

# 잠복결핵 감염의 진단과 치료

최 재 철 | 중앙대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과

## Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection

Jae Chol Choi, MD

Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University School of Medicine, Seoul, Korea

Tuberculosis (TB) is still an important cause of morbidity and mortality worldwide. Nearly one-third of the world's population is latently infected with *Mycobacterium tuberculosis*, and 10% of them will develop active TB during their lifetime. The tuberculin skin test or interferon- $\gamma$  release assay (IGRA) is the method for diagnosis of latent TB infection. Although commercially available IGRAs have limitations in serial testing, and testing children and immunosuppressive patients, IGRAs have superior sensitivity and specificity compared with conventional tuberculin skin testing, especially in Bacillus Calmette-Guerin vaccinated populations. For the treatment of latent TB infection, 9 months isoniazid is the standard treatment in Republic of Korea. However, shorter treatment regimens, including 4 months of rifampin, 3 months of isoniazid/rifampin, and once weekly isoniazid/rifapentine are currently alternatives. Identification and treatment of latent TB infection has lowered the TB incidence in developed countries. Therefore, for TB control, diagnosis and treatment of latent TB infection is important. However, there is lack of research on latent TB infection in South Korea. To revise the guideline, a large prospective trial on the treatment of latent TB infection is needed.

**Key Words:** Latent tuberculosis; Tuberculin test; Interferon- $\gamma$  release test

### 서론

결핵은 아직도 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 보이는 전염병으로 인류에게 가장 많은 고통을 주고 있다. 2012년 세계보건기구의 발표를 보면 860만 명의 신환이 매년 발생하고 있고, 130만 명이 결핵으로 사망하며,

투베르쿨린 피부반응 검사(tuberculin skin test, TST) 양성을 기준으로 하였을 때 전 세계 인구의 1/3이 결핵에 감염되어 있다고 판단하고 있다[1]. 우리나라의 경우도 과거에 비하여 결핵환자가 많이 감소하였으나, 여전히 가장 중요한 전염병으로 2012년 한 해 동안 39,545명의 신환자가 발생 하였으며 2,466명이 결핵으로 사망하여 경제협력 개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 참여 국가 중 가장 높은 결핵 발생률을 보이고 있다.

결핵은 전염성 질환으로 폐결핵이 결핵의 전염에 가장 중요한 근원이 된다. 결핵은 활동성 폐결핵 환자가 분비하는 1-5 micrometer의 비말을 흡입하면서 발생한다[2]. 흡입된 비말은 폐포에서 대식세포나 수시상세포에 의하여 일차적으

Received: October 13, 2013 Accepted: October 27, 2013

Corresponding author: Jae Chol Choi  
E-mail: medics27@cau.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 포획되지만 결핵균은 다양한 기전으로 식균작용을 피하여 세포 내에서 죽지 않고 증식을 하게 되며, 임파선 등을 통하여 다양한 장기로 전파될 수 있다[3]. 그러나, 결핵균을 포획한 대식세포와 수지상 세포는 다양한 염증반응 사이토카인을 분비하게 되고, 이로 인하여 2-4주 후 세포매개 면역반응이 활성화되어 감염된 환자의 90% 정도는 균을 육아종 안에 잘 격리함으로써 질병으로 발병하지 않고 우리 몸 안에서 생존하게 된다[4]. 즉, 몸 속에 살아있는 균이 존재하나 증상도 없으며 방사선허적으로도 정상인 상태가 되며, 이러한 상태를 잠복결핵 감염이라고 한다.

