

항 Tumor Necrosis Factor 제제 사용 전 잠복결핵 진단 전략에 따른 결핵 발생률

성윤경 · 조수경 · 원소영 · 최찬범 · 김태환 · 전재범 · 유대현 · 배상철
한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

Incidence of Tuberculosis in Rheumatoid Arthritis Patients Using Anti-Tumor Necrosis Factor Agents following Latent Tuberculosis Infection Screening Strategies

Yoon-Kyoung Sung, Soo-Kyung Cho, Soyoung Won, Chan-Bum Choi, Tae-Hwan Kim, Jae-Bum Jun, Dae-Hyun Yoo, Sang-Cheol Bae

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea

Objective. To compare the incidence of tuberculosis (TB) in rheumatoid arthritis (RA) patients using tumor necrosis factor (TNF) inhibitors following two strategies for latent tuberculosis infection (LTBI) screening: Tuberculin skin test (TST) only vs. TST plus QuantiTuberculin-TB gold in tube (QFT-GIT). **Methods.** Data was extracted from a retrospective cohort of Korean RA patients who used biologic agents. Of the 406 RA patients who underwent TST before starting TNF inhibitor, we selected 355 patients who strictly followed LTBI screening and treatment strategies. Two hundred and twenty-two patients were classified as TST only group and the remaining 133 patients as TST plus QFT-GIT group. We calculated the standardized incidence ratio of TB in the entire sample and compared the TB incidence between groups. **Results.** Among the patients who received the TST only strategy ($n = 222$, 538.6 person-year [PY]), two patients developed TB during anti-TNF therapy, while of those who followed the TST plus QFT-GIT strategy, none developed TB ($n = 133$, 108.8 PY). The overall crude incidence of TB in RA patients using TNF inhibitors was 314 per 100,000 PY. Compared with the general population, the overall age standardized incidence of TB in TNF inhibitor users who followed management guideline for LTBI was 3.9. **Conclusion.** Despite following screening and management guidelines for LTBI, TB incidence for RA patients during anti-TNF therapy is higher than in the general population. Combining QFT-GIT with TST as a screening for LTBI might be reduce the risk of TB. (*J Rheum Dis* 2015;22:223- 230)

Key Words. Rheumatoid arthritis, Tuberculosis, Latent tuberculosis, Tumor necrosis factor inhibitor

서 론

현재까지 많은 임상 시험과 연구들을 통하여 항 tumor necrosis factor (TNF) 제제는 다양한 류마티스질환의 치료에 우수한 효과가 있음이 입증되었고, 현재는 류마티스

관절염의 치료에 있어 핵심적인 역할을 담당하고 있다 [1-4]. 그러나 TNF-alpha가 *Mycobacterium tuberculosis*에 대한 숙주 방어(host defense) 기전에 주요한 역할을 하기 때문에 잠복결핵의 재활성화가 항 TNF 제제의 주요한 유해반응으로 대두되었다[5]. 항 TNF 제제의 사용과 관련된

Received : April 21, 2015, Revised : May 28, 2015, Accepted : June 1, 2015

Corresponding to : Sang-Cheol Bae, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea. E-mail : scbae@hanyang.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

결핵 발생의 증가는 국내외의 다양한 임상연구들을 통하여 지속적으로 보고되어 왔으며[6-11], 인플릭시마의 사용과 관련한 보고뿐 아니라, 에타너셉트, 아달리무맙에서도 역시 결핵 발생이 증가함이 보고되어 약제의 종류에 관계없이 증가함이 알려져 있다[12-14].

항 TNF 제제의 사용시의 결핵 발생을 줄이기 위하여, 각 국가 및 학회에서는 잠복결핵의 스크리닝과 치료 가이드라인을 제시하고 있다[15]. 이러한 가이드라인에 따른 잠복결핵 스크리닝과 치료 전략은 국가에 따라서 다소 차이가 있는데, 특히 잠복결핵의 진단을 위해서 사용하는 tuberculin skin test (TST)와 interferon-gamma release assay (IGRA) 검사를 어떤 의미로 사용하게 되는지에 차이가 있다.

