



# 혈액투석환자에서의 Interferon-Gamma Release Assay 양성률에 영향을 미치는 인자: 한국의 3차병원 단면연구

김예나 · 이진영 · 정연순

고신대학교 복음병원, 내과

## Predictive Value of Positive Interferon-Gamma Release Assay for Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Hospital in South Korea

Ye Na Kim, Jinyoung Lee, Yeonsoon Jung

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Received November 6, 2020

Revised March 5, 2021

Accepted March 12, 2021

Corresponding author:

Yeonsoon Jung

E-mail: kidney@hanmail.net

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-3657-7082>

**Background:** Tuberculosis (TB) is a common infectious disease in dialysis patients with profound alterations in immune response. The risk of TB among dialysis patients is important but remains unclear. This study aimed to determine various factors associated with latent TB infection (LTBI) in patients undergoing hemodialysis (HD) in Korea.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted in a tertiary care hospital in South Korea. HD patients were tested with interferon-gamma release assay (IGRA) and filled out a questionnaire for LTBI association factor assessment and analysis. The variables (age, sex, body mass index, smoking, previous contact with a person with active TB, dialysis duration, and hemoglobin and albumin levels) were included in a logistic regression model.

**Results:** Of the 82 participants enrolled, 45 (54.9%) in the dialysis group were IGRA-positive. Independent predictors of LTBI in patients undergoing HD were age (50-59 years), smoking habit, history of contact with an active TB case, and duration of HD ( $\geq 60$  months) using multivariate logistic regression.

**Conclusion:** The prevalence of positive IGRA was  $>50\%$  among HD patients in a tertiary care hospital in South Korea. Therefore, routine screening tests for LTBI with IGRA in HD in Korea are recommended, especially for patients aged 50-59 years, those who smoke, and those with a history of contact with an active tuberculosis case and long duration of HD ( $>60$  months).

**Key Words:** Tuberculosis, Infection, Hemodialysis, Interferon-gamma release assay, Prevalence

## Introduction

잠복결핵감염(latent tuberculosis infection, LTBI)은 소수의 결핵균이 체내에 살아 있으나 외부로 배출되지 않아 타인에게 전파되지 않으며, 증상이 없고 항산균 검사와 흉부 방사선 검사에서 정상인 단계의 감염상태를 말한다.

결핵을 퇴치하기 위해서는 이러한 잠복감염을 치료하여 발병을 예방하는데 초점을 맞추는 것이 필요하다. 미국의 경우 결핵의 근절을 목표로 LTBI에 대해 적극적으로 대처하고 있다. 우리나라도 높은 국내 결핵 발생률을 낮추기 위하여 LTBI의 진단과 치료에 대한 관심이 높아지고 있다[1]. 역학적으로는 볼 때에 LTBI는 평생에 걸쳐 약 10%에서



만 활동성 결핵으로 발병하며, 결핵 발병의 고위험군에서는 그 빈도가 높아진다[1,2]. 최근 고령인구의 증가, 면역저하자의 증가 등은 국내의 LTBI 발생률의 주요원인이 되고 있다. 특히 만성콩팥병 또는 투석환자들은 세포매개성 면역의 저하로 결핵감염의 위험률이 높은 것으로 알려져 있으며 일반인구보다 7, 8배 높은 것으로 보고되고 있다 [3-5].

LTBI의 진단을 위해 주로 interferon-gamma release assay (IGRA)가 사용되고 있으며 혈액투석환자의 21-40%가 IGRA 양성을 보이고 있다[6-8]. 국내에서는 결핵 감염의 고위험군인 혈액투석 환자에서의 LTBI 감염현황에 대한 보고는 없다. 혈액투석환자에서 활동성 결핵이 발생하였을 경우 투석실내 전파의 위험성이 높기 때문에 LTBI의 발생률을 파악하고 이들 환자에서 LTBI의 위험요인을 분석하는 것은 결핵감염을 예방하기 위해 중요하다. 본 연구에서는 한국의 3차 의료기관에서 혈액투석치료를 받고 있는 환자들의 LTBI 감염률을 파악하고 위험요인을 분석하고자 한다. 이 연구의 결과는 국내 결핵 발생률을 낮추기 위해 결핵 발병의 고위험군 환자에서 어떠한 대처가 필요한가에 대한 중요한 자료가 될 것으로 기대한다.

