

## 류마티스관절염 환자에서 TNF- $\alpha$ 길항제 사용 시 결핵 발병에 대한 예방법

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 류마티스내과

곽 승 기 · 박 성 환

= Abstract =

### Guidelines for Prevention of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with TNF-alpha Blockers

Seung-Ki Kwok, M.D., Sung-Hwan Park, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital,  
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea*

Introduction of tumor necrosis factor (TNF) inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) induces not only significant improvement of symptoms and signs of RA but also substantial inhibition of progressive joint damage. Such therapeutic efficacies of TNF inhibitor have led to a paradigm shift in the treatment of RA. In spite of its dramatic effect against RA, it is now well established that the use of TNF inhibitor significantly increases the risk of tuberculosis in patients with RA. Therefore some countries have presented guidelines in the use of TNF inhibitors for rheumatoid arthritis to reduce the risk of tuberculosis. Korea Food and Drug Association (KFDA) have also provided guidelines for treating latent tuberculosis when using TNF inhibitors. In this article, we reviewed the general epidemiology of tuberculosis and incidence rates of tuberculosis in RA patients and those of RA patients treated with TNF inhibitors. We also introduced methods for the diagnosis of latent tuberculosis, and various guidelines published in different countries in managing tuberculosis in RA patients who were to be treated with TNF inhibitors. Finally, we suggest requirement of more appropriate guidelines for Korean RA patients who are candidates for treatment with TNF-inhibitors.

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, TNF inhibitor, Tuberculosis

< 접수일 : 2007년 6월 11일, 심사통과일 : 2007년 6월 11일 >

※통신저자 : 박 성 환

서울시 서초구 반포동 505번지

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 류마티스센터

Tel : 02) 590-2712, Fax : 02) 599-3589, E-mail : rapark@catholic.ac.kr

## 서 론

류마티스관절염은 비교적 흔한 전신성 염증성 질환으로 초기 병변은 활막염으로 시작하여 만성적으로 진행되는 다발성 관절염과 이로 인한 관절조직의 파괴가 특징이다 (1). 류마티스관절염의 발병기전에 interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  등의 염증성 시토카인이 관여한다는 사실은 잘 알려져 있고 그중에서도 TNF- $\alpha$ 의 역할이 중요함은 주지의 사실이다 (2-4). 최근 수년간 류마티스관절염 치료를 위하여 다양한 약물들이 개발되었고, 그중 TNF 길항제는 기존의 methotrexate로 대표되는 disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD)보다 탁월한 치료효과를 보여 류마티스관절염 치료에 새로운 지평을 연 것으로 평가되고 있다. 국내에서는 현재까지 etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliximab (Remicade)가 TNF 길항제로 보건복지부에서 류마티스관절염 적응증 허가를 받았으며 infliximab은 류마티스관절염에 대해서는 급여기준은 마련되지 않은 상황이다. 2007년 6월 현재 위에서 언급한 3가지 약제 이외에 golimumab, certolizumab, pegol 등의 새로운 TNF 길항제들이 개발되어 현재 임상시험 중이다 (5). 그러므로 향후 류마티스관절염의 치료에 TNF 길항제 사용은 점점 늘어날 것으로 생각된다.

TNF 길항제 사용 시 부작용으로 탈수초성 질환 등 신경계 이상, 루푸스양 증상을 포함한 자가면역 반응, 상기도 감염 그리고 결핵 등이 있는데 임상적으로 가장 문제가 되는 것은 결핵 발병이 증가하는 것이다 (6,7). 결핵균에 의한 감염은 숙주의 면역 방어체계에 의해 대부분의 감염자에서 잠복감염의 형태로 존재하는 것으로 알려져 있다 (8,9). TNF- $\alpha$ 는 결핵균에 대한 숙주의 면역반응에 중요한 역할을 하며 동물실험에서 TNF 길항제를 투여하면 잠복결핵의 재활성화가 일어난다는 사실이 알려져 있다 (10,11). TNF 길항제마다 결핵발생 위험도의 약간의 차이는 있지만 TNF 길항제가 결핵발병을 증가시키는 것은 TNF 길항제 사용에 있어서 가장 주의해야 할 점이다. 이에 여러나라에서 TNF 길항제 사용 시 결핵발병의 예방 및 치료에 관한 지침을 만들어서 시행하고 있으며 (12-16) 특히 잠복결핵의 진단 및 치료에

