⁴⁾.

이러한 이론적 배경으로 국내에서는 2011년부터 결핵 진료지침의 새로운 개발을 통하여 소아청소년 LTBI의 진단과 치료법 등을 표준화하였고⁵⁾, 민간 공공협력 결핵관리사업의 일환으로 의료기관 결핵환자 접촉자 검진사업을 통해 결핵환자의 접촉자에 대한 결핵 및 LTBI의 검진비용을 지원함으로써 보다 적극적인 접촉자 조사활동이 가능하게 되었다⁶⁾. 본 연구는 최근 단일 기관에서 진행된 소아청소년 접촉자 검진 활동 기간 동안 수집된 자료들을 분석하고, 그 결과들을 평가하고자 계획되었다.

대상 및 방법

1. 대상

2012년 8월부터 2014년 7월까지 최근 2년 간 분당차병원 호흡기내과에서 진단된 만 19세 이상의 결핵 환자들 중 환자의 책임이나 기관지폐포세척액 등의 배양검사에서 결핵균이 확인된 환자들과 그들의 가족 및 친척 중 소아청소년과에서 접촉자 검진을 받았던 대상들의 진료기록을 후향적으로 조사하였다. 2013년도 기준으로 경기도 성남 시에서 신고된 결핵 신환자수는 총 650명으로 인구 10만 명 당 65.3명이었다. 소아청소년 접촉자 중 분만 전 결핵으로 진단된 산모로부터 출생한 신생아, 과거 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)에서 양성반응을 보였거나 결핵의 과거력이 있는 자, TST 대신 인터페론감마 분비검사(interferon-gamma releasing assay, IGRA)만 받은 자 등은 조사 대상에서 제외하였다.

2. 방법

모든 소아청소년 접촉자들에 대한 결핵 및 LTBI의 진단과 치료는 결핵 진료지침⁴⁾을 따랐다. 즉 특별한 증상 및 징후가 없는 경우 흉부 X선 검사와 TST를 시행하고, 흉부 X선 검사에서 폐결핵이 의심될 경우는 항산균 도말 및 배양검사, 결핵균 핵산증폭검사, 흉부 전산화 단층촬영 등 결핵에 대한 평가를 하였다. 흉부 X선 검사가 정상이고 TST 결과가 10 mm 이상이면 LTBI의 치료를 시작하였다. TST 결과가 10 mm 미만인 경우, 생후 4주부터 5세 미만의 소아는 이소니아지드 10 mg/kg를 투여하면서 8-10주 후 TST를 반복하였다. 두 번째 TST에서 경결의 크기가 이전 검사에 비해 6 mm 이상 증가하지 않았다면 치료를 종결하였고, 6 mm 이상 증가하였다면 활동 결핵 여부를 확인 후 없을 때 LTBI에 대한 치료를 완료하였다. 5-18세의 소아청소년은 첫 번째 TST 결과가 10 mm 미만의 경우, 이소니아지드를 투여하지 않고 8-10주 후 TST를 반복하여 이전의 결과에 비해 6 mm 이상 증가하였다면 활동 결핵 여부를 확인 후 없을 때 LTBI 치료를 시행하였다.

LTBI의 치료는 기본적으로 이소니아지드 10 mg/kg (최대용량 300 mg)를 9개월 간 투여하였다. 만일 이소니아지드 내성환자와 접촉한 경우 리팜핀(10 mg/kg, 최대용량 600 mg)을 6개월 간 투여하였고, 다제내성(이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성이 있는) 결핵 환자와 접촉한 LTBI 환자는 치료하지 않았다. 환자의 부모가 짧은 투약 기간을 선호하는 경우에는 이소니아지드와 리팜핀을 병합하여 3개월 간 투여하였다. 결핵 및 LTBI의 치료 시 간독성의 위험인자(약물, 대사장애, 바이러스 감염 등)가 있다면 치료 전 혈청 간효소 수치를 확인하였고, 모든 환자들을 대상으로 치료 시작 4 주 이내 혈청 간효소 수치를 확인하였다.

