

<sup>1</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, <sup>2</sup>성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성서울병원 호흡기내과,  
<sup>3</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐 연구소, <sup>4</sup>결핵연구원  
 심태선<sup>1</sup>, 고원중<sup>2</sup>, 임재준<sup>3</sup>, 류우진<sup>4</sup>

## Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Korea

Tae Sun Shim, M.D.<sup>1</sup>, Won-Jung Koh, M.D.<sup>2</sup>, Jae-Joon Yim, M.D.<sup>3</sup>, Woo Jin Lew, M.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, <sup>2</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, <sup>3</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, <sup>4</sup>Korean Institute of Tuberculosis

### <목 차>

- |   |  |
|---|--|
| <p>I. 요약</p> <p>II. 잠복결핵의 진단 및 치료의 국내현실 및 배경</p> <p>1. 요약</p> <p>2. 문헌고찰</p> <p>III. 잠복결핵의 진단의 적응증</p> <p>1. 요약</p> <p>2. 문헌고찰</p> <p>(1) 서 론</p> <p>(2) 미국흉부학회 및 질병관리예방센터의 지침에 대한 고찰</p> <p>IV. 잠복결핵의 진단</p> <p>1. 요약</p> <p>2. 문헌고찰</p> | <p>(1) 투베르쿨린 검사</p> <p>(2) QuantiFERON<sup>®</sup>-TB 검사법</p> <p>V. 잠복결핵의 치료</p> <p>1. 요약</p> <p>2. 문헌고찰</p> <p>(1) 서 론</p> <p>(2) Isoniazid 단독요법</p> <p>(3) Rifampicin을 포함한 단기요법</p> <p>(4) 기타 상황</p> <p>(5) 추적검사</p> <p>(6) 국내의 현실 및 제안</p> <p>VI. 향후 연구분야</p> |
|---|--|

### I. 요약 (Table 1)

현증 결핵환자가 감소하고, 면역억제환자가 증가하고 있는 국내 추세에서 잠복결핵(latent tuberculosis)의 진단 및 치료 지침이 필요한 실정이다. 그러나 결핵의 유병률, 발생률 그리고 비씨지 점종률 등이 외국과 다른 국내의 현실에서 현증이 없는 잠복결핵의 진단 및 치료에 대한 방침은 필연적으로 외국과 다를 수 밖에 없으며, 현 시점에 국내에서 이에 대한 자료가 불충분하여 국내의 환경에 적합한 근거 중심의 지침을 설정하기는 어려운 상황이다. 그러나 결핵의 기본 병태 생리를 근거로 하여 최소한 결핵균 감염 이후 결핵 발병의 위험성이 높은 대상 환자에서는 잠복결핵 진단을 위한

Table 1. Summary of the recommendations for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis in Korea

Differences from low-burden countries
High rate of BCG vaccination
Intermediate level of prevalence
High rate of isoniazid resistance
Indications for tuberculin test
HIV-positive persons
Organ transplantation recipients
Long-term use of immunosuppressive drugs
Recent contacts of infectious tuberculous patients (less than 6 year-old)
Tuberculin skin test
PPD RT-23 2TU use
Intradermal injection
Measurement of induration size after 48-72 hours
Cut-off value: 10 mm
Treatment of latent tuberculosis
Isoniazid, 9 months (minimum 6 months)
9 months for HIV (+) individuals
Isoniazid/rifampicin, 3 months
Rifampicin, 4 months
*Rifampicin/pyrazinamide, 2 months (2nd-line therapy)

\*In case of special situations in which other regimens are not available.

Address for correspondence : **Woo Jin Lew, M.D.**  
 Korean Institute of Tuberculosis  
 14 Woomyundong, Socho-gu, Seoul 137-900, Republic of Korea.  
 Phone : (822) 572-0709 Fax : (822) 573-1914  
 E-mail : wjlew@hanmail.net

검사를 시행하여 치료 여부를 결정하여야 한다. 고위험군은 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염자, 장기이식환자, 면역억제제를 장기 사용하는 환자, 6세 이하의 소아 중 최근 전염성 결핵환자 접촉자 등을 우선적으로 고려해야 한다.

미국은 발병 위험도의 고, 중, 저에 따라 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test, Mantoux test)의 양성 기준을 달리 하여 잠복결핵을 진단하고 있으나, 국내에는 아직 이에 대한 자료가 부족하므로 발병의 위험이 높은 상기 고위험군을 대상으로 하여 PPD RT-23 2TU (Tuberculin unit)를 이용한 피부반응검사에서 10mm이상의 경결(induration)이 생성되는 경우를 양성으로 정하고 추후 연구 결과에 따라 재조정이 필요하다. 그 동안은 투베르쿨린 검사 결과 5-10 mm 사이의 경결반응을 보이는 면역억제 환자에 대하여는 개별적으로 의사의 판단에 따라 잠복결핵의 진단 및 치료 여부를 결정한다. 그러나 면역억제제를 사용하는 등 결핵 발병의 고위험군에서는 피부반응검사상 음성이라도 과거 결핵 치료력이 없이 흉부사진상 명백하게 과거에 결핵을 앓은 흉터가 남아있는 경우(석회화된 1차 결핵 소견은 제외)에는 잠복결핵의 치료를 시행한다. 상기 잠복결핵의 진단 및 검사의 적응증은 최소한 시행하여야 할 경우를 나열한 것으로 이외의 환자에 대하여는 환경 및 대상에 따라 개별화되어야 한다.

치료제로는 isoniazid (INH) 9개월 매일 치료(최소한 6개월 이상, HIV양성 환자인 경우는 9개월), rifampicin (RFP) 4개월 치료 및 INH/RFP 3개월 매일 치료를 시행할 수 있다. 상기 치료가 어려운 경우에는 RFP/pyrazinamide (PZA) 2개월 매일 치료를 고려할 수 있으나 중증 간독성의 가능성에 대한 철저한 교육 및 추적검사가 필요하다.

향후 국내 환경의 변화 및 연구결과에 따라 추후 부족한 부분에 대한 지침의 재정립이 필요하다.

## II. 잠복결핵의 진단 및 치료의 국내현실 및 배경

### 1. 요약

우리나라는 전세계적으로 볼 때 결핵의 발생률이

중간 정도(intermediate)에 속하는 국가로 비씨지 접종과 결핵환자치료가 결핵 관리의 근간으로 되어 있으며, 잠복결핵의 치료는 제한된 경우를 제외하고는 잘 시행되고 있지 않다. 이는 대다수 국민이 비씨지 예방접종을 시행하며 INH 내성률이 높다는 역학적 요인과 함께 투베르쿨린 검사가 잠복결핵의 진단에 제한점이 있다는 보건당국 및 의료인의 인식, 그리고 아직까지는 현증의 결핵환자 치료에만 치중해야 했던 결핵 문제의 크기 등이 원인으로 인식된다. 고령화 및 면역억제인구의 증가에 따른 발병 고위험군의 증가에 따라 잠복결핵의 치료에 대한 지침 설정이 시급한 상황이다.

### 2. 문헌 고찰

결핵은 인류의 역사만큼이나 오래된 질환이지만, 아직도 우리 인류는 이 질환을 정복하지 못하고 있으며, 오늘날에도 결핵은 여전히 감염성 질환 중 전세계적으로 사망률 1위를 차지하는 질환으로서 우리의 주변에 가까이 존재하고 있다. 세계보건기구가 결핵의 심각성을 인지하고 1993년에 ‘결핵비상사태’를 선포하였음에도 불구하고, 2004년도 최근 자료에 의하면<sup>1</sup> 아직도 전 세계적으로 신환자가 880만 명 (141/10만), 이중 전염성 신환자는 390만 명 (63/10만)이 매년 새로이 발생하는 것으로 추정되고 있다.

결핵은 특징적으로 접촉(노출)→감염→발병(환자)의 3단계를 거치며 발병한 환자는 다시 다른 사람과 접촉하여 감염을 일으키는 순환을 반복하면서 전파된다. 현재 전 세계 인구의 1/3 정도가 감염되어 있는 것으로 추정되고 있는데, 감염된 환자의 대부분(약 90%)은 면역 기전에 의하여 균을 육아종(granuloma) 안에 잘 격리함으로써 발병하지 않고 수명이 다하게 된다. 그러나 약 10% 정도에서는 균이 다시 성장하기 시작하여 발병으로 진행되고 이 중 일부는 전염성을 갖게 된다. 결핵을 퇴치하기 위한 핵심 전략은 이러한 순환 고리를 끊는 방법에 근거를 두고 있는데, 첫째 전략은 감염 예방(infection prevention)이고, 둘째 전략은 발병 예방(disease prevention)이다<sup>23</sup>. 감염 예방은 전염성 결핵 환자의 조기 발견(진단)과 치료가 핵심으로 이 방법은 새로운 감염자의 발생을 방지하기 위

한 전염의 차단에 주 목적을 두고 있으며 이것을 ‘결핵 관리(TB control)’ 전략이라고 부른다. 이외에 전염성 환자의 접촉자 중 아직 감염되지 않은 자들을 대상으로 미리 예방적으로 치료(prophylactic treatment)를 제공하여 전염성 환자의 감염으로부터 보호하는 방법도 있다. 발병 예방은 이미 결핵균에 감염된 사람에서의 발병을 차단하는 데 주 목적을 두고 있으며 ‘잠복 결핵의 치료(treatment of latent tuberculosis infection)’가 여기에 해당된다. 이를 ‘결핵 제거(TB elimination)’ 전략이라고 부르며 바로 본 종설의 주제이다 (과거에는 “결핵감염의 예방치료”라는 용어를 사용하였으나, 감염도 체내에 균이 존재하는 상태를 의미하므로 최근에는 “잠복결핵의 치료”란 용어를 사용한다<sup>4</sup>). 또한 이 종설에서 “잠복결핵”이란 감염을 의미하고, “결핵”이란 이미 발병상태임을 의미한다). 한편 비씨지 접종도 감염에서 발병으로 진행되는 위험률을 감소시키기 위한 것이기 때문에 내용적으로는 발병 예방 전략의 한 방법에 속한다.