그 중점을 두고 있다. 우리나라의 경우 결핵의 유병률, 발생률, BCG 접종률 그리고 isoniazid에 대한 내성률이 외국과 다르므로 TNF 길항제 사용 시 잠복결핵의 진단 및 치료에 대한 방침은 외국과 다를 수 밖에 없다. 국내에서도 식품의약품안전청(식약청)에서 TNF 길항제 사용 시 잠복결핵 치료지침을 발표한 바 있다 (17).

이에 본 종설에서는 국내 및 국외의 결핵 유병률 및 발생률, 류마티스 질환 치료 중의 결핵 발생률, 그리고 TNF 길항제 사용에 따른 결핵 발생률에 관하여 기존의 문헌들을 살펴보고자 한다. 특히 최근에 도입되어 잠복결핵의 진단에 기존의 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, TST)보다 우수하다고 알려진 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) assay에 대하여 알아보고 (18-22), TNF 길항제 사용 시 각국의 권고사항에 관하여 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1. 국내 결핵 현황 및 국제 현황

2007년 국내 활동성 결핵 환자는 142,000명으로 추정되며 이는 국민 341명당 1명꼴로 활동성 결핵 환자가 존재하는 것이다. 2005년도 사망통계에 의하면 2,893명(인구 10만명당 5.9명)이 결핵으로 사망한 것으로 나타났으며 20대 여성의 사망원인 중 호흡기 결핵이 8위(질병사망 4위)를 차지하였으며 경제활동 연령인 20~50대에서 높은 사망순위를 차지하였다. 2005년도 발생한 결핵 환자는 35,269명으로 이는 인구 10만명당 73.0명의 결핵 발생률을 나타내고 있으며 60세 이상 다음으로 20대 결핵 환자율이 높은 후진국형 분포를 보이고 있다. 2004년도 세계보건기구 추계 자료에 의하면 한국은 OECD 가입국중 결핵 발생률 및 사망률이 1위이며 결핵 발생률은 일본보다 3배, 미국보다 18배 높고 결핵 사망률은 일본보다 2.5배, 미국보다 100배 이상 높은 것으로 나타났다 (23,24). 전세계적으로 볼 때 우리나라의 결핵 발생률은 중등도에 속한다 (21,22,25). 이와 같은 상황을 종합하여 볼 때 국내 결핵 현황은 40여년 전과 비교하여 그 유병률 및 발생률이 현저히 감소하였지만 아직도 국민의 건강을 위협하고 있는 주요 질환 중 하나이다.

국제 현황을 보면 전 세계 인구의 약 1/3인 20억 명이 결핵균에 감염된 것으로 추정되며 (22,23) 전 세계 HIV/AIDS 사망자 3명 중 1명은 결핵으로 사망한다. 2004년 전 세계 연간 결핵 환자 발생 수는 900만명이며 결핵으로 매년 200만명이 사망하는 것으로 알려져 있다 (23).