최근 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)에서는 생물학적 제제를 사용 예정인 모든 환자에서 잠복결핵의 스크리닝 방법으로 TST 혹은 IGRA 검사를 이용하도록 권고하였다[16]. 반면 한국에서는 과거에 TST만을 사용하여 양성일 경우 치료를 하게 되는 지침을 유지해 왔으나, 2011년 결핵 진료지침에서는 항 TNF 제제 치료 예정자는 두 가지 검사 중 어느 하나라도 양성일 경우에는 잠복결핵 치료를 실시할 것을 권고하였다[17]. 최근 2014년 개정된 지침에서는 항 TNF 제제 사용시 IGRA 단독 혹은 두 검사 병합법을 사용하며, TST 단독으로 잠복결핵을 진단하는 것을 권고하지 않고 있다[18]. 이는 한국의 잠복결핵의 유병률이 높은 점과 TST와 IGRA의 일치율이 낮은 사실에 근거한다[19]. 그러나 과거 TST만을 이용한 스크리닝 전략과 두 가지 잠복결핵 검사(TST와 IGRA)를 모두 사용한 스크리닝 전략이 실제 잠복결핵의 재활성화를 감소시키는데 대해서는 충분한 검토가 이루어지지 못했다.

따라서 본 연구는 생물학적 제제를 사용한 류마티스관절염 환자의 후향적 코호트를 이용하여 두 가지 잠복결핵 스크리닝과 치료 전략에 따른 결핵 발생률의 차이를 비교하고, 결핵이 발생한 환자의 특징을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상 자료원 및 환자의 선택

1) 연구 대상 자료원

2000년 12월부터 2011년 6월까지의 기간에 한양대학교 류마티스병원을 방문하여 생물학적 제제를 사용한 류마티스관절염 환자의 후향적 코호트 자료인 RETrospective study for Safety and Efficacy of Anti-RA treatment with biologiCs (RESEARCh) II를 이용하였다. RESEARCh II에서는 대상 환자의 성별, 나이, 질병의 이환 기간 및 동반 질환 등이 조사되었고, 항 TNF 제제와 관련된 내용으로는 약제 종류, 사용기간, 사용시작 전 복용 약물력 및 동반 사용 약물력이 포함되었다. 본 연구는 후향적 자료 수집

후에 개인 식별이 불가능한 상태로 분석이 진행되어 개인별 연구 동의서의 취득은 필요하지 않았으며, 한양대학교 병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 연구가 진행되었다(승인번호: HYUH IRB 2010-R- 71). 자료 조사 시점은 2011년 1월부터 2011년 7월까지 진행되었다.

2) 연구 대상 환자의 선택

데이터베이스에 포함된 환자 중 항 TNF 제제의 사용 전 TST를 시행한 환자는 406명이었다. 이들 환자들 중 검사 결과가 명확히 제시되지 않은 11명을 제외하고 TST와 IGRA의 시행 여부 및 치료 여부에 따라서 TST 단독 스크리닝 그룹과 TST와 IGRA 병용 그룹으로 나누었다.

TST 단독 스크리닝 그룹에 속한 환자 중(243명), 치료전략을 철저히 따르지 못한 환자, 즉 양성에도 불구하고 잠복결핵 치료를 하지 않은 환자(15명)와 음성임에도 잠복결핵 치료를 시행한 환자(6명)는 본 연구에서 제외되어 총 222명이 TST 단독 스크리닝 그룹에 포함되었다. 마찬가지로 TST와 IGRA를 둘 다 시행한 환자 152명 중에서 TST 또는 IGRA에서 양성반응을 보였으나 잠복결핵 치료를 하지 않은 환자(14명)와 두 검사 결과 모두 음성이었으나 결핵예방약을 투여한 환자(5명)를 제외한 133명이 TST 및 IGRA 병용군에 포함되었다. 이와 같은 추출 과정을 통하여 항 TNF 제제 사용 전 잠복결핵 스크리닝 및 치료 가이드라인을 충실하게 이행한 환자만이 본 연구의 대상자로서 선택되었다(Figure 1).