결핵은 20세기 초까지만 해도 산업화된 선진국에서 맹위를 떨쳤던 질환이었으나, 오늘날에는 결핵 환자의 95%, 사망자의 98%가 개발도상국에서 발생할 정도로 상황이 바뀌었다. 세계보건기구의 자료에 의하면 대부분의 서유럽과 북미, 호주와 뉴질랜드와 같은 선진 국가들의 연간 결핵 환자 발생률은 인구 10만 명당 20명 이내이며, 적지 않은 국가들이 이미 10명 이내의 단계로 접어들었다. 그러나 아시아와 아프리카의 개발도상국가 대부분은 연간 환자 발생률이 인구 10만 명당 100명 이상이며 500명을 넘는 국가들도 드물지 않다. 이처럼 각 나라별로 결핵 역학 상황이 다르기 때문에 국가결핵관리 전략에도 차이가 있다. 예를 들어 결핵의 발생률 및 연간 감염위험률이 낮은 선진국에서는 결핵의 완전 퇴치(elimination)를 위해서 비씨지 예방접종보다는, 감염된 환자를 찾아내고 이 중에서 발병의 위험이 높은 환자만을 대상으로 잠복결핵의 치료를 시행하는 발병예방정책에 중점을 두고 있다. 반면에, 결핵 문제가 큰 개발도상국에서는 결핵 감염자보다는 환자의 조기 발견과 치료에 중점을 두는 감염예방 전략에 모든 자원을 투자하고 있다. 한국은 연간 환자발생률이 약 91명/10만 명으로 중간적인 위

치에 속해 있고, 따라서 결핵퇴치 방법도 중간적인 전략을 채택하고 있다. 즉 감염성 환자의 조기진단 및 적절한 치료를 통한 감염 예방에 중점을 두고 있으며 여기에 영유아의 비씨지 예방 접종으로 보강하고 있다.

국내에서 잠복결핵에 대한 치료가 국가결핵관리사업에 추가된 것은 1995년부터이다. 그러나 위에서 언급한 바와 같이 국내의 역학적 사정과 기초자료의 부족으로 인하여 아직은 대상자를 전염성 환자와 접촉한 6세 미만의 어린이와 HIV 양성자로 국한하고 있다. 이러한 이유는 지금까지 국내의 결핵 문제 크기가 아직은 발병예방 보다는 감염예방 전략에 우선 순위를 두어야 할 정도로 크기 때문이다. 또한 잠복결핵의 치료를 위해서는 감염자를 확인하는 것이 첫 번째 단계인데, 국내의 경우 대다수의 국민이 비씨지 접종을 받기 때문에 투베르쿨린 검사에 의한 잠복결핵 진단의 신빙성이 의문시 되어왔고, 잠복결핵이 진단되어도 국내에서는 치료에 주로 사용하는 INH 내성률이 8.6%로<sup>5</sup> 상대적으로 높기 때문에 과연 INH 단독치료가 선진국에서처럼 효과적인지도 의문이 제기되어 왔다. 또한 국내의 기초 자료가 부족하므로 만일 미국의 지침을 따른다면 우리 국민 모두가 투베르쿨린 검사를 받아야 하므로 우리 현실에 적용하기 어렵다는 점도 작용하였다.

그러나 최근 국내에서도 일부 학교에서의 결핵 집단 발병 및 감염이 보고되고 있으며, 노령화 및 의학의 발달에 따라 면역억제 환자들이 증가하고 있는 추세이고, 결핵환자가 지속적으로 감소 추세여서 현증결핵의 치료뿐만 아니라 발병 고위험군의 잠복감염 환자에 대한 치료도 고려되어야 할 시기가 왔다고 생각된다. 이에 본 저자들은 이와 관련된 문헌을 고찰하고 현 시점에서 국내에서 잠복결핵의 진단, 적응증 및 치료와 관련된 내용을 검토해 보고자 한다.

### III. 잠복결핵의 진단의 적응증

#### 1. 요약

결핵발병의 위험이 높은 고위험군의 잠복결핵환자를 대상으로 한 잠복결핵의 진단 및 치료의 필요성은

Table 2. Criteria for tuberculin positivity, by risk group<sup>4</sup>

Reaction $\geq$ 5mm of induration	Reaction $\geq$ 10mm of induration	Reaction $\geq$ 15mm of induration
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Human immunodeficiency virus (HIV)-positive persons</li> <li>2. Recent contacts of tuberculosis (TB) case patients</li> <li>3. Fibrotic changes on chest radiograph consistent with prior TB</li> <li>4. Patient with organ transplants and other immunosuppressed patients (receiving the equivalent of <math>\geq</math>15 mg/d of prednisone for 1 mo or more)*</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recent immigrants (i.e., within the last 5yr) from high prevalence countries</li> <li>2. Injection drug users</li> <li>3. Residents and employees<sup>1</sup> of the following high-risk congregate settings: prisons and jails, nursing homes and other long-term facilities for the elderly, hospitals and other health care facilities, residential facilities for patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and homeless shelters</li> <li>4. Mycobacteriology laboratory personnel</li> <li>5. Persons with the following clinical conditions that place them at high risk: silicosis, diabetes mellitus, chronic renal failure, some hematologic disorders (e.g., leukemias and lymphomas), other specific malignancies (e.g., carcinoma of the head or neck and lung), weight loss of <math>\geq</math> 10% of ideal body weight, gastrectomy, and jejunioileal bypass</li> <li>6. Children younger than 4yr of age or infants, children, and adolescents exposed to adults at high-risk</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Persons with no risk factors for TB</li> </ol>

\*Risk of TB in patients treated with corticosteroids increases with higher dose and longer duration.

<sup>1</sup>For persons who are otherwise at low risk and are tested at the start of employment, a reaction of  $\geq$  15mm induration is considered positive

명백하지만 고위험군의 정의는 지역 및 역학에 따라 차이가 있고 국내의 문헌이 부족한 상태에서 국내에서의 고위험군의 정의는 미국과 다를 수 밖에 없다. 국내에서는 HIV 감염자, 장기이식환자, 면역억제제를 장기간 사용하는 환자, 6세 이하의 최근 전염성 결핵 환자 접촉자를 우선적으로 고위험군으로 선정하고, 이후 연구결과에 따라 추후 고위험군의 대상을 다시 정의하여야 할 것으로 사료된다.

## 2. 문헌고찰

### 1) 서 론

잠복결핵의 진단은 결핵균에 감염되기는 하였지만 질병으로 진행하지 않은 상태(pre-clinical state)에서 활동성 결핵으로 진행할 위험이 높은 개인 또는 집단을 대상으로 하게 된다. 지금까지 알려진 유일한 잠복결핵의 진단법은 투베르쿨린 검사이며, 최근 미국 식품의약청에서 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB 검사가 잠복결핵 진단목적의 검사로 승인을 받았다(Cellestis limited, St kilda, Australia). 하지만 투베르쿨린 검사를 시행

하여 잠복결핵을 진단하는 것은 곧 잠복결핵의 치료와 연결되는 것이기 때문에<sup>4</sup>, 고위험군을 어떻게 정의할 것인가 즉, 잠복결핵을 진단하기 위한 투베르쿨린 검사를 어떤 개인 또는 집단을 대상으로 하여 시행할 것인가는 각국의 구체적인 상황에 따라 조금씩 다를 수 밖에 없다.

현재 국내의 국가결핵관리지침에서는 결핵환자의 가족 중 만 6세 미만의 어린이와 HIV 감염자 등 두 대상만이 잠복결핵 진단과 치료의 적응군으로 기술되어 있다<sup>6</sup>. 첫째, 결핵환자의 가족 중 만 6세 미만의 어린이는 환자의 객담 도말 양성 여부, 비씨지 접종 유무, 투베르쿨린 검사 결과, 흉부엑스선 사진 결과 등을 종합하여 잠복결핵의 치료시행 여부를 결정하도록 하였고, 둘째, 모든 HIV 감염자를 대상으로 흉부엑스선 검사를 하여 병변이 있으면 결핵 치료를 그리고 흉부엑스선 검사에서 폐결핵을 시사하는 병변이 없으면 투베르쿨린 검사 등 잠복결핵의 진단을 위한 검사를 시행하지 않고 모든 환자에서 잠복결핵의 치료를 권장하고 있다<sup>6</sup>. 그러나 최근 국내에서도 장기이식, 스테로이드 등 면역억제제의 사용 후 결핵의 발병이 증가한

다는 보고가 있어<sup>7-9</sup> 잠복결핵의 진단과 치료의 대상을 좀 더 확대할 필요가 있지 않겠느냐는 논의가 있어 국내에서 고위험군을 어떻게 정의해야 할 지에 대하여 살펴보려고 한다.