## 2. 류마티스관절염 환자의 결핵 발생률

류마티스 질환과 결핵의 관련성에 관하여는 대표적으로 전신흡반루푸스와 결핵의 연관성에 관한 많은 연구들이 있어왔다. 전신흡반루푸스 환자는 질환 자체 및 스테로이드와 같은 면역억제제의 사용이 감염의 위험도를 증가시켜 결핵 발생률이 정상인에 비하여 매우 증가되어 있음이 여러 국내외 연구에서 잘 밝혀져 있다 (26-30). 류마티스관절염 환자의 결핵 발생률에 관하여는 보고들마다 차이가 있다. 국내 연구진에 의한 보고들에 의하면 TNF 길항제를 사용하지 않은 류마티스관절염 환자에서 정상인보다 결핵 발생률이 증가되어 있다는 보고들이 있다 (27,31,32). 외국의 보고도 이와 유사한 결과를 보여주는 문헌들이 발표되었다 (33-35). Carmona 등은 스페인의 류마티스관절염 환자들을 대상으로 한 연구에서 TNF 길항제로 치료받지 않은 류마티스관절염 환자의 결핵 발생 위험도가 일반대중과 비교하여 4배 증가함을 보고하였으며 (34), Askling 등은 스웨덴의 류마티스관절염 환자들을 대상으로 TNF 길항제로 투여받지 않은 류마티스관절염 환자의 결핵 발생 위험도가 일반인과 비교하여 2배 증가함을 보고하였다 (35). 그러나 위의 보고들과 상반되게 Wolfe 등은 류마티스관절염 환자의 결핵 발생률이 정상인과 비교하여 증가하지 않는다고 보고하였다 (36).

## 3. TNF 길항제 사용에 따른 결핵 발생률

류마티스관절염 환자에서 TNF 길항제 사용 후 결핵 발생률에 관하여는 이미 많은 연구들이 발표되었다 (11,32,33,35-37). 국내 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구에서 infliximab으로 치료받은 류마티스관절염 환자들에서 결핵 발생의 위험도가 일반 인구집단에 비하여 30배 이상 증가되었음을 보고하였다 (32). 국외의 보고들도 TNF 길항제의 종류에 따라 약간의 차이가 있기는 하지만 모두 일관되게 TNF 길

항제 사용 후 결핵 발생률이 일반대중 및 TNF 길항제를 사용하지 않은 류마티스관절염 환자보다 증가함을 보고하고 있다 (11,33,35-37).

## 4. 잠복결핵에 대한 스크리닝

결핵균에 의한 감염은 대부분의 경우 잠복결핵 형태로 존재한다 (8,9). 잠복결핵은 대부분 무증상이나 약 10% 정도는 일생 동안 재활성화되어 활동성 결핵으로 발현된다 (20,25). 이러한 근거로 잠복결핵을 진단하고 이 중 활성 결핵 발생의 위험도가 높은 대상자들에 대하여 잠복결핵을 치료하는 것이 전 세계적으로 중요한 보건정책으로 대두되었다. 특히 위에서 언급한 바와 같이 류마티스관절염 환자에서 결핵 발병의 위험도가 증가되어 있으며 특히 TNF 길항제 사용 시 결핵 발병 위험도가 크게 증가하며 이는 잠복결핵의 재활성화와 관련이 있으므로 TNF 길항제로 치료 예정인 류마티스관절염 환자들을 대상으로 잠복결핵의 조기진단 및 치료는 활동성 결핵으로의 진행을 막을 수 있는 길이다.

최근까지 TST가 잠복결핵을 진단할 수 있는 유일한 방법이었다. 국내에서 2004년 식품의약품안전청 (식약청)에서 TNF 길항제 사용 시 잠복결핵 치료지침을 발표한 바 있는데 (17) 여기에서도 잠복결핵의 진단방법으로 TST 사용을 제시하고 있다. 그러나 TST는 몇 가지 단점이 있다. 이전에 BCG 접종력이 있는 경우와 결핵균과 공통의 항원을 가지는 non-tuberculosis mycobacterium (NTM)에 노출된 경우 위 양성의 반응을 나타내는 것으로 알려져 있다. 특히 BCG 예방접종이 필수적인 우리나라의 경우 TST가 잠복결핵진단에 제한을 가지고 있다고 할 수 있다 (20,22,25). 또한 TST는 HIV 감염자 등 면역 억제 상태의 환자들에게서 위 음성의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있는데 (22,25) 류마티스관절염 환자들은 세포매개성 면역반응 저하를 나타내는 경우가 많으며, 대부분의 환자들은 스테로이드와 면역억제제를 복용하는 면역억제상태로 TST의 위 음성 가능성이 높다고 할 수 있다.