잠복결핵 감염의 상태에서 90% 이상은 질병으로 발병하지 않으면서 평생을 살게 되지만 10%의 잠복결핵 감염 환자는 균이 다시 증식하기 시작하여 병을 일으키게 되는데 이러한 상태가 활동성 결핵이 된다. 따라서 결핵의 발생률을 감소시키기 위해서는 첫 번째로 전염력이 있는 활동성 결핵 환자를 빨리 진단하여 격리 및 치료하여 결핵이 전파되는 것을 막는 것이 중요하며, 두 번째로 활동성 결핵으로 진행할 가능성이 높은 잠복결핵 감염 환자를 진단하여 잠복결핵 감염을 치료함으로써 활동성 결핵으로의 진행을 막는 것이 필요하다[5]. 대부분의 결핵 발생률이 높은 국가에서는 활동성 결핵환자를 빨리 진단하고 치료하는 것이 국가 결핵지침으로 되어 있으며, 결핵 발생률이 낮은 나라에서는 잠복결핵을 진단 및 치료하는 것이 중요한 정책으로 되어 있다.

우리나라에서도 최근에는 잠복결핵 감염에 대한 관심이 증가하고 있다. 국내에서 잠복결핵 감염에 대한 치료가 국가 결핵관리사업에 추가된 것은 1995년부터이다[5]. 2011년 새로운 결핵 지침이 제정되기 이전에는 잠복결핵 감염의 치료 대상자를 전염성 환자와 접촉한 6세 미만의 어린이, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 양성자, 중학교 및 고등학교 집단발병에서의 감염자 및 종양괴사인자- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 길항제 사용 예정자로 국한하고 있었다. 하지만 2011년 새로 개정된 결핵진료 지침에서는 기존의 면역저하환자 이외에 활동성 결핵 환자와 접촉한 35세 미만의 정상 성인에서도 잠복결핵 감염 치료를 권고하고 있어[6], 점차 잠복결핵 감염 환자의 치료를 통하여 새로운 활동성 결핵 환자의 발생을 낮추려는 노

력을 하고 있음을 알 수 있다. 이번 고찰에서는 잠복결핵 감염의 진단방법, 치료방법을 살펴보고자 한다.

## 잠복결핵의 진단방법

잠복결핵 감염은 결핵 감염의 임상적인 증상이 없고 또한 균이 배출되는 상태가 아니기 때문에 살아있는 균을 직접 확인하여 진단할 수 있는 표준 검사법은 없다. 따라서 잠복결핵 감염에 대한 진단은 결핵균의 항원에 대한 세포면역반응이 존재하는지 유무를 간접적으로 측정하여 진단하게 된다[7].

20세기 전까지는 TST가 잠복결핵 감염을 진단하는 유일한 방법이었다. 이 검사는 결핵균항원을 피내에 주사하여 이전에 결핵균에 감염된 T 림프구에 의한 지연과민반응이 일어나는지를 확인하여 결핵감염 여부를 진단하는 검사법이다[8]. 이 검사에 사용하는 결핵균 항원을 purified protein derivatives (PPD)라고 부르며 결핵균 배양액의 단백질을 침전으로 제조한다. 피내주사(intradermal injection) 용량은 5 tuberculin unit (TU)의 PPD-S, 혹은 2 TU의 PPD RT 23을 사용하는데, 우리나라는 2 TU PPD RT 23을 사용하고 있다. TST 검사법엔 Mantoux법이 표준 진단법으로 확립되어 있다. 결과의 판독은 피내주사 48-72시간 후에 형성되는 경결의 크기를 관찰하여 판독한다. TST 검사의 양성 기준은 국가마다 차이가 있지만 국내에서는 HIV 감염을 제외하고 10 mm 이상의 경결이 있을 때 양성으로 판단한다[6]. 하지만, 이 검사법은 Bacillus Calmette-Guerin (BCG)나 비결핵항산균에 의하여 위 양성의 가능성이 있고, 두 번의 방문을 필요로 하여 10% 전후의 경우가 판독을 못하게 되며, 판독자 간의 결과에 차이를 보일 수 있는 단점이 있다[9-11].