## 2) 미국흉부학회 및 질병관리예방센터의 지침에 대한 고찰

모든 나라에서 결핵 퇴치를 위한 가장 우선적인 사업은 활동성 결핵 환자를 조기에 발견하여 치료를 시작하고, 치료 효율을 높이는 것이다<sup>10</sup>. 그리고 결핵의 발생률이 낮은 미국 등 선진국에서는 결핵의 발생률이 높은 아시아, 아프리카 등 국가와 비교해서 잠복결핵 환자를 발견하고 치료하는 것에도 많은 비중을 두고 있다<sup>11,12</sup>. 미국은 투베르쿨린 검사의 적응군을 아래와 같이 고위험군과 중등도 위험군으로 분류하여 이들 군에서 투베르쿨린 양성반응의 기준 또한 달리하고 있다 (Table 2)<sup>4</sup>. 하지만 국내에는 아직까지도 결핵 신환 발생률이 미국 등 선진국에 비해 10-20배 높은 상태<sup>3,13-17</sup>로 위와 같은 외국의 기준을 현재 시점에서 국내에 그대로 적용하기는 힘들 것이다. 저자들은 우선 미국흉부학회(American Thoracic Society)와 질병관리예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)에서 결핵균에 감염된 후 결핵 발병의 위험이 매우 높은 고위험군으로 정의된 집단<sup>4</sup>을 대상으로 국내에서의 적응증을 확대하는 것에 대해 살펴보려고 한다.

### (1) HIV 감염자

HIV 감염은 잠복결핵에서 활동성 결핵으로 진행할 가능성이 가장 높은 위험인자이다. HIV 감염자에서 결핵균 감염 후 활동성 결핵으로 진행되는 비율은 1000 person-years 당 35-162명에 이르며 HIV 감염이 없는 감염자에 비해 발병 위험이 10배 가까이 높다<sup>4,18</sup>. 국내에서도 HIV 감염자의 9%가 HIV 감염자로 진단 당시 폐결핵을 동반하고 있으며, 25%의 환자는 추적관찰기간 동안 폐결핵이 발병한다고 하였다<sup>19</sup>. 따라서 HIV 감염자를 대상으로 하여 활동성 폐결핵이 동반되었을 때에는 항결핵치료를 그리고 잠복결핵 상태에서는 잠복결핵에 대한 치료를 시행하는 것이 타당하다고 사료되나, 현재의 국가결핵관리지침<sup>6</sup>에서와 같이 투베

르쿨린 검사 등을 시행하지 않고 모든 환자에서 잠복결핵의 치료를 시행할 지 여부는 좀 더 검토가 필요하리라 사료된다.

### (2) 결핵 환자와의 최근 접촉자

결핵 환자와의 접촉 후 최근 결핵균 감염이 된 경우에는 결핵의 발병위험이 높아진다. 이 때 결핵 발병의 위험은 환자의 전염력, 접촉자의 연령과 면역력 그리고 접촉 기간이 문제가 된다<sup>20</sup>. 객담 도말 양성 폐결핵 환자와의 접촉 시에, 접촉자의 연령이 낮은 경우 그리고 가족과 같이 환자가 치료를 시작하기 이전 접촉 기간이 긴 경우가 특히 문제가 된다. 감염 위험과 발병 위험이 가장 높은 경우는 객담 도말 양성 환자의 가족 중 5세 이하의 어린이로 10-50%가 투베르쿨린 양성 반응을 보이며, 10-25%에서 결핵이 발병하는 것으로 국내외에서 보고되었다<sup>20</sup>. 따라서 현재의 국가결핵관리지침의 내용과 같이 결핵환자의 가족 중 만 6세 미만의 어린이는 환자의 객담 도말 양성 여부, 비씨지 접종 유무, 투베르쿨린 검사 결과, 흉부엑스선 사진 결과 등을 종합하여 잠복결핵의 치료 시행 여부를 결정하는 것이 타당하다 할 것이다.

6세 이후 감소하는 발병 위험률이 사춘기부터는 다시 증가하여 10대 후반 및 20대 초반에 최고조에 달한 후 다시 감소하기 시작한다<sup>20,21</sup>. 또한 학교에서는 많은 학생이 밀집되어 같은 교실 내에서 생활하게 되므로 집단 감염 및 발병의 위험이 높다. 최근 국외에서는 물론 국내에서도 학교에서 결핵의 소집단 발생이 보고되고 있어<sup>22,23</sup>, 향후 결핵 환자와의 접촉자 조사에 환자 가족 내 6세 미만의 어린이를 포함하는 것 이외에 학교에서 발생한 결핵환자의 동일 학급 또는 긴밀한 접촉 학생 및 청소년까지 접촉자 조사 및 잠복결핵 치료의 대상으로 포함할 것인지에 대한 검토가 필요하리라 사료된다.

### (3) 단순흉부촬영상에서 발견된 과거 결핵에 합당한 섬유화된 병변

단순흉부촬영상에서 과거 치유된 결핵을 시사하는 섬유화된 병변을 가진 경우 활동성 결핵 발병의 위험이 1000 person-years당 2-13.6 명으로 높으며 섬유화

된 병변이 없는 감염자에 비해 발병 위험이 5배 가량 높다<sup>18,24,25</sup>. 하지만 이러한 기준을 현재 국내 상황에 일반적으로 적용하는 것은 매우 신중해야 할 것으로 사료된다. 1995년 시행된 전국결핵실태조사에서는 단순흉부촬영상 활동성 폐결핵 유병률이 1.0%이었고, 비활동성 결핵이 수검자의 3.2%에서 관찰될 정도로 흔한 문제였다<sup>26</sup>. 따라서 단순흉부촬영상에서 과거 치유된 결핵을 시사하는 섬유화된 병변이 있는 모든 환자를 대상으로 잠복결핵을 치료하기 보다는, 면역억제제를 사용하는 등 결핵 발병의 위험이 높은 상태이면서 섬유화된 병변이 있는 경우에 한하여 투베르쿨린 검사 결과와 상관없이 잠복결핵 환자로 간주하여 치료를 시작하도록 기준을 제한하는 것이 더 타당하지 않을까 사료된다. 그러나 단순흉부촬영상 석회화된 결절로 보이는 1차 결핵의 소견은 발병위험이 높지 않다<sup>4,27,28</sup>.

#### (4) 장기이식 또는 스테로이드 등 면역억제제를 사용하는 환자

하루 15 mg 이상의 prednisone 또는 그에 해당하는 스테로이드를 1개월 이상 사용하는 환자는 결핵의 발병 위험이 증가하며, 사용하는 용량과 기간에 따라 발병위험은 더욱 증가한다<sup>4,29</sup>. 최근 국내에서도 스테로이드를 장기간 사용하는 류마티스질환 환자들에서 결핵의 발병률이 person-years당 8-20 명으로 매우 높다는 보고가 있었다<sup>7,8</sup>. 또한 장기이식 후 결핵 발병률이 증가한다는 보고도 국내에서 이어지고 있다<sup>9,30</sup>.

스테로이드 등 기존에 사용하던 면역억제제 외에 최근에는 종양괴사인자(tumor necrosis factor- $\alpha$ )에 대한 단일세포항체(monoclonal antibody)인 infliximab, etanercept, adalimumab이 개발되어 류마티스관절염, 크론병 등의 치료에 사용되고 있으며, 이러한 약제의 사용 이후 결핵의 발병 위험이 증가하며<sup>31,32</sup>, 최근 국내에서도 이 약제의 사용과 관련한 결핵 발병예가 보고되었다<sup>33</sup>.

현재 국내 국가결핵관리지침에는 포함되어 있지 않지만, 장기이식환자 그리고 스테로이드 등 면역억제제를 사용하는 환자는 잠복결핵의 진단과 치료의 고려대상으로 삼는 것이 바람직하다고 사료된다.

#### (5) 기타

현재 미국에서는 마약중독자, 구치소나 병원 등에 장기간 거주하거나 근무하는 자, 노숙자, 결핵균 검사실 근무자, 결핵의 발병 증가와 관련된 기저질환(규소폐증(silicosis), 당뇨, 만성신부전, 백혈병과 림프종 등 혈액질환, 두경부 암 등 특정부위의 악성종양, 10% 이상의 체중 감소, 위절제술 등)을 가진 자 등을 중등도 위험군으로 분류하여 투베르쿨린 검사의 적응대상으로 삼고 있지만, 위에서 살펴본 고위험군을 제외한 이러한 중등도 위험군까지 국내에서 잠복결핵의 진단과 치료의 적응증으로 삼아야 할 지에 대해서는 아직까지는 의학적 근거와 비용-효과적인 면에서의 효용성이 확실하지 않다고 사료된다.