최근에 BCG와 항원의 교차반응이 없는 결핵균 특이항원인 early secreted antigenic target 6 (EAST 6)와 culture filtrate protein 10 (CFP 10)을 이용하여 체외에서 말초혈액세포를 자극하고 IFN- $\gamma$  생성능을 관

참하여 잠복결핵을 진단하는 방법인 IFN- $\gamma$  assay가 승인을 받아 실제로 임상에서 사용되기 시작하였다 (19,20). 현재 상용화된 IFN- $\gamma$  assay에는 QuantiFERON-TB Gold와 T-SPOT.TB (T-spot)의 2가지 종류가 있다.

T-SPOT.TB (T-spot)는 체외에서의 overnight enzyme-linked immunospot (ELISPOT)을 이용한 방법으로, 말초 혈액 8 mL를 채취하여 원심분리 후 분리된 말초혈액 단핵구를  $2.5 \times 10^5$ 씩 IFN- $\gamma$ 에 대한 항체가 미리 코팅된 well에 넣고 5% CO<sub>2</sub>, 37°C에서 하루 동안 배양한 다음, 염색 후 ELISPOT reader를 이용하여 각 well의 염색된 spot의 수를 측정하여 정해진 기준에 따라 양성 여부를 판단한다 (19). QuantiFERON-TB Gold는 전혈 ELISA로 두 단계로 이루어진다. 먼저 헤파린 처리된 전혈 1 mL를 37°C에서 하루 동안 ESAT 6, CFP 10와 함께 배양하며 항원을 포함하지 않는 대조군도 같이 배양한다. 그리고 나서 혈장 200  $\mu$ L를 각 well에서 분리하여 assay kit를 이용하여 IFN- $\gamma$ 의 농도를 측정한다. IFN- $\gamma$ 의 농도가 0.35 IU/mL 이상일 경우 양성으로 판정한다 (19).

IFN- $\gamma$  assay와 TST를 비교한 기존의 연구결과들을 종합해보면 IFN- $\gamma$  assay는 기존의 잠복결핵 진단법인 TST에 비해 분명한 이점을 가지고 있다. 우선 특이도가 높으며 결과 판정을 위한 추가 방문이 필요없으며 결과는 24시간 이내에 알 수 있으며 BCG와 교차 반응이 낮다는 점이다 (18-20,22). Kang 등은 BCG 예방접종이 의무적인 국내 환자들을 대상으로 한 연구에서 IFN- $\gamma$  assay (QuantiFERON-TB Gold)와 기존의 TST 간의 일치도가 떨어지며 IFN- $\gamma$  assay가 BCG 접종을 받은 군에서 잠복결핵을 예측하는 데 유용한 방법임을 보고한 바 있다 (21). 또한 국내 류마티스관절염 환자에서 잠복결핵 진단을 위한 TST와 T-SPOT.TB 사이의 일치율에 관한 연구에서도 두 검사 방법 사이에는 결과의 일치 경향을 관찰할 수가 없었다 (38).