## Materials and Methods

본 연구는 고신대학교복음병원의 인공신장센터에 등록되어 치료받고 있는 혈액투석환자를 대상으로 시행되었다. 이 연구는 고신대학교복음병원 임상시험위원회에 승인을 받고 이루어졌으며 모든 환자에게 동의서를 획득했으며 표준화된 증례 기록지를 사용하였다.

연구대상자는 2017년 1월부터 2017년 6월까지 인공신장센터에 등록되어 6개월 이상 혈액투석치료를 받고 있는 환자 중에서 20세 이상이면서 흉부 단순 방사선 촬영과 IGRA 검사를 모두 시행한 경우를 포함하였고, 후향적 단면연구로 시행되었다. 연구대상자들을 대상으로 활동성결핵을 배제하기 위해 단순 흉부 방사선 검사를 검토하였다. 이전에 결핵 및 잠복결핵의 치료력이 있거나, 현재 치료 중인 환자, Child-Pugh class C의 간경변증, 최근 3개월 이내에 항암치료를 받은 암환자 그리고 자가면역질환자는 제외하였다.

연구대상자의 말초 혈액을 수집하여 QuantiFERON-TB test (Cellestis Limited Carnegie, Victoria, Australia) 방법을 사용한 IGRA 검사를 시행하였으며 검사결과는 양성, 음성 또는 중간으로 판정하였다. IGRA 검사

결과가 양성이고 임상적으로 활동성 결핵이 아닌 경우를 LTBI로 정의하였다.

대상 환자들의 성별, 나이, BMI, 혈액투석기간, 혈색소, 알부민, 흡연력, 활동성 결핵 환자와의 접촉력, 단순흉부방사선 검사결과, 면역억제제 사용력 등을 수집하였으며, 표준화된 증례 기록지를 사용하였다. 활동성 결핵환자와의 접촉력은 밀접접촉이 있거나 동거인이 활동성 결핵을 진단 받았을 때로 정의하였다.

LTBI와 연관된 위험요소를 분석하기 위해 단변량과 다변량분석을 이용하였다. 다변량 회귀분석의 변수 선택은 단계선택법을 선택하였다. 통계학적 유의성은  $P<0.05$ 으로 정의하였으며 분석은 SPSS (Version 25.0, Chicago, IL)을 이용하였다.

## Results

본원에서 혈액투석을 하는 환자 총 120명 중, 포함기준에 합당한 총 82명의 혈액투석환자를 연구대상자(평균 연령, 61.2세; 남성, 46.3%)로 등록하였다(Table 1). 혈액투석 환자들 중 75명(91.5%)은 주당 3회, 나머지 7명(8.5%)

Table 1. Baseline characteristics of hemodialysis patients

Characteristics	Hemodialysis (N=82)	N (%)
Male	38	46.3
Age (year)	61.2±11.9	
<40	4	4.9
40-49	9	11.0
50-59	23	28.0
60-69	26	31.7
≥70	20	24.4
BMI		
<18.5	15	18.3
18.5-24.9	49	59.8
≥25	18	22.0
Diabetes	41	50.0
Contact history with active tuberculosis case	14	17.1
Smoking		
Non-smokers	53	64.6
Ex-smokers	23	28.0
Current smoker	6	7.3
Duration of dialysis		
<6-60 months	36	43.9
≥60 months	46	56.1
Hemoglobin, < 10 g/dL	9	11.0
Serum albumin, < 3.5 mg/dL	8	9.8

**Table 2.** Assessment of association of baseline characteristics with positive IGRA (n=45) among hemodialysis patients by using univariate and multivariate analysis