3. 자료 분석

범주형 변수의 분석 시 카이제곱 검정으로 분석하여 각 군을 비교하였으며, *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 정하였다. 또한 통계적으로 유의한 차이가 있었던 변수를 선택한 후 피어슨의 상관관계, 다변량 로지스틱 회귀분석 등을 통해 상관관계를 확인하였다. 다변량 로지스틱 회귀분석 시에는 단계적 회귀분석을 선택하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS 15.0 for Windows (SPSS inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결과

1. 감염원과 소아청소년 접촉자들의 인구학적 및 임상적 특성

배양검사가 양성인 결핵 환자 79명과 그들의 소아청소년 접촉자 116명이 확인되었다. 감염원 1명 당 확인된 소아청소년 접촉자 수의 중앙값은 1명(범위, 1-4)이었다. 소아청소년 접촉자와 감염원과의 관계는 어머니 36명(31%), 아버지 30명(26%), 할아버지 11명(9%), 외할아버지 11명, 할머니 11명, 외할머니 3명, 언니 3명, 이모 3명, 백부 2명, 고모 2명, 그리고 이모부, 숙부, 외숙부 등이 각 1명씩이었다. 감염원의 출생지는 대부분(78명, 99%) 국내였으며 1명의 외국 출생자(베트남)가 있었다. 79명의 감염원 중 남자가 38명(48%)이었으며, 연령의 중앙값은 41세(범위, 19-87)였다. 116명의 소아청소년 접촉자 중 남자가 51명(44%)이었으며, 연령의 중앙값은 6세(범위, 0-17)였다.

79명의 감염원들 중 67명(85%)이 초치료였고, 재치료의 경우가 12명(15%)이었다. 전체 감염원들의 항산균 도말 검사 양성률은 49%이었다. 감염원들 중 이소니아지드 단독 내성 결핵이 5명(6%), 다제내성 결핵이 4명(5%), 그 밖에 리팜핀 단독 내성 결핵, 스트렙토마이신 단독 내성 결핵, 아미노글리코시드 내성 결핵이 각 1명씩이었다. 재

치료 감염원 12명 중 2명(17%)이 다제내성 결핵이었다.

2. 소아청소년 접촉자 검진

소아청소년 접촉자 116명 중 첫 번째 TST에서 41명(35%)이 양성반응을 보였다(Fig. 1). 이 중 1명은 폐결핵으로 진단되어 결핵에 대한 치료를 받았다. 부모가 치료를 거부한 7명과 다제내성 결핵 환자의 접촉자 4명을 제외한 29명은 LTBI 치료를 받았다. 첫 번째 TST에서 음성반응을 보인 75명 중 26명(35%)의 소아청소년 접촉자들은 더 이상 검진을 받지 않았다. 나머지 49명 중 두 번째 TST에서 양성반응을 보인 11명(22%)은 모두 LTBI 치료를 받았다. 따라서 더 이상 검진을 받지 않은 26명을 제외한 90명의 소아청소년 접촉자들 중 51명(57%)이 최종 LTBI로 진단되었다. 결핵 또는 LTBI로 진단된 52명 중 그들의 감염원이 재치료의 경우는 4명(7.7%)이었고, 결핵 및 LTBI이 배제된 38명 중 그들의 감염원이 재치료의 경우는 2명(5.3%)이었다.

항산균 도말 검사 음성 결핵 환자들의 접촉자 50명의 TST 양성률은 50%였다. 감염원의 항산균 도말 검사에서 관찰된 항산균의 수가 많을수록 소아청소년 접촉자의 TST 양성률이 증가하여($P=0.015$) 항산균 도말 검사에서 3+ 또는 4+로 보고된 결핵 환자의 접촉자 28명의 TST 양성률