### IV. 잠복결핵의 진단

#### 1. 요약

지금까지 알려진 잠복결핵의 유일한 진단법은 PPD(Purified Protein Derivative)를 이용한 피부반응 검사인 투베르쿨린 검사이다. 방법에는 Mantoux 법과 multiple-puncture 법이 있는데 multiple-puncture 법은 주입되는 tuberculin의 양이 일정하지 않아 Mantoux 법보다 신뢰도가 떨어져서 Mantoux법이 잠복결핵의 표준 진단법으로 확립되어 있으며, multiple-puncture 법은 잠복결핵의 진단법으로 사용되어서는 안 된다<sup>34</sup>. 미국의 기준은 위험도에 따라 양성의 기준을 달리하나 국내에는 아직 이에 대한 자료가 부족하므로 PPD RT-23 2TU를 이용하여 경결이 10mm이상을 양성의 기준으로 하고 추후 연구결과에 따라 재조정이 필요하다. 최근 미국 식품의약청은 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB 검사법을 잠복결핵의 진단을 위한 검사법으로 승인하였으나 국내에서의 유용성은 아직 보고된 바 없다.

#### 2. 문헌고찰

##### 1) 투베르쿨린 검사

투베르쿨린 검사에 사용되는 tuberculin은 Koch가 1890년에 결핵균을 배양한 후 여과하여 현재는 old

tuberculin (OT) 이라고 불리는 tuberculinum을 추출한 것이 그 효시이다<sup>35</sup>. 당시 Koch는 이를 결핵환자의 치료에 사용하고자 하였으나 실패하였다. 그러나 1907년에 von Pirquet이 이 물질을 이용하여 결핵균에 감염된 사람을 감별해낸 것이 투베르쿨린 검사의 시작이다<sup>36</sup>.

#### (1) 투베르쿨린 검사의 면역학적 기전

결핵에 대한 숙주면역의 이해에 가장 중요한 것은 세포매개성 면역(cell-mediated immunity)과 지연과민반응(delayed-type hypersensitivity)이다. 결핵에 대한 숙주의 반응에서 세포매개성 면역는 체액면역(humoral immunity)보다 훨씬 중요한 역할을 한다. 세포매개성 면역는 항원-특이 T 림프구가 사이토카인 등을 분비하여 대식세포를 활성화함으로써 이루어지는 면역체계인데, 처음 결핵균이 몸 안에 들어왔을 때 형성된 기억(memory) T 림프구가 결핵균이 재침범하면 빠르게 증식하여 대식세포를 자극하여 활성화 시킴으로써 대식세포내의 결핵균 증식을 억제한다. 지연과민반응은 결핵균에 의해 활성화된 T 림프구가 결핵균을 다시 인지하면 그 장소로 림프구와 대식세포가 모이는 현상을 말한다<sup>37</sup>. 세포매개성 면역와 지연과민반응이 같은 반응인지 아니면 다른 별개의 반응인지는 아직 이견이 있는 상태이다<sup>38</sup>. 결핵균에 의한 감염을 진단하는데 사용하는 투베르쿨린 검사는 결핵균의 배양액으로부터 분리한 PPD라는 물질을 피내에 주사하여 기억 T 림프구에 의한 지연과민반응이 일어나는지, 즉 그 결과인 피부 발적, 경결, 괴사가 생기는지를 확인하는 것이다.

#### (2) Tuberculin

투베르쿨린 검사에 사용하는 tuberculin은 결핵균의 배양액을 단백침전시켜 분리한 물질로 PPD라고 부른다. 현재 생산되는 PPD들의 역가는 Seibert 등에 의해 1939년에 생산된 lot No. 49608의 PPD (PPD-S)의 역가와 일치해야 하도록 규정하고 있다<sup>39,40</sup>. 즉 tuberculin 0.1mg/0.1ml 을 포함하고 있는 PPD-S 5TU에 대한 피부 반응을 표준으로 하여 시판하고자 하는 모든 PPD가 동일한 반응을 유발해야 한다. 현재 세계적

으로 가장 흔하게 사용되고 있는 PPD는 1958년에 세계보건기구와 유엔아동기금(UNICEF)의 지원으로 덴마크의 Statens Serum Institute가 생산한 330억 회분의 RT-23 인데<sup>41</sup>, 2TU의 RT-23이 5TU의 PPD-S와 거의 동일한 반응을 유발하므로<sup>42</sup> 국내에서는 RT-23 2TU로 투베르쿨린 검사를 시행하는 것을 원칙으로 하고 있다. 그러나 국내에서 5년마다 시행하던 전국결핵실태조사에 포함된 투베르쿨린 검사의 결과로 생기는 경결의 양상이 변화하여 RT-23 1TU의 역가에 문제가 있을 수도 있다는 의문이 제기된 바 있다<sup>7</sup>.

#### (3) 투베르쿨린 검사의 실제

정맥에서 멀리 떨어지고 피부병변이 없이 깨끗한 아래팔(forearm)의 앞면이나 뒷면에 0.1ml의 5TU PPD를 피내 주사하는 Mantoux 법을 이용하는 것이 표준이다. 주사기는 0.1ml 단위의 눈금이 있어야 하며 27-gauge인 바늘이 좋다. 주사바늘의 경사면을 위 혹은 아래로 향하게 하여 피부 바로 아래에 PPD를 주입하여야 한다. 올바르게 주사된 경우에는 팽진(wheel)이 6-10mm 크기로 생기는 것이 정상이다. 다시 주입해야 할 경우에는 처음에 주입한 부위에서 몇 cm 떨어진 곳에서 시행하여야 한다.

검사의 판독은 주사 48-72시간 후에 밝은 방에서 환자의 팔꿈치를 약간 구부린 상태에서 시행하며 발적이지 아닌 경결(induration)의 크기를 측정하여야 한다. 일반적으로 직접 만져보아 경결 부위의 크기를 측정하는 방법이 사용되어 왔지만 이 방법은 검사자에 따라 편차가 너무 크다고 보고되어<sup>43</sup> 최근에는 볼펜을 이용하여 경결의 크기를 측정하는 방법이 많이 사용되고 있다<sup>44</sup>. 즉 경결이 있을 것으로 예상되는 부위로부터 바깥 쪽으로 1-2cm 떨어진 곳에서 볼펜으로 경결 부위를 향해 그어가면 검사자는 경결이 시작되는 부위에서 저항을 느끼게 된다. 이 지점에서 멈추고 반대쪽에서 동일하게 시행한 후 양쪽 지점 사이의 거리를 측정하는 것이다. 대개 팔의 주행과 직각이 되는 방향으로 경결의 지름을 측정한다.

#### (4) 투베르쿨린 검사 결과의 해석

결핵균에 감염되어 있으며 면역기능이 정상인 환자

Table 3. Factors causing false-negative tuberculin skin tests<sup>45</sup>

Factors related to the person being tested
Infections
Viral (measles, mumps, chicken pox, HIV)
Bacterial (typhoid fever, brucellosis, typhus, leprosy, pertussis, overwhelming tuberculosis, tuberculous pleurisy)
Fungal (South American blastomycosis)
Live virus vaccinations (measles, mumps, polio, varicella)
Metabolic derangements (chronic renal failure)
Low protein states (severe protein depletion, afibrinogenemia)
Diseases affecting lymphoid organs (Hodgkin's disease, lymphoma, chronic leukemia, sarcoidosis)
Drugs (corticosteroids and many other immunosuppressive agents)
Age (newborns, elderly patients with "waned" sensitivity)
Stress (surgery, burns, mental illness, graft-versus-host reactions)
Factors related to the tuberculin used
Improper storage (exposure to light and heat)
Improper dilutions
Chemical denaturation
Contamination
Adsorption (partially controlled by adding Tween 80)
Factors related to the method of administration
Injection of too little antigen
Subcutaneous injection
Delayed administration after drawing into syringe
Injection too close to other skin tests
Factors related to reading the test and recording results
Inexperienced reader
Conscious or unconscious bias
Error in recording

들에서 투베르쿨린 검사의 민감도는 100%에 근접하지만<sup>45</sup> 위양성 및 위음성을 초래하는 다양한 상황들이 있어 이 경우들을 반드시 고려하여야 한다. 위양성을 초래하는 가장 대표적인 경우는 비결핵 항산균에 감염된 경우와 과거에 비씨지 접종을 시행한 경우이며, 위음성 결과는 감염, 영양결핍, 림프계를 침범하는 질환에서 발생할 수 있다(Table 3).

#### 가. Booster 효과

대개의 경우 결핵에 감염된 사람에서 PPD에 대한 피부 반응은 평생토록 유지되지만 시간이 흐를수록 경결의 크기는 감소하는 것이 보통이다. 결핵균에 노출된 후 오랜 시간이 흐른 사람의 경우 투베르쿨린 검사를 시행하면 음성으로 나타날 수 있는데 재검을 시행하면 원래의 반응을 회복하여 양성의 결과를 보이며 이를 booster 효과라고 한다. 이 booster 효과는 주로 과거에 비씨지 접종을 한 적이 있거나 비결핵 항산균에 감염된 환자에서 흔히 나타나는데, 때로는 투베르쿨린 검사의 양성 전환으로 오인될 수 있으므로 주의하여야 한다. 이를 피하기 위하여는 첫 번째 투베르

쿨린 검사가 음성인 환자에서 1-3주 후에 2단계 피부 반응검사를 시행하여 두 번째 결과를 환자의 기준으로 삼아야 한다. 반복적인 투베르쿨린 검사 자체로 인하여 환자의 검사가 양성 전환되는 일은 없다<sup>46</sup>.