연구 분석 방법

1) 잠복결핵 양성의 정의

TST 양성반응 여부는 피부반응 크기에 따라 5 mm 초과, 10 mm 이상, 15 mm 이상을 기준으로 하여 각각 조사하였다. 국내 가이드라인에서는 피부반응 크기가 10 mm 이상일 경우를 양성 판정 기준으로 제시하지만, 미국 류마티스학회에서는 5 mm 이상인 경우를 양성으로 간주할 것을 권고하고 있다[18]. 본원에서는 잠복결핵 치료의 시작 기준은 5 mm 초과인 경우에 이루어졌다.

IGRA는 QuantiFERON-TB Gold In Tube test (QTF-GIT; Cellestis Ltd., Carnegie, Australia)를 사용하였으며, interferon (IFN)-gamma 농도가 0.35 IU/mL 이상일 때 양성으로 판정되었다.

2) 잠복결핵의 치료

본 연구에 포함된 환자들에 대한 잠복결핵의 치료는 총 105명에서 이루어졌으며, 102명의 환자에서 isoniazid (INH) 300 mg가 사용되었고, 3명의 환자에서 rifampicin과 pyrazinamide 복합 용법이 사용되었다.

3) 결핵의 발생

결핵의 발생은 임상 경과에 대한 의무기록지와 객담 및

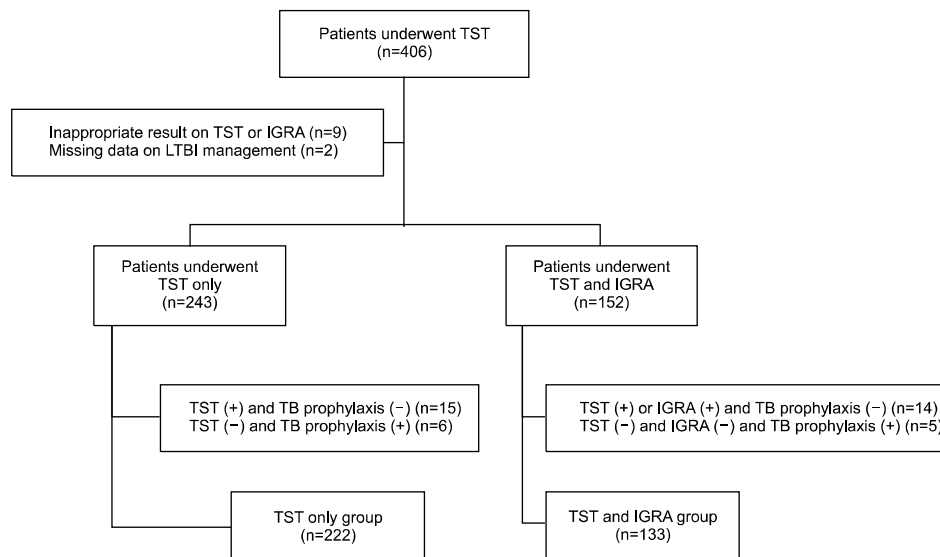


Figure 1. Patient selection flow. TST: tuberculin skin test, IGRA: interferon-gamma release assay, LTBI: latent tuberculosis infection, TB: tuberculosis.

조직에서 결핵균 배양 결과, 그리고 방사선학적 검사소견을 검토하였다. 관찰기간은 해당 약제의 시작일로부터 약제 중단일 또는 결핵의 발생일로 정의하였다.