1995년에 PPD 항원을 이용한 인터페론감마 분비검사(interferon- $\gamma$  releasing assay, IGRA)가 개발되었고, 2000년대에 이르러 결핵균 특이 항원인 early secretory antigenic target-6 (ESAT-6), culture filtrate protein-10 (CFP-10)을 이용한 IGRA가 실용화되었다[12,13]. 결핵에 감염된 사람은 감염된 T 림프구가 존재하며, 감염된 T 림프구에서는 세포면역반응에 중요한 사이토

카인인 인터페론감마를 분비하게 된다. 따라서 이 검사법은 혈액을 채취하여 감작된 T 림프구에 결핵균 특이항원을 자극 하여 인터페론감마의 분비능을 측정함으로써 결핵에 감염되어 있는지를 확인하는 검사법이다. IGRA에는 두 가지 검사법이 실용화 되어 있다. 그 하나는 QuantiFERON-TB (QFT) Gold In-Tube (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia) 방법으로 환자의 말초혈액을 채취해서 결핵균 항원(ESAT-6, CFP-10, TB7.7)이 들어있는 튜브, 음성 대조 튜브(nil), 양성 대조 튜브(mitogen)에 각각 혈액을 첨가하여 16-24시간 동안 자극한 후 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 통하여 인터페론감마를 측정한다. 인터페론감마 농도가 0.35 IU/mL 이상일 경우 양성으로 판정하고, 환자의 면역 상태와 관련된 양성 대조항원이 0.5 IU/mL 이하인 경우에는 미정(indeterminate)으로 판단한다. 두 번째 방법은 T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK)로, 이 검사법은 전혈을 채취하여 그 중 말초 단핵구를 추출하여 ESAT-6와 CFP-10 항원으로 자극한 후 enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 방법으로 spot의 숫자를 세어서 진단하는 방법이다. 이 두 가지 검사법의 장점은 BCG에는 존재하지 않는 특이 항원을 사용하기 때문에 BCG에 의한 위 양성의 가능성이 없고 또한 한 번의 방문으로 검사가 가능하며, 일부 비결핵항산균에 위 양성을 보이기는 하지만 대부분의 비결핵항산균에 대하여 위 양성을 보이지 않기 때문에 우리나라와 같이 BCG 접종을 하는 국가에서는 TST 검사법보다 정확도가 높은 것으로 보고 되고 있다[14].

TST 와 IGRA의 정확도를 비교하는 것은 잠복결핵 감염의 표준화된 검사법이 없기 때문에 어렵다. 따라서 두 검사의 정확성은 주로 활동성 결핵 환자를 통하여 민감도와 특이도가 비교되거나, 또는 장기간의 추적관찰을 통하여 활동성 결핵으로 진행되는 예측도로 판정하게 된다. 2008년에 발표된 메타분석 결과를 살펴보면 활동성 결핵 환자를 대상으로 하였을 때 QFT 검사의 민감도는 78% (95% 신뢰구간, 73-82%), T-SPOT.TB 검사의 민감도는 92% (95% 신뢰구간, 90-93%) 그리고 TST의 민감도는 77% (95% 신뢰구간, 71-82%) 로 TST의 민감도는 QFT 검사의 민감도와 비