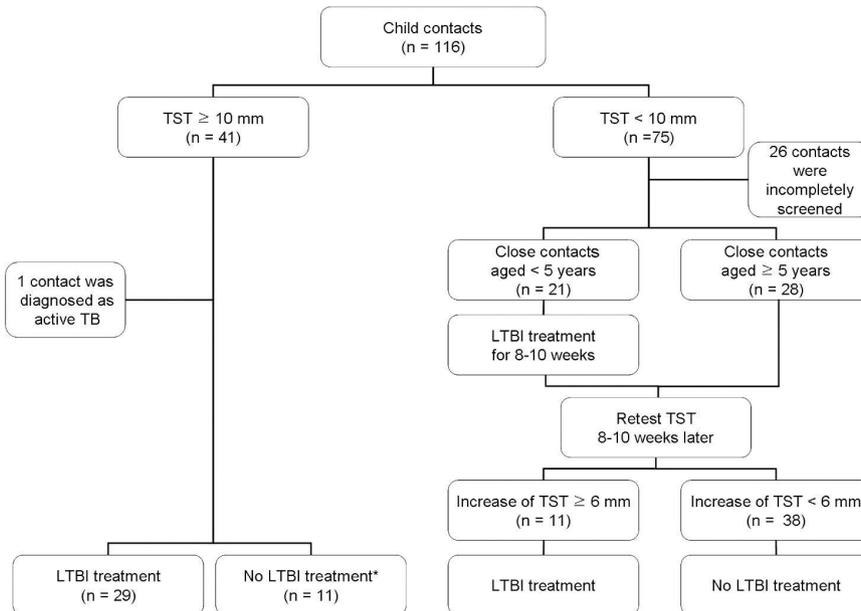


Fig. 1. Flowchart of child contact investigations of infectious tuberculosis patients, Seongnam, Korea, 2012-2014. *There were 11 LTBI patients who were not offered treatment because of contact to multidrug-resistant TB patients or parental refusal of treatment. TST indicates tuberculin skin test.

은 75%였다(Fig. 2).

3. 접촉자 검진 중단 위험요인

다변량 로지스틱 회귀분석에서 5세 이상의 연령(OR 8.3; 95% CI 2.3-30)과 남성(OR 3.9; 95% CI 1.5-9.9)

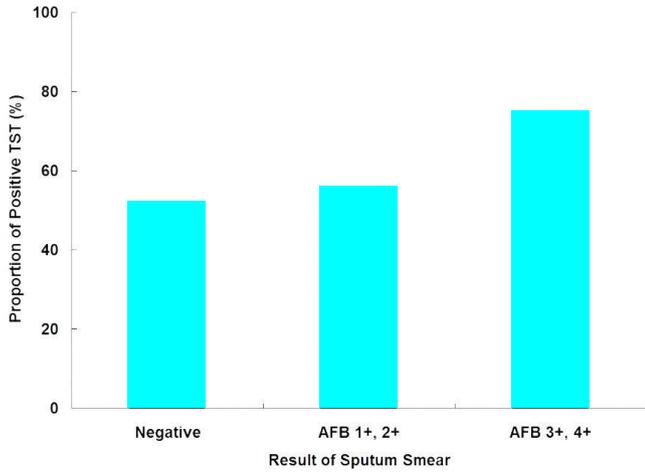


Fig. 2. Proportion of child contacts with positive tuberculin skin test (TST) results by bacteriologic status of index cases. AFB indicated acid-fast bacilli.

이 접촉자 검진 중단과 유의하게 연관되는 독립인자였다 (Table 1).

고찰

결핵 환자에게 노출된 접촉자들을 조사하여 그들 중 이차 결핵 감염자를 확인하여 치료하는 것은 활동성 결핵 환자를 신속하게 찾아서 치료하는 것만큼 결핵의 예방 및 전파 차단에 중요한 역할을 한다⁷⁾. 본 연구에서는 결핵 환자 1명 당 평균 이차 감염자의 수가 항산균 도말 검사 양성 환자의 경우 약 1명, 도말 검사 음성 환자의 경우도 약 0.8명인 것으로 확인되었다. 또한 소아청소년 접촉자들의 58%가 결핵 또는 LTBI로 진단되었다. 하지만 결핵 유병률이 낮으며, 적극적인 접촉자 검진이 이루어지고 있는 지역에서 이루어졌던 연구들에 따르면 LTBI나 결핵의 발생률이 가족 이외의 일상적인 접촉자들에서도 20-40%라고 보고하였다^{8,9)}. 또한 최근에 발표된 메타분석에 따르면 국민총소득이 연간 12,276달러 이상 되는 지역에서의 결핵 환자와의 일상적인 접촉자들 중 활동성 결핵과 LTBI의 유병률이 각각 0.4% (95% CI, 0.2-0.6)와 18.7% (95% CI, 11.8-28.5)라고 보고하였다¹⁰⁾. 본 연구가 접촉자 조사범위

Table 1. Multivariate Regression Model for Predictors of Child Contacts Who Were Incompletely Screened