Risk factors		IGRA positive							
		Results		Uni-variate analysis			Multi-variate analysis		
		n	(%)	OR	(95% CI)	P-value	OR*	(95% CI)	P-value
Age, years	<40	1/4	25.0	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	40-49	4/9	44.4	2.40	0.17-32.87	0.512	10.38	0.44-240.40	0.144
	50-59	18/23	78.3	10.80	0.91-127.75	0.059	96.92	4.34-2163.52	0.004
	60-69	12/26	46.2	2.57	0.23-28.08	0.439	5.49	0.31-95.74	0.242
	>70	10/20	50.0	3.00	0.26-33.97	0.375	6.08	0.31-117.43	0.232
Gender	Female	24/44	54.5	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	Male	21/38	55.3	1.02	0.43-2.46	0.948	0.55	0.09-3.35	0.523
BMI, kg/m <sup>2</sup>	18.5-24.9	27/49	55.1	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	<18.5	11/15	73.3	2.24	0.62-8.02	0.215	1.77	0.31-10.14	0.520
	≥25	7/18	38.9	0.51	0.17-1.56	0.243	0.36	0.07-1.69	0.197
Smoking history	No	26/53	49.1	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	Ex	17/23	73.9	0.51	0.08-3.08	0.471	0.42	0.02-7.48	0.558
	Current	2/6	33.3	2.94	1.01-8.62	0.049	13.41	1.79-100.32	0.011
Contact history of TB	No	34/68	50.0	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	Yes	11/14	78.6	3.66	0.93-14.31	0.062	12.64	1.88-84.89	0.009
DM	No	23/41	56.1	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	Yes	22/41	53.7	0.90	0.38-2.16	0.824	4.30	0.97-18.93	0.054
HD-D, months	<60	15/36	41.7	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	≥60	30/46	65.2	2.62	1.06-6.44	0.035	8.64	1.88-39.75	0.006
Hemoglobin, (g/dl)	≥10	39/73	53.4	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	<10	6/9	66.7	1.74	0.40-7.50	0.456	0.99	0.12-8.26	1.000
S-albumin, (mg/dl)	≥3.5	41/74	55.4	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
	<3.5	4/8	50.0	0.80	0.18-3.46	0.771	1.04	0.11-9.29	0.971

\*From a multivariate logistic regression model with age, gender, BMI, smoking history, contact history of TB, DM, HD-D, hemoglobin, and S-albumin.

Abbreviations: IGRA, interferon-gamma release assay; OR, odd ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; Contact history of TB, contact history with active tuberculosis case; DM, diabetes mellitus; HD-D, hemodialysis duration; S, serum.

은 주당 2회의 투석을 시행하였다. IGRA 양성은 혈액투석 환자군에서 45명으로 양성률은 54.9%였다.

혈액투석환자군에서 LTBI의 위험인자를 확인하기 위해 단변량분석과 다변량분석을 시행하였다(Table 2). 단변량 분석에서 현재의 흡연이 비흡연에 비해 높은 2.94의 위험도를 보였고 60개월 이상의 혈액투석기간이 60개월 미만의 혈액투석기간에 비해 2.62의 위험도를 보였다. 다변량 분석에서 연령, 성별, 체질량지수, 흡연, 결핵환자와의 접촉력, 당뇨병 유무, 혈액투석의 기간, 혈색소, 알부민을 변수로 사용했을 때, 50세에서 59세의 연령대가 40세 미만의 연령대보다 높은 위험도를 보였으며(OR=96.92, 95% CI: 4.34-2163.52) 현재의 흡연이 비흡연에 비해 높은 위험도를 보였다(OR=13.41, 95% CI: 1.79-100.32). 그 외 위험인자로는 이전의 활동성 결핵이 있는 사람과의 접촉력(OR=12.64, 95% CI: 1.88-84.89)과 60개월 이상의 긴

혈액투석기간(OR=8.64, 95% CI: 1.88-39.75)이 있었다(Table 2).

## Discussion

우리나라에서는 2017년부터 결핵안심국가라는 사업으로 결핵 발생 시 집단 내 결핵 감염에 취약한 계층에서 잠복결핵감염 검진 및 치료를 하도록 국가 재정으로 지원하고 있다[9]. LTBI의 유병률이 높은 계층을 찾아 진단과 치료에 집중하는 것은 결핵안심국가를 만들기 위한 새로운 전략 중 하나로 볼 수 있겠다. 이를 위하여 LTBI의 고위험군인 혈액투석환자의 유병률을 알고 대처하는 것이 중요하다.