슷하였다. 하지만 IGRA의 특이도는 BCG 접종 여부에 따라 차이를 보였는데, BCG를 접종하는 국가에서 IGRA의 특이도는 96% (95% 신뢰구간, 94-98%)를 보였지만, TST의 특이도는 59% (95% 신뢰구간, 46-73%)로 IGRA보다 낮았다[15]. 2010년에 발표된 메타분석에서도 IGRA의 민감도와 특이도가 TST보다 우수하다고 보고하고 있다[16]. 결핵의 발생을 장기간 관찰한 코호트연구에서도 IGRA가 더 정확하게 결핵의 발생을 예측하는 것으로 보고되고 있다. 601명의 긴밀 접촉자를 평균 103주간 관찰 한 코호트연구를 살펴보면 QFT 검사 양성자에서 치료를 시행하지 않은 41명 중 6명(14.6%)에서 결핵이 발생하였으며, 치료를 시행하지 않은 219명의 TST 양성자 중 5명(2.3%)에서 결핵이 발생하여 QuantiFERON-TB 검사가 활동성 결핵으로의 진행을 더 잘 예측하는 것으로 보고 하였다[17]. 2012년에 발표된 메타분석에서도 IGRA는 2.7% (95% 신뢰구간, 2.3-3.2%)의 양성 예측률을 보여 TST의 1.5% (95% 신뢰구간, 1.2-1.7%)보다 통계적으로 유의하게 양성 예측률이 높음을 보고 하였다. 또한 이러한 차이는 결핵 발생 위험이 높은 고위험 군에서 더 의미 있는 차이를 보여 주었다[18]. 따라서 일부 국가에서는 IGRA를 TST를 대체하는 검사법으로 인정하였고, 2010년 미국흉부학회 권고안에서도 IGRA를 TST를 대체하는 검사법으로 인정하고 있다. 하지만, IGRA에도 제한점이 있다. 첫 번째로 이 검사법은 주기적인 추적검사 시에 양전에 대한 정확한 정의가 아직 확립되지 않았다. 잠복결핵 감염에 대한 검사는 의료인과 같이 지속적으로 결핵 환자에게 노출되는 군에서는 주기적인 검사를 필요로 한다. TST는 주기적인 관찰시에 10 mm 이상의 경결 크기 증가가 있을 때 양전되었다고 진단할 수 있으나, IGRA는 아직 그러한 기준이 명확하지 않다. 또한 주기적인 IGRA 검사 중에 검사 수치가 다양성을 보이기도 한다[19]. 최근에는 한달 마다 QFT 검사를 시행 했을 때 27%에서 불일치의 검사 결과를 보임을 보고 하였다[20]. 따라서 아직까지 IGRA를 주기적인 추적관찰 시에 사용할 수 있는 지에 대해서는 명확히 확립되지 않았다. 두 번째로 5세 미만의 소아에서는 아직도 정확도가 확립되지 않았다[21]. 따라서 2011년 보고된 국내 지침에서도 5세 이하의 소아에서는 TST를 표준 검사로 권고 하고 있다.

마지막으로 면역 저하환자에서는 TST와 마찬가지로 위 음성의 가능성이 보고되고 있다. 비록 IGRA가 TST보다 면역 저하 환자에서도 민감도가 높다는 보고가 있긴 하지만, HIV 감염자, 만성신부전 환자 그리고 면역저하 환자에서 낮은 민감도를 보이고 있기 때문에[22-24], 이러한 군에서는 두 검사를 모두 시행하여 한 가지 검사에서 양성을 보이면 잠복결핵 감염으로 진단하기도 한다. 따라서, 5세 이상의 정상면역을 지닌 BCG 접종군에서는 IGRA가 TST보다 유용할 것으로 판단되지만 주기적인 관찰이 필요한 군, 5세 이하의 소아 환자에서는 아직도 TST 검사가 잠복결핵 감염의 진단에 중요한 검사방법으로 사용되고 있다.

잠복결핵 감염의 진단을 위한 2011년에 개정된 국내 지침을 살펴보면 정상 면역을 가지고 있는 군에서는 TST를 잠복결핵 진단의 기본검사로 권고하고 있다. 그러나 IGRA의 유용성에 대한 많은 보고를 근거로 하여 IGRA 단독 혹은 TST/IGRA 2 단계 검사도 사용 가능하도록 권고하고 있다. 또한 면역억제자에서는 TST 단독, IGRA 단독, 혹은 두 검사 병합법 모두 사용할 수 있으며, 두 검사 중 하나라도 양성일 때 잠복결핵 감염으로 판정하고 있다.

## 잠복결핵의 치료

### 1. 잠복결핵 감염의 치료자 선정

잠복결핵 감염 환자는 치료를 통하여 활동성 결핵으로의 진행을 예방할 수 있다. 하지만 잠복결핵에 감염되어 있는 환자 중 10% 정도에서 활동성 결핵으로 진행되기 때문에 누구를 치료할 것인지를 판단하는 것이 중요하다. 그래서 잠복결핵의 치료는 결핵균에 감염되었으나 발병하지 않은 상태에서 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높아 치료가 유용할 것으로 판단되는 개인 또는 집단을 대상으로 한다[25]. 우리나라에서 잠복결핵 감염의 치료 대상자는 과거에는 폐결핵 환자와 접촉한 신생아와 6세 미만의 소아, HIV 감염인만을 언급하였다가 이후 학교 집단 발병에서의 감염자 및 TNF- $\alpha$  길항제 사용 예정자가 대상에 추가되었으며, 최근에 개정된 지침에서는 기존의 치료 대상자 외에, 활동성 결

