

고 비시지 접종률 상태에서 초등학생들의 투베르쿨린 조사를 통한 감염률 추정 조사

¹대한결핵협회 결핵연구원, ²질병관리본부 에이즈결핵팀

김희진¹, 오수연¹, 이진범¹, 박윤성², 류우진¹

Tuberculin Survey to Estimate the Prevalence of Tuberculosis Infection of the Elementary Schoolchildren under High BCG Vaccination Coverage

Hee Jin Kim, M.D.¹, Soo Yeon Oh, R.N.¹, Jin Bum Lee, R.N.¹, Yun Sung Park², Woo Jin Lew, M.D.¹

¹Korean Institute of Tuberculosis, The Korean National Tuberculosis Association, ²Division of HIV & Tuberculosis Control, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Seoul, Korea

Background: Although the prevalence of tuberculosis infections (PTBI) is one of the basic epidemiologic indices, no survey has been carried out since 1995 because the nation-wide tuberculosis prevalence survey was changed to a surveillance system. Subjects without a BCG scar are examined in a tuberculin survey. However, it is very difficult to select these subjects under high vaccination coverage. It is important to evaluate the impact of BCG vaccinations on the tuberculin response and estimate the PTBI regardless of the BCG vaccination status.

Methods: A nation-wide, school-based cross-sectional tuberculin survey was carried out among first graders in elementary school in 2006. A total of 5,148 children in 40 schools were selected by quota sampling. Tuberculin testing with 0.1 ml of two tuberculin units of PPD RT23 was carried out on 4,018 children. The maximum transverse diameter of induration was measured 48 to 72 hours later. The presence of a BCG scar was checked separately.

Results: There were no BCG scars in 6.3% of the subjects. The mean induration size of tuberculin testing was 3.7 ± 4.4 mm, which included 1,882 (46.8%) subjects with an induration size of 0 mm. The PTBI was 10.9% (439 subjects) using a cut-off point of ≥ 10 mm (conventional method). The annual risk of tuberculosis infections (ARTI) was 1.9% when the mean age of the subjects was assumed to be 6 years. There was no difference in the PTBI according to the presence or absence of a BCG scar [11.2% vs 7.6% (OR: 1.54, 95% CI: 0.98~2.43)]. Using a mirror image technique with 16 mm as the cut-off point, the PTBI and ARTI had decreased to 2.4% and 0.4% respectively.

Conclusion: PTBI and ARTI, as estimated by conventional methods, appear to be high among BCG vaccinated children. A mirror image technique is more suitable for estimating the indices in a country with an intermediate burden of tuberculosis than the conventional method. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:269-276)

Key Words: Tuberculosis, Tuberculin test, Infection

서 론

결핵실태를 파악하기 위한 역학지표로 결핵 사망률, 유

병률, 발생률, 감염률 등이 사용되어져 왔다. 그러나 항결핵제 도입 후 치명률이 급격하게 감소함에 따라 결핵 사망률은 역학지표로서 제한적인 의미를 지니게 되었다. 유병률은 결핵 문제의 크기와 추세를 파악하기 위한 유용한 역학 지표이다. 우리나라는 1965년부터 1995년까지 전국 실태조사를 5년 간격으로 실시해왔다. 그러나 유병률의 감소에 따른 조사 대상자의 증가, 낮은 호응도, 고비용 등으로 더 이상 실태조사를 하지 못하고 2000년부터 결핵정보감시체계로 대체되었다. 그러나 결핵정보감시체계는 유병률이 아닌 발생률 개념이며, 의료기관에서 발견된 결핵 환자 중 보고하는 비율에 따라 신고율이 영향을 받아서

This study was supported by International Tuberculosis Research Center (ITRC) Grant.

Address for correspondence: Woo Jin Lew, M.D.

Korean Institute of Tuberculosis, 14, Wumyeon-dong, Seocho-gu, Seoul 157-900, Korea

Phone: 82-2-572-0709, Fax: 82-2-576-1914

E-mail: wjlew@hanmail.net

Received: Aug. 18, 2008

Accepted: Sep. 3, 2008

분석에 주의를 요한다.

결핵 감염률과 연간결핵감염위험률(annual risk of tuberculosis infection)은 결핵퇴치 사업의 총체적인 효과의 측정 혹은 결핵 문제의 추세를 파악하는 중요 지표이다¹. 투베르쿨린 검사는 비시지 접종과 비결핵 항산균 감염에 의해 특이도가 감소하는 등 여러 단점에도 불구하고 저비용, 단순한 검사법, 그 동안 수많은 논문 발표 등으로 그 유용성이 입증되어 아직까지 결핵감염 진단을 위해서 널리 사용되고 있다. 신생아 때 접종받은 비시지가 투베르쿨린 반응에 영향을 미치는 것은 Farhat 등²이 1966년 이후 발표된 문헌들을 대상으로 메타분석하여 건강인에서 신생아 비시지 접종에 의한 투베르쿨린 양성 반응이 8.5% (20,406/240,203)에 달하는 것으로 보고하였다.