통계 분석

두 가지 잠복결핵 스크리닝 전략에 포함된 환자들에 대한 사회인구학적 특성을 TST 단독 그룹과 TST 및 IGRA 병용 그룹으로 나누어 비교하였다. 각 그룹별로 전체 환자 중 잠복결핵 치료 대상 환자의 비율을 산출하였고, TST 및 IGRA 병용 그룹에서는 두 검사의 일치율을 산출하였다.

2005년 일반 인구에서의 결핵 발생률을 이용하여, 총 대상 환자에서의 결핵 표준화 발생비(standardized incidence ratio, SIR)를 산출하였으며, 그룹별 SIR을 산출하여 비교하였다. 또한 실제로 결핵이 발생한 환자에 대해서는 임상적 특성을 서술적으로 기술하였다.

모든 통계 처리는 SAS Institute (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하였으며, p 값 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

잠복결핵 스크리닝 전략에 따른 그룹의 인구학적 및 임상적 특성

총 355명의 항 TNF 제제를 사용하면서 TST 검사만으로 잠복결핵 스크리닝을 시행한 환자군(TST 단독) 222명과 TST와 IGRA를 동시에 실시하여 한 가지라도 양성으로 나오면 잠복결핵 치료를 시행한 환자군(TST와 IGRA 병용) 133명에 대하여 인구학적 임상적 특성을 비교하였다. 두 그룹에서 항 TNF 제제 시작 시 평균 연령(49.6 ± 12.9

vs. 49.9 ± 13.8 , $p=0.83$)과 여성 비율(89.6% vs. 84.2%, $p=0.18$)은 유사하였으며, 류마티스인자 양성률은 각 그룹에서 74.3%, 79.7%로 차이가 없었다. 약제 시작 시 평균 유병기간은 9.0 ± 6.5 년(TST 단독), 8.4 ± 7.1 년(TST와 IGRA 병용)으로 유사하였고, 질병 활성도에서도 6.0 ± 0.9 (TST 단독), 5.9 ± 0.9 (TST와 IGRA 병용)으로 유의한 차이는 없었다. 본 연구에 포함된 환자의 항 TNF 제제의 사용은 에타너셉트 219명(61.7%), 아달리무맙 98명(27.6%), 인플릭시맙 38명(10.7%)이었다. TST 단독군에서는 에타너셉트 사용자가 67.6%, 아달리무맙 19.8%, 인플릭시맙 12.6% 순이었으며, TST와 IGRA 병용군에서는 각 약제가 51.9%, 40.6%, 7.5%가 포함되어 양 군 간에 차이가 있었다($p < 0.01$).

항 TNF 제제를 사용하기 전의 흉부 X-선 또는 흉부 computed tomography 검사 결과는 총 347명(97.8%)에서 확인이 가능하였으며, 이 중 이상 소견을 보인 경우는 총 83명이었다. 그룹별 흉부 방사선 사진에서의 이상 소견의 빈도는 TST 단독군에서 23.9%, TST와 IGRA 병용군에서 24.0%로 차이가 없었다($p=1.00$; Table 1).

잠복결핵 스크리닝 전략에 따른 잠복결핵 양성률

TST 단독 그룹에서 피부반응의 크기 5 mm 초과를 기준으로 하였을 때에 총 30.6%, 10 mm 이상을 기준으로 하였을 때에 21.2%, 15 mm 이상을 기준으로 하였을 때에는 10.4%로 나타나, TST와 IGRA 병용 그룹의 각각 18.8%, 16.5%, 그리고 9.8%보다 높게 나타났으나 통계적 유의성은 5 mm 초과 기준으로 비교하였을 때에만 의미있는 차이를 보였다(5 mm: $p=0.02$, 10 mm: $p=0.35$, 15 mm: $p=1.00$). 한편 TST와 IGRA 병용 그룹에서의 IGRA 양성