#### 나. 비결핵 항산균 감염이 투베르쿨린 검사에 미치는 영향

PPD에는 다른 비결핵 항산균에서도 분리할 수 있는 항원이 포함되어 있기 때문에<sup>47,48</sup> 비결핵 항산균에 감염된 환자에서 투베르쿨린 검사는 위양성으로 나타날 수 있고, 결핵균에 감염된 환자에서의 결과와 차이가 없었다는 보고도 있다<sup>49</sup>. 결국 투베르쿨린 검사의 결핵균감염 진단에 대한 정확도는 아래의 Table 4와 같이 Bass가 제시한 것처럼 특정 지역사회에서의 결핵균 감염의 유병률에 영향을 받기 때문에<sup>50</sup> 임상 의사는 이를 고려하여 결과를 해석하여야 한다. 이를 극복하기 위하여 비결핵 항산균으로부터 분리한 항원을 이용한 피부반응검사와 기존의 PPD를 이용한 피부반응검사의 결과와의 차이를 통해 결핵균에 의한 감염인지, 비결핵 항산균에 의한 감염인지를 감별하



Table 4. Positive predictive value of a tuberculin test<sup>50</sup>

Prevalence of TB infection (%)	Positive Predictive value	
	Specificity of 0.95	Specificity of 0.99
90	0.99	0.999
50	0.95	0.99
25	0.86	0.97
10	0.67	0.91
5	0.50	0.83
1	0.16	0.49
0.1	0.03	0.10
0.01	0.002	0.09

려는 시도들이 보고되어 왔다<sup>51,52</sup>.

다. 비씨지 접종이 투베르쿨린 검사에 미치는 영향  
국내에서는 비씨지 반흔이 없는 취학 전 어린이와 초등학교 1학년 어린이들에게 비씨지를 접종하고 있으며, 초등학교 6학년 어린이를 대상으로 하는 재접종은 효과가 있다는 근거가 없기 때문에 1997년부터 중단하였다. 그러나 이 비씨지 접종이 투베르쿨린 검사에서 경결을 전혀 만들지 않는다는 관찰부터 19mm 크기의 경결을 유발할 수 있다는 등의 다양한 보고들이 있다<sup>53-55</sup>. 국내 의사들은 대개 비씨지 접종으로 인하여 한국인에서 투베르쿨린 검사의 진단적 가치가 낮다고 믿고 있으나, Wang 등은 지금까지 발표된 26개 논문의 meta-analysis를 통하여 15년 이전의 비씨지 접종은 결핵피부반응을 양전시키지 않으며, 특히 경결의 직경이 15mm 이상이면 결핵균 감염가능성이 더욱 높다고 보고하였다<sup>56</sup>. 그러나 이들의 연구는 비씨지 접종이 결핵피부반응에 미치는 영향이 가장 낮을 것으로 추정되는 유아기에 접종한 사람을 대상으로 하였고, 이후 15년 후 시행한 투베르쿨린 검사 양성일 상대 위험도는 1.2 (95% 신뢰구간 1.09-1.22)로 통계적으로 유의한 증가를 보여주고 있어 좀더 신중한 해석이 필요하다. 미국흉부학회도 비씨지 접종 후 투베르쿨린 검사가 양성으로 전환되는 경우가 100% 미만이라는 점, 비씨지 접종으로 인한 투베르쿨린 검사의 경결의 크기가 대개 10mm 이하라는 점, 비씨지 접종으로 인한 투베르쿨린 검사의 양전 효과가 시간이 지나면서 줄어든다는 점을 들어 비록 과거에 비씨지 접종을 하였더라도 투베르쿨린 검사가 양성인

경우 결핵감염 가능성에 대하여 검토하고 치료하여야 한다고 추천하였다.

#### 라. 미국의 지침

투베르쿨린 검사는 검사 자체의 민감도와 특이도, 그리고 이에 영향을 미치는 해당 지역에서의 결핵 유병률을 고려하여야 해석하여야 한다. 1999년 미국흉부학회와 질병관리예방센터에서 발표한 문헌에 의하면 Table 2와 같은 기준을 제시하고 있는데, 이 기준의 핵심은 결핵 감염의 가능성이 높은 경우에는 경결의 직경이 5mm 이상이면 양성으로 판정하지만 가능성이 낮은 경우에는 15mm 이상이어야 양성이라고 판정하여야 정확도가 높다는 것이다.

#### 2) QuantiFERON®-TB 검사법

Cellestis사는 결핵균에 감염된 림프구들은 결핵균에서 분리한 항원에 노출되었을 때 interferon- $\gamma$ 의 분비능이 그렇지 않은 경우보다 높다는 사실에 근거하여 전혈(whole blood)을 이용하여 결핵균 감염여부를 확인할 수 있도록 고안된 QuantiFERON®-TB 검사법을 개발하였다. 이 검사의 장점은 환자가 단 한번의 채혈로 검사를 완료할 수 있으며, 비교적 검사자에 의한 영향이 적으며, 기억 T 림프구의 반응을 이용하지 않기 때문에 booster 효과의 영향을 받지 않는다는 점 등이다<sup>57</sup>. 다기관 임상연구를 통하여 QuantiFERON®-TB 검사와 투베르쿨린 검사의 일치율은 약 83.1%이며, 비씨지 접종으로 인한 위양성이 비교적 적고, 비결핵 항산균에 의한 감염을 감별할 수 있다고 보고되었으나<sup>58</sup>, 반면에 Bellete 등은 QuantiFERON®-TB가 미국인들에서는 투베르쿨린 검사와 약 68%의 일치율을 보인 반면에 에티오피아인에서는 35%의 일치율 밖에 보이지 않는다는 사실을 보고하였다<sup>59</sup>. 2001년 미국식품의약청은 이 검사를 잠복결핵의 진단을 위한 검사법으로 승인하였다. 미국 질병관리예방센터에서 2003년에 발표한 QuantiFERON®-TB 사용에 대한 지침(Table 5)에 의하면<sup>57</sup> 이 검사의 적응증을 잠복결핵의 진단으로 제한하였고 활동성 결핵이 의심되는 경우에는 역시 투베르쿨린 검사를 시행하여야 한다고 하였다. 미국에서는 잠복결핵 및 결핵이 의심되는 환자의 초기 선

Table 5. Interim recommendations for applying and interpreting QuantiFERON®-TB<sup>57</sup>

Reason for testing	Population	Initial screening	Positive results	Evaluation
Tuberculosis (TB) suspect	Persons with symptoms of active TB	Tuberculin skin testing (TST) might be useful; QFT not recommended	Induration $\geq 5\text{mm}$	Chest radiograph, smear, and cultures, regardless of test results
Increased risk for progression to active TB, If Infected	Persons with recent contact with TB, changes on chest radiograph consistent with prior TB, organ transplants, or human immunodeficiency virus infection, and those receiving immunosuppressive drugs equivalent of $\geq 15\text{mg}^{\S}/\text{day}$ of prednisone for $\geq 1$ month*	TST; QFT not recommended	Induration $\geq 5\text{mm}$	Chest radiograph If TST is positive; treat for latent TB infection (LTBI) after active TB disease is ruled out
	Person with diabetes, silicosis, chronic renal failure, leukemia lymphoma, carcinoma of the head, neck, or lung, and persons with weight loss of $\geq 10\%$ of ideal body weight, gastrectomy, or jejunioileal bypass*	TST; QFT not recommended	Induration $\geq 10\text{mm}$	
Increased risk for LTBI	Recent immigrants, injection-drug users, and residents and employees of high-risk congregate setting (e.g., prisons, jails, homeless shelters, and certain health-care facilities)	TST or QFT	Induration $\geq 10\text{mm}$ ; percentage tuberculin response $\geq 15^{\S}$	chest radiograph if either test is positive, confirmatory TST is optional if QFT is positive; treat for LTBI after active TB disease is ruled out; LTBI treatment when only QFT is positive should be based on clinical judgment and estimated risk
Other reasons for testing among persons at low risk for LTBI	Military personnel, hospital staff, and health-care workers whose risk of prior exposure to TB patients is low, and U.S.-born students at certain colleges universities†	TST or QFT	Induration $\geq 15\text{mm}$ ; percentage tuberculin response $\geq 30^{\S}$	chest radiograph if either test is positive; confirmatory TST if QFT is positive; treatment for LTBI (if QFT and TST are positive and after active TB disease is ruled out) on the basis of assessment of risk for drug toxicity, TB transmission, and patient preference

\*QFT has not been adequately evaluated among persons with these conditions; It is not recommended for such populations.