그러므로 실태조사 시 결핵 감염률은 비시지 무반흔 집단에서 투베르쿨린 검사를 하여 양성 반응자의 비율을 동일 연령군의 결핵 자연 감염률로 판단한다. 과거 전국 결핵실태조사에서도 비시지 무반흔자를 대상으로 투베르쿨린 반응검사를 실시하여 결핵감염률을 측정하였다³. 5~9세의 결핵감염률은 1965년 33.7%에서 1995년 3.4%로 대폭 감소하였고, 연간감염위험률은 5.3%에서 0.48%로 연간 7.5%씩 감소하였다. 이를 근거로 2006년에는 감염률과 감염위험률이 1.6%와 0.23%까지 감소하였을 것으로 추계된다. 그러나 2000년 이후 실태조사가 중단되면서 감염률 조사도 중단되어 추가 감염률 조사의 필요성이 제기되었다. 그러나 비시지 접종률이 높은 현 상황에서 무반흔자를 대상으로 감염률 조사를 하기 위해서는 대상 학년의 대부분을 전수조사해야 하기에 실태 조사가 어렵다. 반면 인도에서는 비시지 접종 유무와 상관없이 감염률에 차이가 없다는 보고도 있다⁴. 따라서 우리나라에서도 비시지 접종자도 포함한 결핵 감염률 조사를 하여 추정 감염률과 어느 정도 괴리를 보이는지, 주기적 실태조사로 추이를 파악할 수 있는지 연구조사가 필요하다.

투베르쿨린 검사에서 양성률 측정은 절대 기준을 설정하여, 예를 들어 10 mm 이상, 양성 판정을 하는 경우가 흔하다. 그러나 결핵 감염률이 낮은 국가에서는 양성자의 상당수가 비시지 접종 혹은 비결핵 항산균 감염에 의한 위양성으로 인해 정확한 감염률을 구하기가 어렵다. 또 다른 방법으로는 결핵 감염자를 대상으로 투베르쿨린 검사를 하면 그 반응 분포가 15 mm 전후를 정점으로 한 대칭 분포를 나타내므로 그 정점 반응 이상의 크기에 2배를 하면 결핵 감염률 추정이 가능하다(거울영상 기법, mirror image technique)⁵. 홍콩에서 초등학교를 대상으

로 RT23 1TU로 투베르쿨린 검사를 실시하여 10 mm 이상을 양성 판정으로 하였을 때 학생들의 감염위험률은 1.84%인 반면에, 15 mm를 정점으로 한 거울영상 기법으로 한 경우에는 훨씬 더 낮은 0.48%로 나타나 유병률 조사에서 간접적으로 추정한 감염 위험률과 비슷하다고 보고하였다⁶. 그러므로 비시지 고접종률과 비결핵 항산균 감염이 높으면서 결핵 감염률이 낮은 경우에는 절대 수치를 기준으로 한 기존 방법보다는 거울영상 기법도 고려해 볼만 하다.

이번 연구에서는 비시지 접종률이 높은 상황에서 비시지 접종 유무에 관계없이 투베르쿨린 반응 검사로 감염률과 연간결핵감염위험률을 산출하여 투베르쿨린 검사감염률 조사에 유용한지 보고자 한다.

대상 및 방법

전국 초등학교 1학년생들을 대상으로 각 시도별 초등학교 1학년 인구를 추정한 후 그 인구에 비례하여 대상자수를 결정한 후 비례 할당법(quota sampling)으로 대상자를 선정하였다. 2000년 감염률을 2.4%, 2006년 감염률을 1.5%로 추계하고 5% 유의수준, 90%의 검정력, 20%의 탈락률로 하였을 때 필요한 대상자 수는 4,952명이 된다⁷. 실제 적합한 대상자는 비시지 미접종자 혹은 무반흔자를 선정해야 하나 95%의 접종률, 20%의 탈락률 등을 고려하면 표본수가 356,524명이 되어 전국 모든 초등학교를 조사해야 하므로 실현 불가능하다. 이번 조사에서는 비시지 반흔 유무와 상관없이 전체 대상자 수를 결정하였다. 질병관리본부와 시도 교육청의 협조를 얻어 실시 하였다. 시도별 선정된 학교 수는 서울이 12개 학교, 경기도가 7개 학교, 부산이 4개 학교, 인천과 경상북도가 3개 학교, 경상남도가 2개 학교였으며, 나머지 시도는 각 1개교로 총 선정된 학교 수는 40개였다. 대전은 제외되었다.

수검자를 대상으로 성, 과거력, 가족력, 비시지 접종 유무에 대한 설문 조사 및 비시지 반흔 조사를 실시하였다. 투베르쿨린 검사는 결핵연구원 간호사가 덴마크 Statens Serum Institut에서 생산한 2 tuberculin unit의 PPD RT23를 0.1 ml 좌측 전박에 피내 주사하고 48~72시간 후에 가장 큰 횡직경의 경결 크기를 기준으로 측정하였다.

실제 조사 대상 기간은 2006년 5월 15일부터 2006년 11월 24일까지 실시하였으며 투베르쿨린 검사를 하기 1주일 전에 해당 학교에서 사전 설문 조사 및 반흔 유무 조사를 별도로 실시하였다.

감염률 추정을 위해서 두 방법을 비교하였다. 기존의 방법대로 투베르쿨린 검사에서 10 mm 이상 나타난 경우를 양성 반응으로 본 경우(absolute criteria method)와, 15 mm 전후 경결 반응크기에서 나타나는 작은 정점을 기준으로 그 이상 반응자의 2배수를 감염자로 보고(거울 영상 기법) 감염률을 구하였다. 연간결핵감염위험률은 추정된 감염률을 이용하여 아래의 공식으로 구하였다.

$$ARTI=1-(1-Px)^{1/x}$$

X=연령, P=X 연령의 투베르쿨린 감염률

위의 공식은 X 연령까지 감염 위험률이 일정한 것으로 가정한 것이다. 감염 위험률이 계속 증가 혹은 감소하는 경우에는 그 평균을 나타내게 된다. 이번 조사는 초등학교 1학년을 대상으로 하였기에 평균 연령을 6세로 정하였다.