핵환자와 접촉한 사람 중에서 35세 미만, 최근 2년 내 감염이 확인된 경우, 장기간 스테로이드를 사용 중이거나 사용예정자(15 mg/day 이상 prednisone, 1달 이상 사용하는 경우), 만성신부전, 당뇨병, 위절제술 혹은 공회장우회술(jejunoileal bypass) 시행 혹은 시행예정자 및 규폐증 환자에서 치료를 권고하고 있다[6]. 따라서, 면역저하 환자 외에도 활동성결핵 환자와 접촉한 사람 중 치료에 적응이 되는 군은 적극적으로 잠복결핵 감염여부를 검사하여 치료를 권고하여야 한다.

### 2. 잠복결핵 감염의 치료 약제

치료약제는 이소니아지드 9개월 또는 6개월 단독요법, 리팜핀 단독요법, 리팜핀/이소니아지드 병합요법, 간헐적인 리팜핀/이소니아지드 병합요법 등이 알려져 있으며, 아직 국내 지침에서는 이소니아지드 단독요법, 리팜핀 단독요법, 리팜핀/이소니아지드 병합요법만을 권고하고 있다.

#### 1) 이소니아지드 단독요법

이소니아지드 단독 치료의 예방효과는 1960년대에 미국에서 시행된 임상연구를 통하여 증명되었다. 샌프란시스코에서 시행된 연구에서 이소니아지드를 복용한 2,910명 중에서 한 명만이 활동성 결핵이 발생한 반면에 복용하지 않은 1,192명 중 25명이 활동성 결핵이 발생하였고[26], 알래스카에서 시행된 연구에서도 12개월의 이소니아지드가 예방효과가 있음을 보고하였다[27]. 1970년대에는 28,000명의 TST 양성자를 대상으로 이소니아지드 치료기간을 12주, 24주, 52주로 구분하여 결핵 발생 예방효과를 비교하였다. 이 연구에서 12주, 24주, 52주 치료군은 각각 21%, 65% 그리고 75%의 배양 양성결핵 발생의 감소를 보고 하였다[28]. Comstock [29]은 미국에서 시행된 여러 연구결과를 종합하여 12H가 6H보다는 결핵예방에 효과적이고 12개월 이상 치료할 때 추가적인 이득은 없으며, 최적의 이소니아지드 치료기간은 9-10개월이라고 결론 내렸다. 따라서 2000년 미국흉부학회와 미국질병관리본부에서는 9개월 이소니아지드 단독요법을 표준 치료로 권고 하고 있고[25], 2011년 발표된 국내 지침에서도 이러한 연구들을 바탕으로 이소니아지드 9개월 치료를 표준치료로 권고하고 있다.