† QFT has not been adequately evaluated among persons aged  $<17$  years, or among pregnant women; It is not recommended for such populations

<sup>§</sup>The following additional conditions are required for QFT to indicate *Mycobacterium tuberculosis* infection: 1) mitogen - nil and tuberculin - nil are both  $>1.5$  IU, and 2) percentage avian difference is  $\leq 10$

별검사로써 투베르쿨린 검사가 사용되는데 결핵환자를 대상으로 한 피부반응검사와 QuantiFERON®-TB의 비교연구에서 피부반응검사가 상대적으로 높은 진단율을 보였기 때문이다<sup>58</sup>. 그러나 많은 환자가 치료중인 환자이었고, 결핵치료 시작 후 피부반응검사는 면역억제에 의한 음성반응에서 빠르게 양성으로 전환하므로 피

부반응검사가 높은 진단율을 보였다는 의견이 제시되어 이에 대한 추후 연구가 진행되고 있다. 최근 Cellestis사는 전혈을 자극할 때 사용하는 PPD가 결핵균에만 특이적이지 않다는 단점을 보완하기 위하여 결핵균에만 특이적으로 존재하는 ESAT-6와 CFP-10 항원으로 자극하는 QuantiFERON®-TB Gold 검사법

을 개발하여 일부 연구결과가 발표되었다<sup>60,61</sup>. 지금까지의 결과 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold 검사는 결핵감염과 비결핵 항산균 및 비씨지 접종효과를 구분하는데 우수한 것으로 나타났다. 국내에서 이 검사법의 유용성에 대한 평가가 필요하다고 생각된다.

## V. 잠복결핵의 치료

### 1. 요 약

INH 9개월 단독치료, RFP 4개월 단독치료, 또는 INH/RFP 3개월 치료를 시행한다. INH 9개월 치료가 어려운 경우에는 6개월까지 단축할 수 있으나 HIV 양성자의 경우에는 9개월 치료하여야 한다. 상기 치료가 어려운 상황에서는 RFP/PZA 2개월 병용치료를 고려할 수 있으나 환자에게 간독성 발생 가능성에 대한 충분한 교육이 필요하고, 간질환의 위험인자가 있는 경우에는 사용하지 말아야 하며, 치료종료까지 2주 간격으로 간기능 검사를 포함한 주기적인 모니터링을 하여야 한다. 특수한 상황에서의 치료는 자료가 부족하므로 개별화되어야 하며 전문가에게로 의뢰하여야 한다.

### 2. 문헌고찰

#### 1) 서 론

현재까지 국내는 미국과 달리 결핵의 유병률이 높아 결핵의 조절에 비씨지 접종이 주된 역할을 하고 있으며 6세 미만의 소아 접촉자 및 HIV 감염자에 대해서만 잠복결핵의 치료에 대한 기준을 제시하고 있다<sup>6</sup>. 국내의 비씨지 접종률은 1995년에 0-29세 사이 인구에서 91.8%를 차지하였다<sup>26</sup>. 비씨지 접종이 소아에서 속립성 결핵 등 중증 결핵의 예방에는 도움이 되지만 성인에서는 그 효과가 아직 확립되지 않은 상태이므로 비씨지 접종을 받았더라도 최근 새로이 결핵균에 감염되었거나 감염상태에서 발병할 위험이 증가되어 있으면 잠복결핵의 치료를 받아야 한다. 즉 비씨지 접종여부가 PPD 피부반응검사의 판독에 영향을 미쳐 실제 결핵균에 감염되었는지 여부를 판별하는데 장애를 주기는 하지만, 감염되었음이 확인된다면 비씨지

접종여부로 잠복결핵의 치료를 결정하는데 영향을 미쳐서는 안된다고 미국흉부학회에 권고하고 있다<sup>4</sup>. 비씨지 접종을 시행한 사람에서 INH 잠복결핵의 치료를 거부하는 주된 이유는 PPD 피부반응양성이 실제 감염이 아닌 비씨지 접종에 의한 것일 것이라는 믿음과, 비씨지 접종 후 실제로 결핵균에 감염되었다 하더라도 비씨지가 장기간 결핵발병을 예방할 것이라는 믿음 때문이다. 그러나 비씨지 백신은 결핵발병의 예방효과가 불완전함이 알려져 있고, 동물실험에서 비씨지 접종후 결핵균을 감염시킨 다음 여러 약제의 조합으로 치료하였을 때 치료한 군에서 그렇지 않은 군에 비하여 군수가 확실하게 감소하였으므로 이는 비씨지를 접종하여도 약물치료가 필요함을 제시하는 증거가 된다<sup>62</sup>.

외국의 진료지침을 종합하면 미국흉부학회안은 INH 9개월 및 6개월, RFP 4개월, RFP/PZA 2개월 치료법을 제안하였고, 영국흉부학회는 INH 6개월 또는 INH/RFP 3개월 치료를 제안하였다. 그러나 RFP/PZA에 의한 중증 간독성이 보고되면서 2003년에 미국흉부학회는 특별한 사유가 없는 한 RFP/PZA 2개월 치료법을 잠복결핵의 초치료제로 사용하지 말도록 지침을 바꾸었다. 각각의 치료법을 살펴보면 다음과 같다.

#### 2) INH 단독요법

INH 단독치료는 과거부터 잘 알려진 치료법이나 기간에 대하여는 일부 의견이 있다. INH 12개월 및 6개월 치료 모두 효과가 있었고 12개월 치료가 6개월 치료보다 효과가 우수함이 보고되었다<sup>63</sup>. Comstock 등은 9-10개월이 적당한 기간이라고 하여 가능하면 9개월, 그리고 장기간 치료가 어려운 경우는 최소 6개월 치료하는 것이 권고되어 왔다<sup>64</sup>. 결핵발병의 예방효과는 INH 치료종료 후 4-5년이 경과하여도 변화가 없었고<sup>63,65,66</sup>, 일부 연구에서는 19년까지도 예방효과가 있었다는 보고가 있으나<sup>67</sup>, 반면에 HIV양성환자들 대상으로 한 연구에서 6개월 INH치료는 약 1년 안에 그 효과가 소실된다는 보고도 있다<sup>68</sup>. 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 재감염의 위험성이 높으므로 그 효과가 감소할 가능성이 있으나 아직 잠복결핵의 치료를 반복시행하는 것에 대한 지침은 확립되어 있지 않다.

우리나라 사람은 70% 이상이 INH에 대한 신속 대사형(rapid acetylator)에 속하기 때문에 INH 용량을 50kg이상일 때 400mg으로 권고하고 있으나<sup>69</sup> 이 외에 400mg/일에 대한 명확한 근거는 없다. 간헐 요법과는 달리 매일 요법에서는 대사형에 따른 임상 효과의 차이가 없으며<sup>70</sup>, 신속 대사형이라 하여도 5mg/kg의 용량으로 INH를 복용하였을 때 혈중 농도는 2μg/ml 이상 유지되며<sup>71</sup> 이는 감수성(0.2μg/ml 이하) 또는 낮은 내성(0.2 - 1μg/ml) 결핵균의 MIC 보다 높은 농도이기 때문에 현 시점에서는 국내에서도 외국의 지침과 같이 300mg/일이 적절한 용량으로 생각된다<sup>72,73</sup>.

### 3) RFP를 포함한 단기 요법

RFP단독은 3-6개월 치료하여 INH 6개월과 동등한 효과를 보여 주었으며 미국흉부학회는 4개월 치료를 권고하였다<sup>74,75</sup>. RFP를 포함한 치료는 장기적인 발병 예방 효과를 보여주었다<sup>68</sup>.

INH/RFP 3개월 치료가 INH 6개월 치료와 비슷한 효과를 보여주었다<sup>74,76,77</sup>. 이 요법은 INH내성이 많은 지역에서도 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 이 연구에서 INH/RFP/PZA 병합요법은 대조군과 비교하여 치료효과가 있었으나 INH단독보다는 효과가 낮았다<sup>77</sup>. 이는 INH가 RFP에 길항작용을 하기 때문일 것으로 보고되었다<sup>78</sup>. 영국흉부학회에서는 INH/RFP 3개월 요법을 권장하였다<sup>79</sup>. RFP/PZA가 INH/RFP/PZA보다 효과가 우수함이 보고되어 있어 INH/RFP/PZA는 권고안에서 들어있지 않다<sup>62</sup>.