수집된 자료 분석은 SAS System Software Version 8.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하였으며 성별, 비시지 접종 유무별, 접종방법에 따른 투베르쿨린 양성률의 비교는 Chi-square test를 이용하였으며 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 구하였다. p값이 0.05 미만이면 통계적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

본 연구는 결핵연구원 윤리심의위원회 심사를 통과하였으며 모든 연구 대상자는 조사 등록번호를 부여하였으며 조사 분석 시 실명은 나타나지 않도록 하였다.

결 과

총 조사 대상자는 5,148명이었으며 남아가 2,704명, 여아는 2,444명으로 남녀비는 1.1:1로 남아가 많았다. 지역별로는 인구 비율에 따른 표본 추출의 영향으로 경기도가 25.5%로 가장 많았으며 서울이 16.6%, 부산이 8.5% 순을 차지하였다(Table 1).

비시지 반흔 조사는 180명에서는 확인이 이루어지지 않았으며 조사된 4,968명 중에서 314명(6.3%)은 반흔이 없었다. 남아에서는 5.1%, 여아에서는 7.7%가 반흔이 없는 것으로 나타나 남녀별로 유의한 차이가 관찰되었다(OR: 0.65, 95% CI: 0.51~0.82). 접종 방법별로는 확인된 4,654명 중에서 2,111명(45.4%)은 피내 접종을 받았으며 2,543명(54.6%)은 경피 접종을 받았다. 남녀별로는 남아의 경피 접종 비율은 2,487명 중 1,324명(53.2%), 여아는

Table 1. General characteristics of the subjects

	Boy	Girl	Total
Total	2,704 (100.0)	2,444 (100.0)	5,148 (100.0)*
Region			
Seoul	449 (16.6)	406 (16.6)	855 (16.6)
Busan	227 (8.4)	210 (8.6)	437 (8.5)
Daegu	190 (7.0)	156 (6.4)	346 (6.7)
Incheon	115 (4.3)	107 (4.4)	222 (4.3)
Gwangju	121 (4.5)	129 (5.3)	250 (4.9)
Ulsan	54 (2.0)	60 (2.5)	114 (2.2)
Gyeonggi	705 (26.1)	606 (24.8)	1,311 (25.5)
Gangwon	72 (2.7)	88 (3.6)	160 (3.1)
Chungbuk	110 (4.1)	109 (4.5)	219 (4.3)
Chungnam	128 (4.7)	104 (4.3)	232 (4.5)
Jeonbuk	65 (2.4)	53 (2.2)	118 (2.3)
Jeonnam	107 (4.0)	101 (4.2)	208 (4.1)
Gyeongbuk	139 (5.1)	112 (4.6)	251 (4.9)
Gyeongnam	151 (5.6)	136 (5.6)	287 (5.6)
Jeju	71 (2.6)	67 (2.7)	138 (2.7)
BCG scar			
Yes	2,487 (92.0)	2,167 (88.7)	4,654 (90.4)
No	134 (5.0)	180 (7.4)	314 (6.1)
Unknown	83 (3.1)	97 (4.0)	180 (3.5)
BCG method			
Intradermal	1,163 (43.1)	948 (38.8)	2,111 (41.1)
Multipuncture	1,324 (49.0)	1,219 (49.9)	2,543 (49.4)
No BCG Scar	134 (5.0)	180 (7.4)	314 (6.1)
Unknown	83 (3.1)	97 (4.0)	180 (3.5)
PPD test			
Yes	2,114 (78.2)	1,904 (78.0)	4,018 (78.1)
No	590 (21.8)	540 (22.1)	1,130 (22.0)
BCG injection site			
Left arm	2,352 (90.0)	2,018 (82.6)	4,370 (84.9)
Right arm	38 (1.4)	38 (1.6)	76 (1.5)
Buttock	25 (0.9)	33 (1.4)	58 (1.1)
Others	2 (0.1)	7 (0.3)	9 (0.2)
Unknown	287 (10.6)	348 (14.3)	635 (12.3)
PPD size			
Mean±SD	3.40±4.20	4.02±4.50	3.70±4.35

*(): column rate.

2,167명 중 1,219명(56.3%)으로 여아에서 더 높았다(OR: 0.89, 95% CI: 0.79~0.99). 6대 광역시와 기타 지역으로 나누었을 때 광역시에서의 경피 접종 비율은 62.1%인 반면에 기타 지역은 49.1%로 유의한 차이가 있었다(OR: 1.70, 95% CI: 1.51~1.91).