세계보건기구는 TNF (Tumor necrosis factor) 길항제를 시작하는 자, 투석 환자, 장기이식을 준비하는 자, 급

폐증 환자에서는 잠복 결핵 감염 검사를 시행하는 것을 권고하고 있다[10]. 우리나라도 이러한 권고를 받아들이고 있으며 투석 중인 만성콩팥병 환자에서 치료를 시행할 것을 권고하고 있다[9]. 하지만 현재까지 우리나라 투석환자에서의 LTBI 유병률은 정확하게 파악되고 있지 않으며 보고된 바가 없다. 외국의 보고에 따르면 혈액투석환자의 IGRA 양성률은 21-40%로 일반인보다 높게 보고되고 있다[6-8]. 본원의 혈액투석 환자를 대상으로 한 IGRA 검사의 양성률은 54.9%로 기존의 해외보고보다 높았다. 통상 혈액투석 환자는 복막투석 환자보다 더 자주 그리고 오랜 시간동안 병원 환경에 노출되기 때문에 두 군 사이의 LTBI의 유병률의 차이가 있을 수도 있으나 이에 대한 증거는 부족한 상태이다. 실제 스페인의 한 연구에서도 복막투석 환자의 LTBI 유병률은 18%로 보고되었다[11]. 또 다른 연구에서는 두 군 사이의 유병률의 차이는 없었다고 보고되었다[7,12]. 향후 혈액투석에 비하여 병원방문이 적은 복막투석환자에 대한 LTBI에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

투석실의료진의 LTBI 유병률은 적은 규모의 보고에 따르면 11-22%에 이른다[12,13]. Shu 등[12]의 보고에 따르면 인공신장센터 의료진의 LTBI 유병률은 40-50대의 투석환자 및 일반 의료계 종사자들의 유병률과 유사한 11%였다고 보고하였으며 혈액투석실과 같은 밀폐된 공간의 영향을 추가로 받지 않는 것으로 판단된다고 보고하고 있다. 혈액투석환자의 LTBI 유병률은 투석실의료진의 LTBI와 밀접한 연관성을 가지고 있기 때문에 향후 투석실의료진에 대한 LTBI에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 혈액투석환자군에서 IGRA 양성률과 관련된 독립적인 변수는 다변량 분석에서 50-59세의 나이, 흡연력이 있는 경우, 활동성 결핵이 있는 사람과의 접촉력, 그리고 혈액투석의 긴 유병기간이었다. 지금까지 알려진 투석환자에서의 LTBI의 위험요인 또는 예측인자들로는 70세 이상 노인, 당뇨병의 기왕력, 저체중, 흡연력, 투석기간, 빈혈, 저알부민혈증 등이 제시되고 있다[7,14-17]. 고령, 당뇨병, 낮은 BMI는 일반인을 대상으로 한 연구에서 결핵발생과 연관된 면역학적 불균형을 유발하는 요인으로 알려져 있어, 혈액투석 환자에서 관찰되는 감소된 세포매개성 면역반응의 저하 또는 무반응이 같은 기전이 위험요인으로 작용할 것으로 판단된다[3,4,18,19]. 의료인을 대상으로 한 국내연구에서는 고령과 결핵환자와의 접촉력이 LTBI와 연관성이 있었다[14,15]. 본 연구에서는 70세 이상의 고령, 저체중, 빈혈 및 저알부민혈증은 통계적으로 의

미는 없었으나 연구에 참여하는 환자 수를 늘여서 추가 분석을 해 볼 수 있겠다. 본 연구에서는 실질적인 임상적 적용을 위해 나이를 40세 미만, 40-49세, 50-59세, 60-69세, 70세 이상으로 상세히 나누었는데 50-59세의 환자가 가장 높은 양성률을 보였다. 활동성 결핵이 있는 사람과의 접촉력이 있는 경우 IGRA 양성률이 높기 때문에 혈액투석환자에서 투석전 결핵환자와의 동거인이 활동성 결핵을 진단받은 경우를 포함한 밀접접촉력을 확인하여 투석시작전부터 이에 대한 관리가 필요하겠다. 또한 다른 연구들에서 투석기간이 길수록 LTBI 유병률이 높게 보고되었으나 특히 본 연구에서는 투석기간이 60개월 이상인 경우가 미만인 경우보다 IGRA 양성률이 높았다. 혈액투석환자에서는 정기적인 IGRA 검사가 필요하겠으나 특히 60개월 이상인 경우 주의깊은 추적검사가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구의 제한점은 3차 병원의 환자를 대상으로 한 단면연구라는 것이다. 3차 병원의 환자는 1, 2차 의료기관의 환자보다 동반질환이 많아 LTBI의 유병률이 높은 것으로 예상되는 집단이라는 것이다. 또한 비교적 적은 환자수의 단면연구이기 때문에 향후 활동성 결핵 발생에 대한 대규모 장기간 추적관찰 결과를 가진 전향적 연구가 필요하다.