결론적으로 세포매개성 면역이 떨어져 있으며 면역 억제제를 복용 중인 환자에서 잠복결핵의 진단을 위한 TST의 위음성 가능성에 대한 고려가 필요하며 특히 BCG 예방접종이 의무적인 국내실정을 고려하였을 때 임상적으로 의심이 되나 TST가 음성인 경우 IFN- $\gamma$  assay 결과를 함께 고려해서 잠복결핵의

유무를 판단하는 것이 도움이 될 것으로 생각되며 추후 많은 환자들을 대상으로 한 장기간의 대규모 추적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

## 5. 각국의 권고지침

TNF 길항제 치료와 관련하여 활동성 결핵이 증가함에 따라 TNF 길항제를 투여받을 환자들을 대상으로 하여 활동성 및 잠복결핵의 선별 및 적절한 치료가 요구되고 있다. 이에 세계 각국은 각 나라의 실정에 맞는 TNF 길항제 사용에 의한 결핵 발병을 예방하기 위한 지침을 발표하였다 (12-17). 먼저 2004년 식약청에서 발표한 우리나라의 TNF 길항제 치료 방침을 살펴보면 다음과 같다 (17).

### 1) 우리나라 잠복결핵의 치료 대상자

(1) PPD 검사에서 경결의 크기가 10 mm 또는 그 이상이면서 과거 결핵 치료력이 없거나, 부적절하게 치료받은 자

(2) PPD 검사에서 경결의 크기가 5~10 mm 사이에 속하는 자는 개별적으로 의사의 판단에 따라 잠복결핵의 치료 여부를 결정한다. 치료를 하는 경우는 위에서와 마찬가지로 과거 결핵 치료력이 없거나 있어도 부적절하게 치료를 받은 자만을 대상으로 한다.

(3) 아래와 같은 조건을 만족하는 자는 PPD 반응 검사 결과와 상관없이 잠복결핵에 대한 치료를 시행한다:

① 전염성 환자(도말 양성 폐결핵이나 후두 결핵)와의 최근 접촉자.

② 단순 흉부 엑스선 사진에 섬유화된 비활동성 결핵 병변이 있으면서(석회화된 폐 혹은 폐문부 결절, 폐침 혹은 폐기저부 흉부 비후 소견은 제외), 과거 결핵 치료력이 없는 자.

③ 과거 결핵 치료력이 있으나 부적절하게 치료 받았다고 판정되는 자

2) 잠복결핵의 치료 처방, 기간 및 용량: 환자의 상황에 따라 아래 처방 중의 하나로 치료를 한다. 이외의 처방이나 다제내성이 의심되는 대상자에 대한 처방은 전문가의 자문을 구한다.

(1) Isoniazid (INH), 9개월(최소 6개월)

- 용량은 5 (4~6) mg/kg이며 최대 300~400 mg/day이다.



(2) Rifampicin (RFP), 4개월

- 용량은 10 (8~12) mg/kg이며, 일반적으로 몸무게 50 kg 이상은 600 mg/day, 그 미만은 450 mg/day의 용량을 처방한다.

(3) INH+RFP, 3개월

(4) RFP+pyrazinamide (PZA), 2개월

- PZA 용량은 25 (20~30) mg/kg이며, 일반적으로 1,500 mg/day를 처방하며 2,000 mg/day를 초과하지 않도록 한다. RFP+PZA 요법의 경우 국외에서 중증의 간독성이 보고되었으므로 간질환이나 간독성의 위험인자가 있는 경우에는 사용하지 않는다. 잠복결핵의 치료 3주 후부터 TNF 길항제의 투여를 시작하는 것이 바람직하다.

**3) 결핵 치료 중인 환자의 TNF 길항제 투여**

결핵 치료 중인 환자의 경우 결핵 치료가 끝난 후 TNF 길항제를 투여하는 것이 바람직하며 만약 TNF 길항제 투여의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 최소 2개월간의 결핵 치료 후 이 약을 투여하는 것이 권장된다.