투베르쿨린 검사는 4,018명(78.0%)에서 실시되었으며 1,130명(22.0%)에서는 실시하지 못하였다. 투베르쿨린 경결 크기는 평균 3.7±4.4 mm였으며 남아는 평균 3.4±4.2 mm, 여아는 평균 4.0±4.5 mm으로 나타났다. 접종

방법별로는 피내 접종(1,694명)이 3.4 ± 4.3 mm, 경피 접종(2,046명)이 4.0 ± 4.5 mm의 반응으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.0001$). 피내 접종을 받은 남아 923명의 평균 반응 크기는 3.1 ± 4.0 mm, 여아 771명의 평균 크기는 3.7 ± 4.5 mm로 여아의 반응이 유의하게 컸다($p = 0.0022$). 경피 접종인 경우 남아 1,069명의 평균 반응 크기는 3.7 ± 4.4 mm, 여아는 4.4 ± 4.0 mm로 유의한 차이가 있었다($p = 0.0012$). 피내와 경피 접종 모두 여아의 반응이 크게 나타났다. 비시지 접종을 하지 않았거나 접종력을 모르는 278명의 투베르쿨린 반응 크기는 3.1 ± 4.0 mm로 비시지 접종자보다 반응크기가 작았다($p = 0.0221$).

전체 투베르쿨린 검사를 받은 학생들 중 경결이 0 mm 나온 대상자 수는 1,882명으로 46.8%를 차지하였다(Table

2). 5 mm 이상 반응한 아동 수는 1,560명, 10 mm 이상 반응한 아동 수는 439명(10.9%)이었다. 10 mm 이상을 양성 반응으로 보고 조사 대상자의 평균 연령을 6세로 한 연간결핵감염위험률은 1.91%였다. 남아는 1,040명 중 196명(9.3%), 여아는 1,904명 중 243명(12.8%)으로 여아의 양성 비율이 유의하게 높았다(OR: 1.68, 95% CI: 1.37 ~ 2.07). 비시지 접종을 받은 아동 중에는 11.2%, 접종을 받지 않았거나 모르는 경우에는 7.6%로(OR: 1.54, 95% CI: 0.98 ~ 2.43) 유의한 차이가 나타나지는 않았다. 비시지 접종 방법별 양성률은 피내 접종의 9.2%로 경피 접종의 12.8%보다 낮았다(OR: 0.65, 95% CI: 0.53 ~ 0.80). 지역별로는 서울이 19.9%, 부산이 12.6%, 대구가 9.7%, 광주가 19.0%, 울산이 16.3% 등으로 인천을 제외한 광역시에서

Table 2. Distribution of tuberculin reaction

Induration size	0 mm	1~4 mm	5~9 mm	10~14 mm	15≤mm	Total	p-value
Total	1,882 (46.8)	576 (14.3)	1,121 (27.9)	372 (9.3)	67 (1.7)	4,018 (100.0)*	
Sex							
Male	1,040 (49.2)	310 (14.7)	568 (26.9)	165 (7.8)	31 (1.5)	2,114 (100.0)	0.0009
Female	842 (44.2)	266 (14.0)	553 (29.0)	207 (10.9)	36 (1.9)	1,904 (100.0)	
Region							
Seoul	176 (27.8)	54 (8.5)	277 (43.8)	101 (16.0)	25 (4.0)	633 (100.0)	<0.0001
Busan	179 (50.7)	51 (14.5)	75 (21.3)	41 (11.6)	7 (2.0)	353 (100.0)	
Daegu	104 (36.1)	29 (10.1)	127 (44.1)	27 (9.4)	1 (0.4)	288 (100.0)	
Incheon	131 (69.0)	15 (7.9)	32 (16.8)	12 (6.3)	0 (0.0)	190 (100.0)	
Gwangju	81 (38.4)	23 (10.9)	67 (31.8)	34 (16.1)	6 (2.8)	211 (100.0)	
Ulsan	28 (30.4)	18 (19.6)	31 (33.7)	14 (15.2)	1 (1.1)	92 (100.0)	
Gyeonggi	539 (52.7)	242 (23.7)	170 (16.6)	60 (5.9)	12 (1.2)	1,023 (100.0)	
Gangwon	42 (45.2)	12 (12.9)	32 (34.4)	6 (6.5)	1 (1.1)	93 (100.0)	
Chungbuk	63 (37.7)	40 (24.0)	54 (32.3)	9 (5.4)	1 (0.6)	167 (100.0)	
Chungnam	89 (48.4)	27 (14.7)	57 (31.0)	11 (6.0)	0 (0.0)	184 (100.0)	
Jeonbuk	46 (46.5)	8 (8.1)	35 (35.4)	8 (8.1)	2 (2.0)	99 (100.0)	
Jeonnam	102 (73.4)	11 (7.9)	18 (13.0)	5 (3.6)	3 (2.2)	139 (100.0)	
Gyeongbuk	127 (61.1)	4 (1.9)	52 (25.0)	22 (10.6)	3 (1.4)	208 (100.0)	
Gyeongnam	121 (55.3)	31 (14.2)	52 (23.7)	12 (5.5)	3 (1.4)	219 (100.0)	
Jeju	54 (45.4)	11 (9.2)	42 (35.3)	10 (8.4)	2 (1.7)	119 (100.0)	
BCG vaccination method							
Intradermal	850 (50.2)	238 (14.1)	450 (26.6)	126 (7.4)	30 (1.8)	1,694 (100.0)	<0.0001
Multipuncture	889 (43.5)	294 (14.4)	601 (29.4)	228 (11.1)	34 (1.7)	2,046 (100.0)	
No scar	127 (51.6)	41 (16.7)	59 (24.0)	17 (6.9)	2 (0.8)	246 (100.0)	
Unknown	16 (50.0)	3 (9.4)	11 (34.4)	1 (3.1)	1 (3.1)	32 (100.0)	
The number of BCG scar in multipuncture							
5≥	184 (53.8)	56 (16.4)	79 (23.1)	21 (6.1)	2 (0.6)	342 (100.0)	<0.0001
6~10	195 (50.0)	57 (14.6)	100 (5.6)	31 (8.0)	7 (1.8)	390 (100.0)	
11~15	179 (40.8)	65 (14.8)	127 (8.9)	58 (13.2)	10 (2.3)	439 (100.0)	
16~18	330 (38.0)	115 (13.2)	292 (33.6)	117 (13.5)	15 (1.7)	869 (100.0)	

*(): row rate.