전통적인 INH 단독치료는 미국에서 30년 이상 잠복결핵치료의 근간이 되어 왔으나 치료기간이 길어 치료 완료율이 낮고<sup>80</sup>, 간독성이 있으며, 또한 INH 약제내성에서는 효과가 없다<sup>75</sup>. INH 보다 치료 기간이 짧고 효과가 우수한 치료법에 대한 연구들이 있어왔다. 대부분 RFP를 포함한 치료가 연구되었으며 HIV 양성 환자에서 RFP/PZA 2개월 요법에 대한 전향적 무작위 연구 결과를<sup>81</sup> 바탕으로 2000년 미국흉부학회 지침에서는 잠복결핵치료제로 HIV 결과와 무관하게 RFP/PZA 2개월 요법이 권고되었다<sup>4</sup>. Khan등의 연구 결과 INH 내성률이 높은 국가에서는 RFP/PZA가 더 유용한 치료로 평가되었다<sup>12</sup>. 그러나 이후 RFP/PZA

약제에 의한 중증 간염이 보고됨에 따라 RFP/PZA의 잠복결핵치료에 대한 권고안이 수정되었다<sup>82-89</sup>. 이유는 INH 단독치료시 간염으로 인한 입원 및 사망률은 각각 0.1-0.2/1000명, 0-0.3/1000명이나<sup>85</sup>, RFP/PZA에 의한 입원 및 사망률은 3/1000명 및 0.9/1000명까지 높게 보고되었기 때문이다<sup>85</sup>. 이후 수정된 권고안은 1) 특별한 이유가 없으면 INH 9개월 치료가 잠복결핵에 대한 주된 치료이고 특별한 경우에만 RFP/PZA를 사용하도록 하였으며, 2) 간에 손상을 줄 수 있는 다른 약제를 사용하고 있는 경우, 과음을 하는 경우, 기저 간질환이 있는 경우, 그리고 INH에 의한 간손상의 병력이 있는 경우에는 절대 사용하면 안 되며, 3) RFP/PZA를 사용하는 경우에는 한 번에 2주 이상의 처방을 해서는 안되고 처방 후 2, 4, 6, 8주째에 방문하여 임상상과 간기능 검사를 시행하여야 한다. 또한 간질환을 의심할만한 증상, 즉 복통, 구토, 황달 등의 증상이 나타나면 즉시 약 복용을 중지하고 의료진을 방문하도록 교육하도록 하였다. 여기서 간 부작용의 기준은 증상없이 aspartate aminotransferase (AST)가 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우, 간염의 증상이 있는 경우는 AST 정상 상한치보다 높은 경우, 그리고 증상에 관계없이 bilirubin이 정상 상한치보다 높은 경우이다. 그러나 Chaisson등은 대다수가 HIV 음성인 589명의 환자를 대상으로 RFP/PZA 주 2회 간헐치료를 중증 부작용 없이 안전하게 사용하였음을 보고하였고<sup>90</sup>, 간독성의 위험이 높지만 위험 인자가 없는 환자를 대상으로 부작용 여부에 대하여 주의 깊게 모니터링 하면서 사용하면 오히려 치료 완료율을 높일 수 있어 특수한 경우에 사용을 고려할 수 있을 것으로 생각된다<sup>91-93</sup>. McNeill등은 대다수가 HIV 음성인 224명을 대상으로 RFP/PZA 매일 2개월 요법과 INH 6개월 요법을 비교하였는데 RFP/PZA가 INH 그룹보다 치료 완료율이 높았고(71% vs 59%, 각각), 간기능 검사를 주의 깊게 추적검사하면서 중증 간독성은 발생되지 않았음을 보고하였다<sup>94</sup>. RFP/PZA가 간독성 부작용이 많은 이유는, 다제내성 잠복결핵이 의심되는 환자에서 PZA와 levofloxacin을 병합사용하였을 때 간독성을 포함한 많은 부작용이 발생하였고<sup>95</sup>, 1차 항결핵약제 중에서 PZA가 가장 간독성 부작용이 심하므

로 PZA가 주 원인일 가능성이 있으나 INH/RFP/PZA 병합요법에서 부작용이 적은 이유는 아직 알려져 있지 않다<sup>96</sup>. 아마도 같이 사용하는 INH가 RFP의 길항작용을 하는 것처럼<sup>78</sup> 간독성의 부작용도 억제할 가능성도 고려해 볼 수 있으나 아직 밝혀진 바 없다.

RFP의 용량은 영국흉부학회와 국내 결핵관리지침이 일치하며 50kg 이상에서는 600mg, 50kg 이하에서는 450mg을 사용하므로 이를 따르면 될 것이다. PZA의 경우 미국 및 영국흉부학회의 지침은 최고 2000mg/일이나 우리나라 지침은 1500mg/일(30mg/kg)로 되어 있다. 최고 2000mg/일(15-30mg/kg)이 적절할 것으로 생각된다.

#### 4) 기타 상황

임신 자체가 결핵의 발병을 증가시킨다는 보고는 없다. 다만 잠복결핵의 치료에 사용하는 INH에 의한 간독성이 임신 및 임신 후에 증가된다는 과거의 보고가 있어서 임신 중 잠복결핵의 치료 여부에 약간의 이견이 있어왔다. 그러나 최근의 보고에 의하면 임신이 INH에 의한 간독성을 더 증가시킨다는 보고가 없어서 발병의 위험이 높은 경우에는 INH를 임신 중에 사용하도록 권유하고 있다<sup>4</sup>. 항상 치료의 효과와 간독성의 위험성을 고려하여 치료 여부를 결정하여야 하며 치료를 시작하면 주의 깊게 간독성의 발생 여부를 관찰하여야 한다<sup>97</sup>. 투베르쿨린 검사가 양성이면 골반 부위를 가리고 흉부사진을 촬영하여 이상이 없으면 고위험군의 경우에 치료를 바로 시행한다<sup>97</sup>. 치료약제로는 INH 단독 치료가 제일 먼저 권고된다.

INH내성결핵의 경우 RFP를 포함하는 요법을 사용할 수 있다. 다제내성 잠복결핵에는 PZA/ethambutol, PZA/quinolone 요법을 6-12개월 시도할 수 있으나 아직 확립되어 있지 않다.

#### 5) 추적검사

발생 가능한 부작용에 대하여 설명하고 증상이 심한 경우에 즉시 약제를 끊고 의료진을 방문하도록 교육한다. 일반적으로 치료 전 간기능 검사를 포함한 일반 검사는 필요하지 않으나 간질환이 의심되거나, HIV 양성, 임신 및 분만 후 3개월 내, 간질환의 병력,

자주 음주하는 환자 및 만성간질환의 위험 인자가 있는 경우에는 AST/ALT, bilirubin을 포함한 기본 검사를 시행한다. RFP/PZA 요법을 제외하고는 매달 병력 청취 및 진찰하며, 치료 전 검사에서 이상이 있었거나, 간질환의 위험 인자가 있는 경우에는 매달 간기능 검사를 시행한다. RFP/PZA를 사용하는 경우에는 치료 후 2, 4, 6, 8주에 병력 청취 및 진찰과 함께 간기능 검사를 시행한다.

#### 6) 국내의 현실 및 제언

불행하게도 아직까지 국내에서 잠복결핵의 치료에 대한 연구 결과 및 적절한 지침이 없는 상태이다. 위에 언급한 외국에서의 지침의 적용을 고려하였을 때 차이점은 국내에서 INH의 내성률이 약 8.6%로 상대적으로 높다는 점과<sup>5</sup> 대부분의 대상자가 HIV 음성인 국내 여건에서 RFP/PZA에 의한 중증 간독성의 발생이 국내에서도 높을 지가 아직 밝혀지지 않았다는 점이다. INH 내성 잠복결핵에서는 INH 치료의 효과가 없을 가능성이 있고<sup>98</sup>, 6-9개월간 장기 치료하여야 하므로 치료 완료율이 낮을 가능성이 있으며, 의료진이 처방을 꺼릴 가능성도 있다. RFP 단독 4개월 요법에 비하여 장점이 있지만 여러 면역억제제의 사용 용량이 증가하게 되는 단점이 있다. RFP/PZA는 2개월만 사용하면 되므로 위에서 언급한 단점들을 해결하기 위한 좋은 대안으로 생각되지만 외국에서 보고된 중증 간 부작용으로 인하여 꼭 필요한 경우를 제외하고는 차선책으로 고려하여야 할 것이다. 그러나 중증 간 독성의 위험 인자가 있는 경우는 제외하고 사용 중 주의 깊게 관찰하며 사용하였을 때에는 타 요법과 비교하여 부작용에 별 차이가 없었기 때문에 향후 국내에서의 연구 자료를 토대로 하여 이 RFP/PZA 요법이 국내에서는 1차 선택요법으로 가능할지를 신중하게 고려하여야 할 것으로 생각된다. 또한 간헐요법이 매일요법보다 중증 간 부작용이 적은 가능성이 있다는 견해가 있으므로 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

### VI. 향후 연구분야

잠복결핵환자의 기저 질환에 따른 결핵발병 위험률

을 분석하여 고위험군을 확인하고 국내 실정에 맞게 투베르쿨린 검사 및 잠복결핵의 치료를 시행할 대상군을 정해야 한다. 잠복결핵의 진단에 사용되는 투베르쿨린 검사의 양성판정 기준 및 QuantiFERON®-TB/QuantiFERON®-TB Gold 검사법의 유용성에 대한 검증도 필요하며, 또한 국내에서도 RFP/PZA 병합치료에 의한 중증 간독성의 빈도를 파악하여 INH 단독요법 외에 잠복결핵의 치료 요법으로 적절한지 평가하는 것도 필요하다.