결론적으로, 감염관리 측면에서 활동성 결핵은 혈액투석환자들에서 발생했을 경우 투석실 내의 전파가 가능하기 때문에 잠복결핵 단계에서 예방하는 것이 중요하다. 이에 혈액투석 환자들의 잠복결핵 유병률 및 위험인자를 예측하는 것이 중요하다. 대한민국의 일개 3차의료기관의 인공신장센터의 단면연구에서 혈액투석환자에서의 LTBI의 유병률은 54.9%였다. 혈액투석환자군에서 IGRA 양성률과 관련된 독립적인 변수는 나이(50-59세), 흡연력이 있는 경우, 활동성 결핵이 있는 사람과의 밀접접촉력, 그리고 혈액투석의 긴 유병기간이었다(60개월 이상). 이러한 예측인자들을 가진 환자들에서 적극적인 IGRA 검사가 필요하며, IGRA 검사가 음성이라도 지속적인 추적검사가 필요할 것으로 판단된다. 결핵안심국가로의 진입을 위해서는 높은 IGRA 양성률을 보이는 혈액투석치료를 받고 있는 환자에 대한 지속적인 관심이 필요할 것으로 판단된다. 더 나아가 LTBI 진단뿐만 아니라 치료에 있어서도 관계 의료인들의 적극적인 관심과 치료 노력이 필요할 것이다.

## References

1. Min J, Kim JS. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. J Korean Med Assoc 2019;62:11-7.
2. Lee SH. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis

- infection: the updated 2017 Korean guidelines. *Korean J Med* 2018;93:509-17.
3. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
  4. Li SY, Chen TJ, Chung KW, Tsai LW, Yang WC, Chen JY, et al. Mycobacterium tuberculosis infection of end-stage renal disease patients in Taiwan: a nationwide longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1646-52.
  5. Dobler CC, McDonald SP, Marks GB. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e29563.
  6. Lee SS, Chou KJ, Dou HY, Huang TS, Ni YY, Fang HC, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon-gamma release assay and tuberculin skin test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1451-7.
  7. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Pan SC, Lai TS, Wang JY, et al. Predictors and prevalence of latent tuberculosis infection in patients receiving long-term hemodialysis and peritoneal dialysis. *PLoS One* 2012;7:e42592.
  8. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1952-6.
  9. Go U, Park M, Kim UN, Lee S, Han S, Lee J, et al. Tuberculosis prevention and care in Korea: evolution of policy and practice. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2018;11:28-36.
  10. Kim HW, Kim JS. Treatment of latent tuberculosis infection and its clinical efficacy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018;81:6-12.
  11. Palomar R, Arias Guillén M, Robledo C, Agüero R, Agüero J, Rodríguez C, et al. [Detection of latent tuberculosis infection in peritoneal dialysis patients: new methods]. *Nefrologia* 2011;31:169-73. Spanish.
  12. Shu CC, Hsu CL, Lee CY, Wang JY, Wu VC, Yang FJ, et al. Comparison of the prevalence of latent tuberculosis infection among non-dialysis patients with severe chronic kidney disease, patients receiving dialysis, and the dialysis-unit staff: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015;10:e0124104.
  13. Brij SO, Beck SC, Kleemann F, Jack AL, Wilkinson C, Enoch DA. Tuberculosis screening in a dialysis unit: detecting latent tuberculosis infection is only half the problem. *J Hosp Infect* 2014;87:241-4.
  14. Park JS. The prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers working in a tertiary hospital in South Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018;81:274-80.
  15. Yeon JH, Seong H, Hur H, Park Y, Kim YA, Park YS, et al. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis among Korean healthcare workers using whole-blood interferon- $\gamma$  release assay. *Sci Rep* 2018;8:10113.
  16. Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. *BMC Nephrol* 2009;10:36.
  17. Shu CC, Hsu CL, Lee CY, Wu VC, Yang FJ, Wang JY, et al. Inflammatory markers and clinical characteristics for predicting persistent positivity of interferon gamma release assay in dialysis population. *Sci Rep* 2016;6:34577.
  18. Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Risk of tuberculosis in dialysis patients: association of tuberculin and 2,4-dinitrochlorobenzene reactivity with risk of tuberculosis. *Int Urol Nephrol* 2006;38:745-51.
  19. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Lauer JA, Dye C, et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health* 2007;7:234.