10 mm 이상 양성 반응률이 타 지역보다 높게 나타났다. 반응이 적게 나타난 지역으로는 전남, 충북 등이었다. 인천을 포함한 6대 광역시와 나머지 지역 간에도 유의한 차이를 보였다(OR: 2.69, 95% CI: 2.20~3.29).

경결 반응이 10 mm 이상인 반응자들의 분포를 보면 15 mm까지는 점차 그 비율이 감소하다가 16 mm에서 일시적으로 증가한 후 다시 감소하는 형태를 보였다(Figure

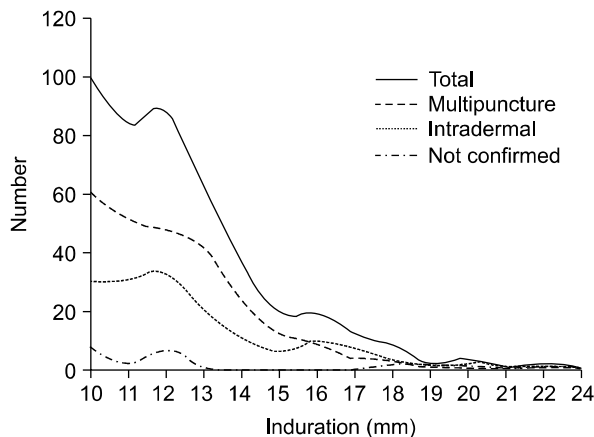


Figure 1. Distribution of tuberculin reactors with 10 mm or more response.

1). 경결 반응이 15 mm 이하에서는 피내와 경피 접종 간에 반응 비율에 차이가 있지만 16 mm 이상에서는 비슷한 분포를 보이고 있다. Figure 1에서 비시지 접종 확인이 되지 않은 대상자들의 반응크기가 13 mm 이상에서 나타나지 않는 것은 대상자 수가 적은 것에 기인한다.

경피 접종자 중에서 반흔 수의 분포는 2,544명 중에서 18개인 경우가 591명(23.2%), 17개가 310명(12.2%), 16개가 196명(7.7%) 순으로 많았다. 10개 이하만 남아 있는 경우도 881명(34.6%), 5개 이하는 342명(13.4%)으로 남아 있어 반흔 수가 다양하게 분포되어 있었다. 평균 반흔 수는 12.3 ± 5.6 개였다. 경피 접종을 받은 학생인 경우 투베르쿨린 검사에서 10 mm 이상 반응자는 그 반흔 수에 따라 5개 이하인 경우에는 6.7%, 6~10개 사이인 경우에는 9.7%, 11~15개 사이인 경우에는 15.5%, 16개 이상인 경우에는 15.2%로 반흔 수가 많을수록 증가하였다($\chi^2=35.5$, $p<0.0001$).

Mirror image 기법으로 16 mm 이상 투베르쿨린 반응자의 2배를 결핵 감염에 의한 것으로 추정할 경우 감염률은 2.39%이며 연간감염 위험률은 0.40%였다(Table 3). 감염률이 남자는 2.08%, 여자는 2.73%로 남녀별 유의한 차이는 없었다(OR: 0.75, 95% CI: 0.50~1.13). 비시지 반흔

Table 3. Estimation of Infection Rate & Annual Risk of Infection at a mean age of 6 years old (%)

	Absolute criteria		Mirror image		p-value
	≥ 10 mm	ARTI*	≥ 16 mm \times 2	ARTI	
Total	10.93	1.91	2.39	0.40	
Sex					
Male	9.27	1.61	2.08	0.35	0.4468
Female	12.76	2.25	2.73	0.46	
BCG scar					
Yes	11.18	1.96	2.41	0.41	0.3458
No	7.72	1.33	1.63	0.27	
Unknown	6.25	1.07	6.25	1.07	
BCG method					
Intradermal	9.21	1.60	2.83	0.48	0.1146
Multipuncture	12.81	2.26	2.05	0.34	
No BCG scar	7.72	1.33	1.63	0.27	
Unknown	6.25	1.07	6.25	1.03	
Number of BCG scar in multipuncture					
$5 \geq$	8.72	1.51	2.38	0.40	0.0200
6~10	9.74	1.69	3.08	0.52	
11~15	15.49	2.77	1.82	0.31	
16~18	15.19	2.71	2.53	0.43	

*Annual risk of tuberculosis infection.

유무에 따른 감염률은 각각 2.41%와 1.63%로 비시지 반혼자에서 높았지만 유의하지는 않았다(OR: 1.49, 95% CI: 0.54~4.10). 비시지 접종별로는 피내 접종은 감염률이 2.83%로 경피 접종자의 2.05%보다 높았지만 유의하지는 않았다(OR: 1.39, 95% CI: 0.91~2.12).