## 참 고 문 헌

1. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2004.
2. Jin BW. Chapter 15. Preventive treatment. In: Hong YP, Kim SJ, editors. Tuberculosis. 4th ed. Seoul: Korean National Tuberculosis Association, Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 1993. p. 161-72.
3. Hong YP. Tuberculosis in Korea-yesterday, today and tomorrow. Tuberc Respir Dis 1997;44:1-10.
4. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S221-47.
5. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World (Report No.2, Prevalence and Trends). WHO/CDS/TB/2000.278.
6. Korean National Institute of Health. Guidelines for the control of tuberculosis 2003.
7. 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.
8. 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.
9. Kim SI, Kim MS, Kim YS, Park K. Is pulmonary tuberculosis a major risk factor on patient and graft survival in kidney transplantation? Transplant Proc 1997;29:820.
10. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes 2003.
11. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347:1860-6.
12. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. N Engl J Med 2002;347:1850-9.
13. Bai GH, Kim SJ, Lee EK, Lew WJ. Incidence of pulmonary tuberculosis in Korean civil servants: second study, 1992-1994. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:346-53.
14. Seung KJ, Bai GH, Kim SJ, Lew WJ, Park SK, Kim JY. The treatment of tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:912-9.
15. Korean National Institute of Health, Korean Institute of Tuberculosis. Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea (2002.1-2002.12). Seoul: Korean National Institute of Health, Korean Institute of Tuberculosis. 2003.
16. Lew WJ. Tuberculosis situation in Korea. Tuberc Respir Dis 1999;46:301-10.
17. Hong YP. Tuberculosis control in Korea. Hallym Health Forum. 1999;3:111-48.
18. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2004;350:2060-7.
19. Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kim NJ, Choi HJ, et al. Spectrum of opportunistic infections and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea. Clin Infect Dis 1999;29:1524-8.
20. Rieder HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:S333-6.
21. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol 1974;99:131-8.
22. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet 2003;361:1168-73.
23. Kim SJ, Bai GH, Lee H, Kim HJ, Lew WJ, Park YK, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis among high school students in Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:824-30.
24. Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration Cooperative Study XII. Chest 1978;73:44-8.
25. Steinbruck P, Dankova D, Edwards LB, Doster B, Livesay VT. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnosed. Bull Int Union Tuberc 1972;47:144-71.
26. Ministry of Health & Welfare, Korean National

- Tuberculosis Association. Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea. Seoul: Ministry of Health & Welfare, Korean National Tuberculosis Association. 1995.
27. Feldman WH, Baggenstoss AH. The residual infectivity of the primary complex of tuberculosis. *Am J Pathol* 1938;14:473-90.
  28. Opie EL, ronson JD. Tubercle bacilli in latent tuberculosis lesions and in lung tissue without tuberculous lesions. *Arch Pathol* 1927;4:1-21.
  29. Bateman ED. Is tuberculosis chemoprophylaxis necessary for patients receiving corticosteroids for respiratory disease? *Respir Med* 1993;87:485-7.
  30. Park JS, Kim MS, Lee JH, Chang J, Kim SK, Jeon KO, et al. Mycobacterial infection after kidney transplantation: single center experience. *J Korean Soc Transplant* 2001;15:39-46.
  31. 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.
  32. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. 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.
  33. Lee YS, Jung JO, Hong JH, Seo YI, Eom KS, Bhan JW, et al. Occurrence of tuberculous pleurisy associated with infliximab therapy. *Korean J Med* (in press)
  34. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
  35. Koch R. An address on bacteriological research. *BMJ* 1890;380-83.
  36. von Pirquet C. Frequency of tuberculosis in childhood *JAMA* 1907;675-78.
  37. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2000.
  38. Orme IM, Cooper AM. Cytokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis. *Immunol Today* 1999; 20:307-12.
  39. Seibert FB, Glenn JT. Tuberculin purified protein derivative; preparation and analysis of a large quantity for standard. *Am Rev Tuberc* 1941;44:1-25.
  40. Sbarbaro JA. Skin test antigens: an evaluation whose time has come. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:1-5.
  41. Magnusson M, Bentzon MW. Preparation of purified tuberculin RT 23. *Bull World Health Organ* 1958;19:829-43.
  42. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A Comparison in the United States of America of Two Tuberculins, Ppd-S and Rt 23. *Bull World Health Organ* 1964;31:161-70.
  43. Bearman JE, Kleinman H, Glyer VV, Lacroix OM. A Study of Variability in Tuberculin Test Reading. *Am Rev Respir Dis* 1964;90:913-19.
  44. Sokal JE. Editorial: Measurement of delayed skin-test responses. *N Engl J Med* 1975;293:501-2.
  45. Rose DN, Schechter CB, Adler JJ. Interpretation of the tuberculin skin test. *J Gen Intern Med* 1995; 10:635-42.
  46. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:15-21.
  47. Daniel TM, Janicki BW. Mycobacterial antigens: a review of their isolation, chemistry, and immunological properties. *Microbiol Rev* 1978;42:84-113.
  48. Harboe M. Antigens of PPD, old tuberculin, and autoclaved *Mycobacterium bovis* BCG studied by crossed immunoelectrophoresis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:80-7.
  49. Bahrmand AR, Madani H, Samar G, Khalilzadeh L, Bakayev VV, Yaghli M, et al. Detection and identification of non-tuberculous mycobacterial infections in 6,472 tuberculosis suspected patients. *Scand J Infect Dis* 1996;28:275-8.
  50. Bass JBJ. The tuberculin test. In: Hershfield. LBRaES, Editor. Tuberculosis. ed. New York: Mercel Decker; 1993. p. 145.
  51. Margileth AM. The use of purified protein derivative mycobacterial skin test antigens in children and adolescents: purified protein derivative skin test results correlated with mycobacterial isolates. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:225-31.
  52. Albertini M, Haas H, Chiche V, Bourrier T, Dageville C, Mariani R. Non-specific tuberculin reactivity due to sensitization to non-tuberculous mycobacteria (NTM) in children not vaccinated with BCG. Diagnostic value of a comparison of intradermal tests with tuberculin and NTM antigens. *Rev Mal Respir* 1996;13:273-9.
  53. Comstock GW, Edwards LB, Nabangxang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1971;103: 572-5.
  54. Horwitz O, Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bull World*

- Health Organ 1972;47:49-58.
55. Karalliedde S, Katugaha LP, Uragoda CG. Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle* 1987;68:33-8.
56. 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.
57. Mazurek GH, Villarino ME, Cdc. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:15-8.
58. 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.
59. Bellet B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, et al. Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis* 2002;34:1449-56.
60. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of a new specific blood test and the skin test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
61. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64.
62. Lecoer HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1189-93.
63. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
64. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.
65. Horwitz O, Payne PG, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bull World Health Organ* 1966;35:509-26.
66. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:935-43.
67. Comstock GW, Baum C, Snider DE, Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:827-30.
68. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Mayanja H, Mutuluza Kityo C, Nsubuga P, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS* 2001;15:2137-47.
69. Lee HS, Song HS, Lee HK, Kim KH, Chung HS, Kim CK, et al. Isoniazid metabolism and its clinical implications in Koreans. *Tuberc Respir Dis* 1962;12:22-37.
70. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull world Health Organ* 1970;43:143-206.
71. Bartmann K, Freise G. Microbiologically determined isoniazid concentrations in the tissues of animal and man. *Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloseforsch* 1963;127: 546-60.
72. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
73. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53:536-48.
74. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
75. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, Park H, Levinson S, O'Connell JJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1473-7.
76. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998;78:169-71.
77. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
78. Grosset J, Truffot-Pernot C, Lacroix C, Ji B. Antagonism between isoniazid and the combination pyrazinamide-rifampin against tuberculosis infection in mice. *Antimicrobial Agents Chemother* 1992;36: 548-51.
79. Joint Tuberculosis Committee of the British Tho-



- racic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. *Thorax* 2000;55:887-901.
80. Bandyopadhyay T, Murray H, Metersky ML. Cost-effectiveness of tuberculosis prophylaxis after release from short-term correctional facilities. *Chest* 2002;121:1771-5.
  81. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.
  82. Medinger A. Death associated with rifampin and pyrazinamide 2-month treatment of latent mycobacterium tuberculosis. *Chest*. 2002;121:1710-2.
  83. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640-7.
  84. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection-New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:289-91.
  85. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
  86. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with Rifampin and Pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *JAMA* 2001;286:1445-6.
  87. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:733-5.
  88. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. *JAMA* 2002;288:2967.
  89. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:998-9.
  90. Chaisson RE, Armstrong J, Stafford J, Golub J, Bur S. Safety and tolerability of intermittent rifampin/pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection in prisoners. *JAMA* 2002;288:165-6.
  91. Narita M, Kellman M, Franchini DL, McMillan ME, Hollender ES, Ashkin D. Short-course rifamycin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection: the 2-year experience of a comprehensive community-based program in Broward County, Florida. *Chest* 2002;122:1292-8.
  92. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:995-1000.
  93. Stout JE, Engemann JJ, Cheng AC, Fortenberry ER, Hamilton CD. Safety of 2 months of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:824-7.
  94. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-6.
  95. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *Can Med Assoc J* 2002;167:131-6.
  96. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7.
  97. Bergeron KG, Bonebrake RG, Allen C, Gray CJ. Latent tuberculosis in pregnancy: screening and treatment. *Curr Womens Health Rep* 2003;3:303-8.
  98. Nolan CM, Goldberg SV. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:952-8.