Table 1. Demographic and clinical features in rheumatoid arthritis using TNF inhibitors according to LTBI screening strategy

Characteristic	Total (n = 355)	TST only (n = 222)	TST plus IGRA (n = 133)	p
Age (yr)	49.7 ± 13.2	49.6 ± 12.9	49.9 ± 13.8	0.83
Female	311 (87.6)	199 (89.6)	112 (84.2)	0.18
Disease duration	8.7 ± 6.8	9.0 ± 6.5	8.4 ± 7.1	0.45
Follow-up duration from starting TNF inhibitor (mo)	22.0 ± 22.7	29.3 ± 25.7	10.0 ± 6.8	< 0.01
DAS 28-ESR	6.0 ± 0.9	6.0 ± 0.9	5.9 ± 0.9	0.33
RF positive	271 (76.3)	165 (74.3)	106 (79.7)	0.31
TNF inhibitors				< 0.01
Etanercept	219 (61.7)	150 (67.6)	69 (51.9)	
Adalimumab	98 (27.6)	44 (19.8)	54 (40.6)	
Infliximab	38 (10.7)	28 (12.6)	10 (7.5)	
Glucocorticoid user	286 (80.6)	173 (77.9)	113 (85.0)	0.14
Glucocorticoid dose (mg/d)	3.9 ± 2.3	3.9 ± 2.2	4.0 ± 2.5	0.55
Methotrexate user	268 (75.5)	162 (73.0)	106 (79.7)	0.19
Methotrexate dose (mg/wk)	13.8 ± 3.2	14.4 ± 3.3	13.1 ± 3.0	< 0.01
The number of previous non-biologic DMARDs	4.2 ± 1.5	4.4 ± 1.6	3.8 ± 1.3	< 0.01
Tuberculosis related information				
Tuberculosis prophylaxis	105 (29.6)	68 (30.6)	37 (27.8)	0.48
Isoniazid	102	65	37	
Rifampicin and pyrazinamide	3	3	0	
Chest X-ray or CT at enrollment	347 (97.8)	218 (98.2)	129 (97.0)	0.48
Abnormal finding* in Chest X-ray or CT	83 (23.9)	52 (23.9)	31 (24.0)	1.00
Positivity of TST				
> 5 mm	93 (26.2)	68 (30.6)	25 (18.8)	0.02
≥ 10 mm	69 (19.4)	47 (21.2)	22 (16.5)	0.35
≥ 15 mm	36 (10.1)	23 (10.4)	13 (9.8)	1.00

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). *Old tuberculosis, interstitial lung diseases, bronchiectasis, etc. was included. CT: computed tomography, DAS: disease activity score, DMARD: disease modifying anti-rheumatic drug, ESR: erythrocyte sedimentation rate, IGRA: interferon-gamma release assay, LTBI: latent tuberculosis infection, RF: rheumatoid factor, TNF: tumor necrosis factor, TST: tuberculin skin test.

물은 23.3% (31명/133명)로 나타났으며, 이를 TST에 의한 피부반응 크기의 사이즈를 기준으로 했을 때의 일치율은 5 mm 초과를 기준으로 하였을 때에 총 86.5% (Kappa 값 0.59), 10 mm 이상을 기준으로 하였을 때에 85.7% (Kappa 값 0.56), 15 mm 이상을 기준으로 하였을 때에는 82.0% (Kappa 값 0.37)로 나타났다(Table 2).

한편 해당 기관에서는 5 mm를 기준으로 잠복결핵 치료가 이루어졌기 때문에 TST 단독 군에서의 잠복결핵 치료가 이루어진 비율은 30.6% (68명/222명), TST와 IGRA 병용군에서 잠복결핵 치료가 이루어진 비율은 27.8% (37명/133명)이었다.