고 찰

결핵 감염률은 결핵 유병률을 파악하는 것에 비하여 저렴한 비용으로 조사를 수행할 수 있을 뿐 아니라 감염이 결핵 발병보다는 더 광범위하게 이루어지고, 어린이들에게도 조사할 수 있다는 장점이 있다. 또한 감염률 조사를 통해 구한 연간결핵감염위험률로 발생률 추정도 가능하다. 주기적인 감염률 조사로 감염률 및 결핵감염위험률의 추이를 파악하여 결핵관리 사업의 효과를 측정하는 도구로도 사용가능하다.

그러나 투베르쿨린 반응은 비시지 접종 혹은 비결핵 항산균 감염에 의해서 위양성 반응이 나올 수 있어 결핵 감염률 실태를 파악하기 위해서는 비시지 반혼이 없거나 접종한 기록이 없는 사람을 대상으로 실시하는 것이 좋다. 그러나 제대로 비시지를 접종하더라도 소수에서는 반혼이 형성되지 않아 무반혼자를 대상으로 하더라도 비시지에 의한 위양성 반응이 나타날 수 있다. 또한 무반혼자를 대상으로 하더라도 비시지 접종률이 높은 국가에서는 무반혼자가 소수에 지나지 않기 때문에 그 대표성에도 문제가 된다. 이번 조사에서도 무반혼자의 비율은 6.3%에 지나지 않았고 이들 중 일부는 실제로는 비시지 접종을 신생아 시기에 받았기 때문에 무반혼자를 대상으로 투베르쿨린 검사를 하는 것은 실제적으로는 어렵다.

정확한 결핵 감염률 측정을 위해서는 비시지 접종을 하지 않은 자를 대상으로 하는 것이 바람직하다. 그렇지만 비시지 반혼의 유무와 투베르쿨린 반응 정도는 상관관계를 보이지 않는다는 연구도 있어^{8,9} 비시지 반혼자를 포함해서 투베르쿨린 검사를 하여 그 영향을 파악하는 것이 필요하였다. 비시지에 의한 투베르쿨린의 영향은 결핵 감염률 혹은 결핵 문제의 크기에 좌우되는 것으로 판단된다. 중동지역에서의 보고에서도 도말양성 환자의 발생률이 인구 10만 명당 20명 이상인 지역에서는 투베르쿨린 검사에서의 양성인 결핵 감염률 가능성이 높지만, 10명 이하인 지역에서는 비시지에 의한 위양성 반응이 높을 것으로 보고 있다¹⁰.

이번 연구에서 여아에서 투베르쿨린 반응이 더 크게 나

타나는 이유는 분명하지 않다. 홍콩에서도 여아에서 양성률이 더 높게 나타난 보고가 있지만⁶ 캐나다에서는 사춘기 이전까지 투베르쿨린 크기가 10 mm 이상인 양성률의 성별 차이가 없는 것으로 보고하였다¹¹. 이번 연구 대상자는 모두 초등학교 1학년이기 때문에 실제 성별에 따른 결핵 감염 혹은 노출의 차이나 비결핵 항산균 노출의 차이는 비교적 적었을 것으로 생각된다. 외부 요인에 차이가 없다면 비시지 접종에 대한 남녀별 면역 반응의 차이가 한 요인일 가능성이 있으리라 본다.

비시지 반혼이 있는 아동의 투베르쿨린 양성률이 없는 아동보다 높았지만 유의한 차이는 없었다. 유의한 차이를 보이는데 실패한 것은 무반혼 아동 수가 적었던 것이 원인으로 본다. 비시지 반혼자에서 투베르쿨린 반응이 크다는 것은 비시지에 의한 투베르쿨린 과민 반응이 초등학교 1학년에까지 나타난다는 것을 설명한다. Wang 등¹²은 1966년부터 1999년까지 발표된 문헌을 메타분석한 결과에서도 비시지 접종자가 투베르쿨린 검사에서 양성일 가능성이 더 높다고 보고하였으며(Relative Risk; 2.65, 95% CI: 1.83~3.85) 그 효과는 15년이 지나면 약화된다고 하였다. 또한 반응 크기가 16 mm 이상인 경우에는 결핵 감염에 의한 반응일 가능성이 높다고 주장하였다.

투베르쿨린에 대한 과민 반응과 결핵에 대한 면역과는 일치하지 않는 것이지만 현실적으로 비시지의 결핵예방 효과를 측정하기 쉽지 않은 측면에서 투베르쿨린 반응력이 비시지에 대한 예방효과를 간접적으로 파악하는 방법이 될 수 있다. 그렇지만 비시지의 투베르쿨린에 대한 반응력이 결핵 감염 유무를 진단하는 점에서는 위양성을 나타내기 때문에 투베르쿨린 검사에 대한 신뢰도를 떨어트리는 점으로 작용하게 된다. 그러나 비시지 접종이 제대로 이루어져서 반혼이 형성된 경우에는 반응 크기와는 상관없이 예방효과를 나타내기 때문에 가장 좋은 백신은 투베르쿨린에 대한 반응은 약하면서도 높은 예방효과를 나타낼 수 있는 것이다. 그런 면에서, 접종 방법별로 피내 접종을 받은 학생의 투베르쿨린 반응이 경피 접종보다 작게 나타나는 것은 피내 접종의 결핵예방효과가 떨어지는 것이 아니라 보다 더 바람직한 백신이라고 볼 수 있을 것이다. 경피 접종에서 투베르쿨린 반응이 크다는 것은 경피 접종에 사용된 균주가 투베르쿨린 항원에 대한 과민 반응이 더 강하게 나타난다고 생각할 수 있지만 피내 접종 시 주입된 균주보다 경피 접종 시 실제 체내에 주입되는 생균 수가 훨씬 많기 때문에 단순 비교는 곤란하다. 주입된 균주량에 따라 투베르쿨린 반응이 더 크게 나타나는

것은 이번 연구에서도 입증된다. 경피 접종자에서 비시지 반흔 수가 많을수록 양성률이 증가하였다.