2005년에 발표된 British Thoracic Society (BTS) guideline (12)을 살펴보면 먼저 TNF 길항제를 사용할 환자들의 임상적 증상이나 이전에 결핵의 기왕력, 비정상 엑스선 소견에 여부에 따라 판단하게 되며 면역억제제 사용여부에 따라 TST 결과를 해석하는데 환자가 면역억제 상태로 판단되면 TST 결과는 의미 없는 것으로 판단한다. 결핵의 기왕력이 있거나 치료받은 적이 있거나 의심되는 X-ray 소견이 있으면 결핵 전문가에게 의뢰해 조치하도록 하고 있다. 또한 치료 전 결핵이라고 판단이 되면 최소한 2개월간 항결핵제 투여 후 TNF 길항제를 시작하도록 권하고 있다. 전에 적절하게 결핵 치료를 받은 환자는 X-ray와 객담배양을 3개월마다 확인하면서 TNF 길항제 치료를 시작한다. 그리고 부적절하게 치료받은 사람은 되도록 잠복결핵에 대한 chemoprophylaxis 후에 TNF 길항제를 투여하도록 권장하고 있으며 TNF 길항제를 투여받은 모든 환자에게 투여 종료 후 6개월까지 결핵발병에 대한 추적관찰을 할 것을 권하고 있다.

일본의 경우 미국보다 결핵 유병률이 약 4.6배 정도 더 높으며, 소아 때 BCG 예방접종이 의무적이기 때문에 TST가 위양성으로 나올 수 있는 점, 또한

4% 정도 이상 isoniazid에 내성을 보이는 점 (13) 등이 우리나라 상황과 유사한 점이 많다고 하겠다. 따라서 이러한 일본의 상황을 고려하여 만든 infliximab guideline (13)을 살펴보면 모든 환자는 결핵 과거력이나 결핵 환자에 노출된 적이 있는지 그리고 결핵을 시사하는 증상이 있는지 먼저 확인해야 한다. 또한 TST도 모두 시행해야 하는데 강양성(>2+)으로 나오면 isoniazid을 9개월 동안 투여받아야 하며 TNF 길항제 투여 최소 1개월 전에 시작해야 한다. 흉부 방사선 사진도 모두 시행해야 하며 특이한 점은 만일 과거결핵이 의심되면 흉부 CT를 하도록 권장한다는 것이다. 여기서 과거 결핵을 시사한다면 isoniazid 투여를 받도록 한다. Etanercept 투여 시에도 역시 비슷한 지침을 제시하고 있다 (14). 일본의 경우 etanercept와 infliximab 모두 기회감염을 줄이기 위해 말초혈액 백혈구 수치가 4,000/mm<sup>3</sup> 이상이고 말초혈액 임파구 수치가 1,000/mm<sup>3</sup> 이상인 환자들로 TNF 길항제의 사용을 제한하고 있다.

위에서 살펴본 것처럼 각 나라마다 각 나라의 실정에 맞는 TNF 길항제 사용 시 결핵발병을 예방하기 위한 지침을 제정하여 임상진료에 이용하고 있다. 그러나 현재까지도 각국의 지침에서는 잠복결핵의 진단방법으로 기존의 TST를 일차적으로 이용하고 이미 잠복결핵의 진단에 더욱 유용하다고 알려진 IFN- $\gamma$  assay는 지침에 포함되어 있지 않다. 특히 우리나라의 경우 BCG 예방 접종률이 높은 경우 TST의 결과해석에 어려움이 있으므로 좀 더 국내실정에 맞는 지침이 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

우리나라는 결핵 발생률이 중간 정도(intermediate)에 속하는 국가로 BCG 예방접종과 결핵 환자 치료가 결핵 관리의 근간으로 되었으며 실제로 이러한 노력으로 인하여 지난 40년 동안 지속적으로 결핵 발생률 및 유병률이 감소하고 있다 (24,25). 2007년 현재 국내의 국가결핵관리지침에서 결핵 환자의 가족 중 만 6세 미만의 어린이와 HIV 감염자 등 두 대상만이 잠복결핵의 진단 및 치료 대상군으로 지정되어 있다 (24). 그러나 우리나라도 고령화 및 면역억제인구 증가에 따른 발병 고위험군 증가에 따라

이러한 고위험군 잠복감염환자에 대한 치료에 대하여 고려할 필요가 있을 것이다. 그 대표적인 예가 장기이식환자라고 할 수 있는데 결핵 발생률이 낮은 외국의 경우 장기이식환자에서 잠복결핵의 진단 및 치료에 대한 권고안이 있으나 (39,40) 국내 장기이식환자의 경우 국내실정에 맞는 지침이 없는 실정이다.