총 대상 환자 및 잠복결핵 스크리닝 전략에 따른 결핵의 표준화 발생률

잠복 결핵의 스크리닝 및 치료 전략에 따라 치료 방침을 결정하였던 355명 환자들 가운데 총 두 명에서 결핵이 발생하였으며, 발생자는 모두 TST 단독군의 환자들(총 222

Table 2. Agreement between TST and IGRA in RA patients using TNF inhibitor

Population	IGRA positive	IGRA negative	Kappa
TST positive > 5 mm			
TST (+)	19 (14.3)	6 (4.5)	0.59
TST (-)	12 (9.0)	96 (72.2)	
TST positive ≥ 10 mm			
TST (+)	17 (12.8)	5 (3.8)	0.56
TST (-)	14 (10.5)	97 (72.9)	
TST positive ≥ 15 mm			
TST (+)	10 (7.5)	3 (2.3)	0.37
TST (-)	21 (15.8)	99 (74.4)	

Values are presented as number (%). IGRA: interferon-gamma release assay, RA: rheumatoid arthritis, TNF: tumor necrosis factor, TST: tuberculin skin test.

명, 538.6 person-year [PY])이었다. 따라서 이 그룹의 결핵 발생률은 371/100,000 PY, SIR은 4.6으로 산출되었다. TST와 IGRA 병용군(총 133명, 108.8 PY)에서는 결핵이 발생하지 않아 발생률 및 표준화 발생률은 산출되지 않았다. 전체 355명(637.4 PY)에 대한 결핵 발생률은 314/100,000 PY, SIR 3.9였다(Table 3).

결핵 발생 증례의 임상적 특성

첫 번째 환자는 항 TNF 제제 사용 시 35세 여자 환자로, TST 양성 결과(5 mm 초과)에 따라 INH 치료 병력이 있었다. 항 TNF 제제 사용 전 네 개의 경구용 항류마티스제제를 복용한 상태였으며, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 59 mm/h, C-reactive protein (CRP) 1.63 mm/dL

의 염증 수치를 보였다. 경구용 스테로이드 제제나 methotrexate는 사용하고 있지 않았다. 항 TNF 제제 사용 후 19개월째에 발생한 기침과 가래 증상으로 시행한 흉부 방사선 사진에서 활동성 결핵으로 진단되었다.

두 번째 증례는 항 TNF 제제 사용 시 39세 여자 환자로, TST 결과 음성으로 나와 잠복결핵 치료를 시행하지 않았다. 항 TNF 제제 사용 전 네 개의 경구용 항류마티스제제를 복용한 상태였으며, ESR 33 mm/h, CRP 1.90 mm/dL의 염증 수치를 보였다. 경구용 스테로이드 제제(프레드니솔론 5 mg/d)와 methotrexate를 주 1회 12.5 mg 용법으로 사용하고 있었으며, 항 TNF 제제 사용 후 19개월째에 경부 림프절 부종이 발생하여 조직검사 결과 결핵으로 진단되었다(Table 4).

Table 3. Standardized incidence rate of tuberculosis in RA patients using TNF inhibitor

Population	Observational period (PY)	Incidence rate (/100,000 PY)	SIR*
Patients who followed screening guideline for LTBI (n = 355)	637.4	314	3.9
TST only (n = 222)	538.6	371	4.6
TST and IGRA (n = 133)	108.8	NA	NA

*Compared with the general population, the overall age standardized incidence. IGRA: interferon-gamma release assay, LTBI: latent tuberculosis infection, NA: not available, PY: person-year, RA: rheumatoid arthritis, SIR: standardized incidence ratio, TNF: tumor necrosis factor, TST: tuberculin skin test.