Variable	Child contacts who were incompletely screened N (%)	Child contacts who completed screening N (%)	Odds ratio (95% CI)	P value
Age of contact, yr				
0-4	3 (12)	49 (54)	1.0	
5-17	23 (88)	41 (46)	8.3 (2.3-30)	0.001
Gender of contact				
Male	18 (69)	33 (37)	3.9 (1.5-9.9)	0.005
Female	8 (31)	57 (63)	1.0	
Index case				
Parent	12 (46)	54 (60)	1.0	
Non-parent	14 (54)	36 (40)	0.6 (0.2-1.4)	0.212
Result of sputum smear				
Positive	15 (58)	40 (44)	1.7 (0.7-4.1)	0.236
Negative	11 (42)	50 (56)	1.0	
Case disease type				
New case	24 (92)	73 (81)	1.0	
Retreatment case	2 (8)	17 (19)	0.3 (0.1-1.7)	0.185
MDR* tuberculosis				
Yes	1 (4)	4 (4)	1.3 (0.1-14)	0.808
No	25 (96)	86 (96)	1.0	

*MDR indicated multidrug-resistant.

를 가족 단위 내 중에서도 만 19세 미만의 소아청소년만으로 제한하였고, 일부 접촉자들의 검진 자료를 확보할 수 없었던 점을 고려한다면 실제 이차 감염자의 수는 더 많을 것으로 추정된다. 따라서 향후 국내의 결핵 유행률 및 자원적 여건을 고려하고, 예상되는 비용효과분석을 통해 가족 단위에서 시작하여 가족 이외의 긴밀한 접촉자, 주변의 다른 접촉자 순으로의 접촉자 조사범위의 점진적인 확대¹¹⁾에 대한 논의가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 전체 소아청소년 접촉자들 중 22%가 접촉자 검진을 중단하였는데, 이들은 모두 첫 번째 TST에서 음성반응을 보였다. 또한 최종 LTBI로 진단된 소아청소년 접촉자 중 78%만이 LTBI 치료를 종결하였다. 다변량 로지스틱 회귀분석에서 5세 이상의 연령과 남성이 접촉자 검진 중단과 유의하게 연관되는 독립인자였으나, 감염원의 특성들(항산균 도말 검사의 양성여부, 재치료 여부, 다제내성 결핵 여부 등)과는 유의한 연관성을 확인할 수 없었다. 더욱이 후향적으로 수집된 정보 및 자료들의 한계로 인해 타 기관으로의 전원, 부모의 경제적 수준이나 교육적 수준, 가족의 구성, 거주지의 변경, 접촉자의 건강상태 등 검진 중단에 영향을 줄 수 있는 다양한 요인들에 대한 평가가 본 연구에 포함되지 않았으므로 이에 대한 최종적 결론을 도출하는 데는 주의가 필요하리라 판단된다. 하지만 이와 같은 접촉자 검진 중단 또는 LTBI에 대한 치료 거부를 줄이기 위해서는 전염성 결핵환자와 마지막으로 접촉한 지 8-10주가 지나지 않은 기간에 TST가 위음성이 나올 수 있다는 점¹²⁾과 TST 결과가 양성으로 확인된 접촉자들은 최근에 결핵균에 감염된 것으로 간주되며, 결핵의 발병 위험이 높아진다는 사실³⁾을 소아청소년 접촉자들과 그들의 보호자들에게 반드시 알리고 접촉자가 검진과 적절한 처치를 지속적으로 받을 수 있도록 계속 독려해야 할 것이다. 더불어 해당 의료기관 및 학교, 보건소 등이 서로 연계하여 소아청소년 접촉자들의 지속적인 관리가 이루어질 수 있는 네트워크 구축도 고려할 수 있을 것이다.

감염원이 약제내성 결핵일 경우 그들의 소아청소년 접촉자들에게 대한 적절한 LTBI 치료제가 선택되어야 한다. 만일 감염원이 약제내성 결핵이었음에도 불구하고, 이 환자에게 감수성이 없는 약제를 접촉자들에게 LTBI 치료제로 선택하였다면 결핵의 발병위험을 낮추기는커녕 치료대상자가 간독성 등 여러가지 약제의 부작용의 위험에 노출되는 결과만 초래할 것이다. 따라서 결핵 환자 발생 시 이들의 약제 내성 여부를 반드시 확인하고 이러한 정보를 결핵 접촉자 검진에 참여하는 여러 의료기관에서도 공유할 수 있는 방법이 모색되어야 할 것이다. 또한 다제내성 결

핵 환자에게 노출된 소아청소년에 대한 치료를 담당할 수 있는 결핵 전문가 의뢰 체계를 전국적으로 구축하는 것도 필요할 것이다.