투베르쿨린 반응 검사에서 경결 크기가 10 mm 이상을 양성 반응으로 했을 때 조사 대상자의 결핵 감염률은 10.9%로 높았다. 조사 대상자의 평균 연령을 6세라고 할 때 1995년 전국실태조사에서는 비시지 유반흔자의 투베르쿨린 반응 경결의 분포에서 10 mm 이상 양성자는 887명 중 64명으로 7.2%였다³. 1990년 조사에서는 764명 중 81명으로 10.6%였다¹³. 이번 조사에서 피내 접종을 받은 대상자만 분석할 경우 10 mm 이상 반응자는 9.2%였다. 1995년 조사와 비교하면 오히려 증가한 반면(OR: 1.40, 95% CI: 1.03~1.89) 1990년 실태조사와 비교하면 유의한 차이가 없었다(OR: 0.91, 95% CI: 0.69~1.21). 실제 감염률은 감소되었을 것으로 추정됨에도 이번 조사에서 양성률이 오히려 더 크게 나타난 것은 이번 조사 결과에 사용된 항원의 용량은 2 TU인 반면 실태 조사에 사용된 용량은 1 TU였기 때문에 이번 조사에서 비시지에 의한 투베르쿨린 반응이 더 크게 나타난 것으로 판단된다. 이번 조사에서 비시지 무반흔자들의 양성률도 7.7%로 높은 반면 1995년 조사에서는 143명 중 4명(2.8%), 1990년 조사에서는 272명 중 17명(6.3%)이 양성으로 이번 조사보다 낮았다. 사용한 항원 용량이 2배인 점 외 경피 접종 확산에 따라 무반흔자 중에서 실제 비시지 접종자의 비율이 더 높을 가능성도 배제할 수 없다. 결국 기존의 절대 기준법을 이용한 조사로는 정확한 감염률을 측정하기가 어렵고 추세 파악에만 이용 가능할 것이다. 비시지에 의한 투베르쿨린 영향은 시간이 지날수록 약화되므로 초등학교 1학년생 외 청소년, 성인들을 대상으로 했을 때에도 반응 차이가 나는지 비교연구가 필요하다.

10 mm 이상을 양성으로 한 감염률을 이용한 연간결핵 감염위험률은 1.91%였다. 무반흔자를 대상으로 한 연간결핵감염위험률이 1990년 조사에서는 1.1%, 1995년 실태조사에서는 0.5%로 계속 감소 추세고, 2006년 추정치가 0.21%인 것을 감안하면 큰 차이를 보인다. 이러한 차이는 사용한 항원 용량 차이 외 비시지 접종에 의한 영향에 기인한다. 그러므로 비시지 접종자를 포함하여 투베르쿨린 검사를 하는 경우 10 mm 이상을 양성 반응으로 보는 것은 감염률 조사에서는 주의해야 한다. 그러나 아동 개개인의 감염 유무를 판단할 때는 비록 위양성의 가능성이 높더라도 실제 감염자를 놓치지 않기 위해서는 10 mm를 기준으로 해야 할 것이다.

거울영상 기법으로 16 mm 이상 반응자의 2배를 실제

결핵 감염에 의한 것으로 추정하면, 감염률은 2.39%이며 연간결핵감염위험률은 0.40%이다. 이 경우에 1990년과 1995년의 실태조사 때의 무반흔자의 감염률 8.8%, 3.6%보다 감소한 것으로 나타나 실제 감염률에 보다 더 근접한 것으로 판단된다. 그렇다 하더라도 실태조사에 의한 추정치 0.21%보다는 더 높게 나타나고 있다.

항결핵제 도입이전에는 연간결핵감염위험률이 1%이면 연간 도말양성 폐결핵 환자의 발생률이 인구 10만 명당 50여명으로 추정하는 지표로 가능하여 환자 발생 규모를 추정할 수 있는 지표가 되기도 하였다. 인도 남부 지역에서는 연간결핵감염위험률과 도말양성 결핵 발생률과 유병률과의 관계에서 감염위험률 1%가 인구 10만 명당 51명의 도말양성 환자 발생과 131명의 유병률을 나타내는 것으로 보고하였다¹⁴. 이번 조사에서 나타난 위험률을 근거로 도말양성 환자 발생률을 추정한다면 10 mm를 기준으로 하면 10만 명당 96명, 거울영상 기법으로는 10만 명당 20명으로 추정된다.

경피 접종자의 반흔 수에 따른 감염률의 차이는 10 mm 이상을 양성 반응으로 하면 반흔 수가 많을수록 양성률이 증가하는 반면에 거울영상 기법으로 했을 경우에는 차이가 없었다. 따라서 경피 접종자에서도 감염률 추정에서는 절대 기준법보다는 거울영상기법으로 하는 것이 더 정확하다고 판단된다.