## 2) 리팜핀 단독요법 또는 병합요법

이소니아지드 9개월 요법은 장기간 사용으로 인한 순응도의 감소 및 간독성의 문제점이 보고 되고 있다[25,30]. 이에 리팜핀을 이용한 단기 요법에 대한 연구가 진행 되었다. 홍콩에서 HIV음성 규폐증 성인을 대상으로 시행한 무작위대조군연구를 살펴보면, 무작위대조로 3R, 6H, 3HR 세 군을 위약군과 비교하여, 순응도가 좋은 환자만 대상으로 분석했을 때 결핵 발병 예방률은 각각 63%, 48%, 41%로 위약군보다 모두 효과적이었으나 세 군 간 유의한 차이는 없었다[31]. 2009년에는 리팜핀 4개월 요법의 효과에 대한 메타분석 결과가 보고 되었는데, 3,686명의 환자를 대상으로 한 분석에서 9개월 이소니아지드는 치료와 비교하여 치료 완료율이 높았으며, 간 독성의 위험도 감소 하였고 또한 비용 효과 면에서도 더 우수한 것으로 보고 하였다[32]. 따라서 리팜핀 4개월 요법은 이소니아지드 9개월 요법을 대신할 수 있는 치료로 권고 되고 있다. 리팜핀/이소니아지드 3개월 병합치료의 효과는 홍콩에서 진행된 연구 외에 4개의 연구가 스페인과 우간다에서 진행되었으며, 2005년에 5개 연구의 메타분석 결과를 살펴보면 단기간의 이소니아지드/리팜핀 병합치료는 이소니아지드 단독의 표준치료와 동등한 치료효과 및 부작용의 빈도를 보인다고 보고하고 있다[33]. 이러한 연구를 바탕으로 하여 2011년 개정된 국내 지침에서도 표준치료는 이소니아지드(5 mg/kg/day, 최대 300 mg/day) 9개월 요법을 권고하나, 리팜핀 4개월 요법 및 3개월 이소니아지드/리팜핀 요법도 선택적으로 고려할 수 있다고 권고 하고 있다.

## 3) 리파펜틴의 간헐요법

리파펜틴은 리팜핀보다 반감기가 길고 또한 항결핵 효과가 더 뛰어난 것으로 알려져 있다. 동물실험에서도 1주일에 한번 이소니아지드와 같이 투여하여 잠복결핵 치료에 뛰어난 효과를 보고하였다[34]. 2001년에서 2008년까지 시행한 전향적인 연구결과가 2011년 보고되었는데 주 1회 리파펜틴/이소니아지드 병합치료를 시행한 3,986명의 환자에서 7명이 결핵이 발생하였으며, 이소니아지드 9개월 치료를 시행한 3,745명에서 15명의 결핵이 발생하여 이소니아지드 단독치료 군과 통계적인 유의한 차이를 보이지 않았으며, 치료 완료율은 병합치료군에서 82.1%로 이소니아지드 단독치료

군의 69.0%보다 통계적으로 유의하게 높았다[35]. HIV 감염 환자를 대상으로 한 남아프리카의 연구에서도 주 1회의 리파펜틴/이소니아지드 치료는 3개월 리팜핀/이소니아지드, 지속적인 이소니아지드 치료, 6개월의 이소니아지드 치료와 동등한 예방효과를 보였다[36]. 이러한 연구들을 바탕으로 2011년 미국질병관리본부는 간헐적인 리파펜틴/이소니아지드 3개월 병합요법을 9개월 이소니아지드 치료를 대신할 수 있는 치료로 권고하였다. 리파펜틴/이소니아지드를 이용한 간헐치료를 위해서는 직접 복약확인이 필요하고 장기간의 안정성이 아직 확립되지 않았기 때문에 국내에서는 아직 권고되고 있지는 않다. 하지만, 짧은 치료기간과 간헐 치료로도 효과적인 면을 고려하면 추후 국내에서도 적용 가능할 것으로 판단된다.

## 결론

아직도 OECD 국가 중 가장 높은 결핵 발생률을 보이는 우리나라에서 결핵의 발생률을 감소시키기 위해서는 활동성결핵 환자를 빨리 진단하는 것도 중요하지만, 결핵의 발생가능성이 높은 군에서 활동성결핵의 발생을 예방하기 위하여 잠복결핵 감염을 치료하는 것이 중요하다. 국내에서도 2011년 결핵 지침이 개정되면서 잠복결핵 감염의 치료 대상군을 확대하였으나 아직은 잠복결핵 감염에 대한 국내 연구가 많지 않은 상태이다. 따라서 추후 전향적인 잠복결핵 감염에 대한 연구를 통하여 국내 실정에 맞는 진단 및 치료방침을 정하는 것이 필요할 것으로 보인다.

**찾아보기말:** 잠복결핵감염; 투베르쿨린 반응검사; 인터페론 감마 분비 검사

## REFERENCES

1. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2013 Dec 16]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en>.
2. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Dev Immunol 2011;2011:814943.

3. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell* 2009;136:37-49.
4. Ahmad S. New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Respir Res* 2010;11:169.
5. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2008;65:79-90.
6. Joint Committee for the Development of Korean Guideline for Tuberculosis; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 1st ed. Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
7. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Holscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM; C. Lange; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-973.
8. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-975.
9. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006;28:35-44.
10. 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;10:1192-1204.
11. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-809.
12. Arend SM, Engelhard AC, Groot G, de Boer K, Andersen P, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Tuberculin skin testing compared with T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific and nonspecific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:1089-1096.
13. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, Pasvol G, Hill AV. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-828.
14. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an overview of the evidence. *Pulm Med* 2013;2013:601737.
15. 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;149:177-184.
16. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 2010;137:952-968.
17. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1164-1170.
18. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 2012;142:63-75.
19. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, Badri M, Zumla A, Sechi LA, Bateman ED, Dheda K. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:49-58.
20. Park JS, Lee JS, Kim MY, Lee CH, Yoon HI, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Yim JJ. Monthly follow-ups of interferon- $\gamma$  release assays among health-care workers in contact with patients with TB. *Chest* 2012;142:1461-1468.
21. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis* infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:71-76.
22. Stephan C, Wolf T, Goetsch U, Bellinger O, Nisius G, Oremek G, Rakus Z, Gottschalk R, Stark S, Brodt HR, Staszewski S. Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS* 2008;22:2471-2479.
23. Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Teruya H, Chibana K, Tamaki Y, Haranaga S, Yara S, Higa F, Fujita J. Active tuberculosis in patients undergoing hemodialysis for end-stage renal disease: a 9-year retrospective analysis in a single center. *Intern Med* 2009;48:2061-2067.
24. Kim EY, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Kang YA. Risk factors for false-negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in non-HIV-infected patients with culture-confirmed tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:324-329.
25. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
26. Curry FJ. Prophylactic effect of isoniazid in young tuberculin reactors. *N Engl J Med* 1967;277:562-567.
27. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:935-943.
28. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-564.

29. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-850.
30. Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, Hughes S, Shrestha-Kuwahara R, Sterling TR, Wall K, Weinfurter P; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010;137:401-409.
31. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
32. Ziakas PD, Mylonakis E. Four months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis* 2009;49:1883-1889.
33. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40:670-676.
34. Chapuis L, Ji B, Truffot-Pernot C, O'Brien RJ, Raviglione MC, Grosset JH. Preventive therapy of tuberculosis with rifapentine in immunocompetent and nude mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1355-1362.
35. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR Jr, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-2166.
36. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, McIntyre JA, Gray GE, Chaisson RE. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11-20.

## Peer Reviewers' Commentary

우리나라의 결핵 문제는 아직도 심각하며, 잠복결핵의 정확한 진단과 고위험군의 치료를 통한 결핵 발생의 예방은 무엇보다 중요하다. 결핵은 만성 감염성 질환이며, 길게는 수십 년의 잠복기를 거치므로 단기간에 근절하기 어렵다. 경제 선진국 수준으로 결핵 발생률을 낮추려면 따라서 선진국보다 더 많은 노력이 필요하며, 그런 면에서 잠복결핵 감염의 조절은 궁극적으로 결핵의 근절을 위해서는 필수적이다. 본 종설은 2011년에 국내에서 발표된 결핵 진료지침에 근거하여 국내에서, 특히 성인에서 잠복결핵 감염의 진단 및 치료에 대한 내용을 자세히 언급하고 있다. 또한 최근 개발되어 잠복결핵 감염 진단에 사용되고 있는 인터페론감마 검사에 대하여도 자세히 소개하고 있다. 그러나 국내, 특히 성인에서 잠복결핵 감염 관련 자료가 많지 않아 전문가의견을 위주로 한 지침 내용이 많음을 고려할 때, 잠복결핵관련 연구가 더 활성화되어 추후에는 근거중심의 국내진료지침이 개발되기를 기대한다.

[정리: 편집위원회]