결핵은 대부분 진단이 어렵고 장기간 치료로 인하여 치료에 실패하는 경우가 많기 때문에 미국과 영국을 비롯한 여러 나라에서 국가 차원의 결핵관리 및 예방활동을 수행하고 있으며, 그 중에서도 접촉자 검진은 결핵에 대한 다양한 공중보건 방안 중에서 매우 중추적인 부분을 차지하고 있다¹³⁻¹⁵⁾. 국내에서는 민간 공공협력 결핵관리사업의 일환으로 의료기관 결핵환자 접촉자 검진사업을 통해 결핵환자의 접촉자에 대한 결핵 및 LTBI의 검진비용을 지원하고 있다⁶⁾. 또한 각 국가의 실정에 맞게 다양한 형태의 결핵 진료지침을 개발하여 보급하고 있는데, 국내에서도 2011년도에 우리나라의 현실에 맞는 근거 중심의 결핵 진료지침을 대한결핵및호흡기학회, 대한감염학회, 대한소아감염학회(구 한국소아감염병학회) 등 결핵 유관 학회들과 질병관리본부가 협력하여 개발하였다⁵⁾. 이로써 보다 효율적이고 체계적인 소아청소년 접촉자 관리 및 LTBI의 진단과 치료가 가능해져 향후 국내 결핵에 의한 질병 부담을 감소시키는데 기여를 할 것으로 기대된다.

본 연구는 비록 새로 개발된 결핵 진료지침에 맞춘 정의에 따라 접촉자들에 대한 관리와 검진이 이루어졌으나, 후향적으로 수집된 정보 및 자료들의 한계에서 비롯된 여러 가지 제한점들을 가지고 있다. 무엇보다도 예비연구로서의 제한된 기간 동안 단일 기관에서 경험한 비교적 적은 표본 수로는 전반적인 인구의 특성을 대표할 수 없기 때문에, 앞으로 다기관 혹은 전국적인 규모의 후속 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Elimination of TB 2030. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
2. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173-80.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(RR-6):1-51.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a

- positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131-8.
5. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis. Korean guidelines for tuberculosis, 1st ed. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
 6. Korea Centers for Disease Control and Prevention. National Guidelines for Control and Prevention of Tuberculosis. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2015.
 7. Centers for Disease Control and Prevention. Essential components of a tuberculosis prevention and control program: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1995;44(R-11):2.
 8. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2033-8.
 9. 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;287:991-5.
 10. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;41:140-56.
 11. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis* 1992;73:73-6.
 12. Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-75.
 13. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005;54(RR-15):1-47.
 14. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. *Thorax* 2000;55:887-901.
 15. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36:925-49.

요약

목적: 본 연구는 결핵 접촉자 조사에서 수집된 자료를 분석하고 그 결과를 평가하고자 계획되었다.

방법: 2012년 8월부터 2014년 7월까지 만 19세 이상의 배양검사 양성인 폐결핵 환자의 소아청소년 접촉자들의 진료기록을 검토하였다.

결과: 배양검사 양성인 폐결핵 환자 79명과 그들의 소아청소년 접촉자 116명이 확인되었다. 확인된 접촉자 116명 중 22%는 접촉자 검진을 중단하였다. 접촉자 검진을 완료한 90명 중 TST 음성이 42%이고 TST 양성인 58%였으며, 검진 기간 중 1%가 활동성 폐결핵으로 진단되었다. 항산균 도말 검사 음성 결핵 환자들의 접촉자 50명의 TST 양성률은 50%였다. 5세 이상의 연령(OR 8.3; 95% CI 2.3-30)과 남성(OR 3.9; 95% CI 1.5-9.9)이 접촉자 검진 중단과 유의하게 연관되었다.

결론: 활동성 폐결핵 환자들의 접촉자들을 확인하고 올바르게 검진하기 위해서 접촉자 검진 과정의 개선이 필요하다.