감염률 조사에서 투베르쿨린의 단점을 대체하는 방법으로 최근에 결핵균 특이항원을 이용하여 인터페론 감마 분비량을 측정하는 방법이 개발되어 비시지 접종여부에 관계없이 결핵균 감염여부를 판단하는 유용한 검사로 거론되고 있다. 그러나 투베르쿨린 검사보다 조사비용이 월등히 높고 민감도가 낮다는 제약점이 있어 접촉자 조사 시 잠복 감염에 주로 사용되고 있다¹⁵.

결론적으로 초등학생들을 대상으로 투베르쿨린 검사로써 결핵 감염률 조사를 하는 것은, 비시지 접종률이 높은 현 상황에서는 무반흔자를 대상으로 하기에는 어려움이 따르며, 비시지 반흔자를 대상으로는 정확한 추정이 어렵다. 비시지 접종자를 포함할 경우에는 10 mm를 양성 반응의 기준으로 하기보다는 거울영상 기법을 이용한 측정법이 보다 더 감염 실태를 반영하는 것으로 판단된다.

요 약

연구배경: 결핵 감염률은 결핵 실태를 파악하기 위한 기본 지표임에도 불구하고 1995년 전국실태조사를 마지

막으로 실시되지 못하고 2000년 결핵정보감시체계로 대체되었다. 비시지 접종률이 높은 현 상황에서 무반혼자를 대상으로 한 감염률 조사는 실행이 어려우며 비시지 접종자를 대상으로 투베르쿨린 조사에 대한 비시지 영향 분석과 비시지 반혼과 상관없는 결핵 감염률 조사가 필요하다.

방 법: 2006년에 전국 초등학교 1학년생들을 대상으로 각 시도별 아동 수를 추계한 후 학교를 대상으로 단면조사 연구를 하였다. 총 대상자 수는 40개 학교의 5,148명이 비례할당법으로 선정, 조사되었다. 투베르쿨린 검사는 2단위의 PPD RT 23 0.1 ml를 좌측 전박에 피내 주사한 후 48~72시간 후에 가장 긴 횡직경을 측정하였다. 비시지 반혼에 대해서도 각각 조사하였다.

결 과: 비시지 무반혼자는 6.3%였다. 평균 경결 크기는 0 mm 반응자 1,882명(46.8%)를 포함하여 3.7 ± 4.4 mm였다. 결핵 감염률은 10 mm 이상을 양성 반응으로 했을 때 10.9% (439명)였다. 연간결핵감염위험률은 평균 연령을 6세로 하여 1.91%였다. 결핵 감염률은 비시지 반혼유무에 따른 유의한 차이는 없었다[11.2% vs. 7.6% (OR: 1.54, 95% CI: 0.98~2.43)]. 16 mm를 정점으로 한 거울영상법으로는 감염률과 연간결핵감염위험률이 각각 2.4%와 0.4%였다.

결 론: 결핵 감염률과 연간결핵감염위험률은 기존 방법으로 할 경우 높은 비시지 접종률로 인해 높게 나타났다. 결핵 감염률이 높지 않은 국가에서는 거울영상법이 두 지표를 추정하는데 보다 더 적합한 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Bleiker MA. The annual tuberculosis infection rate, the tuberculin survey and the tuberculin test. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991;66:53-6.
2. 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;10:1192-204.
3. The Ministry of Health and Welfare, The Korean National Tuberculosis Association. Report on the 7th National tuberculosis prevalence survey. Seoul, Republic of Korea: The Korean National Tuberculosis Association; 1996.

4. Gopi PG, Subramani R, Nataraj T, Narayanan PR. Impact of BCG vaccination on tuberculin surveys to estimate the annual risk of tuberculosis infection in south India. *Indian J Med Res* 2006;124:71-6.
5. American Thoracic Society. Tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:356-63.
6. Leung CC, Yew WW, Tam CM, Chan CK, Chang KC, Law WS, et al. Tuberculin response in BCG vaccinated schoolchildren and the estimation of annual risk of infection in Hong Kong. *Thorax* 2005;60:124-9.
7. Arnadottir T, Rieder HL, Trébuq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. *Tuber Lung Dis* 1996;77 Suppl 1:1-19.
8. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000;31:S71-4.
9. Chadha VK, Jagannatha PS, Kumar P. Can BCG-vaccinated children be included in tuberculin surveys to estimate the annual risk of tuberculous infection in India? *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1437-42.
10. Al-Jahdali H, Memish ZA, Menzies D. The utility and interpretation of tuberculin skin tests in the Middle East. *Am J Infect Control* 2005;33:151-6.
11. Smeja C, Brassard P. Tuberculosis infection in an Aboriginal (First Nations) population of Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:925-30.
12. 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;57:804-9.
13. The Ministry of Health and Social Affairs, The Korean National Tuberculosis Association. Report on the 6th National tuberculosis prevalence survey. Seoul, Republic of Korea: The Korean National Tuberculosis Association; 1991.
14. Gopi PG, Subramani R, Santha T, Kumaran PP, Kumaraswami V, Narayanan PR. Relationship of ARTI to incidence and prevalence of tuberculosis in a district of south India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:115-7.
15. Harada N. Characteristics of a diagnostic method of tuberculosis infection based on whole blood interferon-gamma assay. *Kekkaku* 2006;81:681-6.