TNF 길항제를 투여 받는 류마티스관절염 환자는 결핵 발병의 고위험군으로 이미 잘 알려져 있다. 이에 2004년 식약청에서 TNF 길항제 사용 시 잠복결핵 치료지침을 발표하였으며 실제로 환자진료에 이용되고 있으나 좀 더 국내실정에 맞는 지침이 필요한 시점이다. 그러므로 학회차원의 TNF 길항제 사용자 등록을 통한 장기간의 추적관찰을 통하여 정확한 유행률 조사 및 잠복결핵의 진단 및 치료에 대한 가이드라인이 마련되어야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
- 2) Asquith DL, McInnes IB. Emerging cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:246-51.
- 3) McInnes IB, Liew FY. Cytokine networks--towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1:31-9.
- 4) Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988;31:1041-5.
- 5) 송정수. 류마티스관절염 치료에서 종양괴사인자억제제 사용에 대한 고찰. *대한류마티스학회지* 2007; 14: 1-14.
- 6) Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:237-55.
- 7) Imperato AK, Bingham CO 3rd, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5 Suppl 35):S108-14.
- 8) Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347:1860-6.
- 9) Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003;3:578-90.
- 10) Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001;69:1847-55.
- 11) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345: 1098-104.
- 12) British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
- 13) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Official Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2005;15:4-8.
- 14) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol* 2006;16:63-7.
- 15) Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:791-2.
- 16) Elkayam O, Balbir-Gurman A, Lidgi M, Rahav G, Weiler-Ravel D. Guidelines of the Israeli association of rheumatology for the prevention of tuberculosis in patients treated with TNF-alpha blockers. *Harefuah* 2007;146:235-7,244.
- 17) TNF 길항제 사용시 잠복결핵 치료 지침. 식품의약품 안전청 2004.
- 18) Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. *JAMA* 2001;286:1740-7.
- 19) Ferrara G, D'Amico R, Losi M. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328-34.
- 20) Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
- 21) 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; 293:2756-61.

- 22) 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;28:24-30.
- 23) 2007년 세계 결핵의 날 보도자료. 보건복지부.
- 24) 2007년 결핵관리지침. 질병관리본부, 대한결핵협회 결핵연구원.
- 25) 심태선, 고원중, 임재준, 류우진. 국내에서 잠복결핵의 진단 및 치료. *결핵 및 호흡기질환* 2004; 57: 101-17.
- 26) Bouza E, Moya JG, Munoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:335-61.
- 27) Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:127-32.
- 28) Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-34.
- 29) Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 2005;32: 609-15.
- 30) 김충현, 김완옥, 양철우, 정영옥, 도주호, 고혁재 등. 전신성 홍반성 루푸스 환자와 신장이식 환자에서 발생한 결핵의 임상적 특징 비교. *대한류마티스학회지* 2003; 10: 270-7.
- 31) Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:9-13.
- 32) Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-11.
- 33) Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:717-22.
- 34) Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, et al. EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-9.
- 35) Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
- 36) Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-9.
- 37) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
- 38) 허지안, 서수홍, 박성환, 조철수, 김호연. 류마티스관절염 환자에서 잠복결핵 진단을 위한 투베르쿨린 검사와 T-SPOT.TB 사이의 일치율에 관한 연구. *대한류마티스학회지* 2006; 13: 285-90.
- 39) Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581-7.
- 40) Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, Gonzalez J, Navasa M, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation* 2002;74: 1381-6.