Table 4. Clinical characteristics of patients who developed tuberculosis during TNF inhibitor use

Characteristic	Case 1	Case 2
Age at starting TNF inhibitors (yr)	35	39
Gender	Female	Female
LTBI screening strategy	TST only	TST only
TST positivity	Positive	Negative
IGRA positivity	NA	NA
LTBI treatment	Yes	No
TNF inhibitor	Adalimumab	Adalimumab
Concomitant medication at enrollment		
Prednisolone (mg/d)	No	5
Methotrexate use (mg/wk)	No	12.5
The number of previous non-biologic DMARDs	4	4
Laboratory data		
ANA	Positive	Positive
RF	Positive	Negative
ESR (mm/h)	59	33
CRP (mg/dL)	1.63	1.90
Time to tuberculosis occurrence from starting TNF inhibitor (mo)	19	19
Method of tuberculosis diagnosis	Active tuberculosis in chest X-ray	Tuberculosis in lymph node biopsy
Location of tuberculosis	Lung	Lymph node

ANA: antinuclear antibody, CRP: C-reactive protein, DMARD: disease modifying anti-rheumatic drug, ESR: erythrocyte sedimentation rate, IGRA: interferon-gamma release assay, LTBI: latent tuberculosis infection, NA: not available, RF: rheumatoid factor, TNF: tumor necrosis factor, TST: tuberculin skin test.

고 찰

본 연구를 통하여 저자들은 항 TNF 제제의 사용 전 잠복 결핵의 스크리닝을 위하여, TST 단독군에서 TST와 IGRA 병용으로 이행하게 될 경우의 영향에 대해서 광범위하게 검토하였다. 이를 토대로 얻어진 결과를 요약하면 다음과 같다. 첫째, 대상환자의 증가이다. TST 검사상 10 mm 이상을 양성 판정 기준으로 하였을 때 TST 단독군에서는 21.2%였던 치료 대상환자가 TST와 IGRA 병용 전략으로 할 경우 27.8%로 증가하였다. 둘째, TST 단독 혹은 TST와 IGRA 병용 전략으로 치료할 경우 항 TNF 제제 사용환자의 결핵발생은 10만 명당 307명으로 기존에 외국에서 보고된 류마티스관절염의 위험도(10만 명당 696명) [8] 혹은 항 TNF 제제의 위험도(10만 명당 52.5~1,893명) [4,8,10]와 비교하여 높지는 않았고, 국내에서 항 TNF 제제 사용 전 잠복결핵에 대한 치료 전략이 수립되기 전 국내에서 보고되었던 기존 연구 결과(10만 명당 2,558명)보다는 훨씬 낮게 나타났다 [11]. 특히 TST 및 IGRA 병용 전략은 관찰기간이 짧았다는 제한점은 있었으나 결핵에 발생하지 않았다.

류마티스관절염 환자에서 정상인보다 결핵 발생률이 증가된다는 결과들은 이전 연구들을 통하여 지속적으로 제시되었다[9,11,20,21]. 스페인의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구에서는 항 TNF 제제를 사용하지 않은 류마티스관절염 환자들이 일반 인구에 비하여 결핵 발생 위험도가 네 배 증가함을 보고하였고[21], 스웨덴에서 보고한 연구에서는 그 위험도가 두 배 증가함을 보고하였다 [9]. 국내 연구진에 의한 보고에서는 항 TNF 제제를 사용하지 않는 류마티스관절염 환자에서 정상인보다 8.9배로 외국에서보다 훨씬 높은 결핵 발생률을 보고한 결과가 있다[11]. 항 TNF 제제 사용에 따른 결핵 발생률 증가 역시, 1.5~4배로 국내외에서 지속적으로 보고되어 왔다[6,9,20].

이러한 예상치 못한 결핵 발생을 줄이기 위하여, 결핵균에 노출된 후 발병의 과정을 거치기 전 단계인, 살아있는 소수의 균이 체내에 존재하되 균이 외부로 배출되지도 않고, 증상도 없으며, 방사선학적으로도 정상인 잠복결핵의 진단과 치료가 보다 중요하게 대두되었다[22]. 따라서 각 국가에서는 잠복결핵의 진단과 치료에 대한 가이드라인, 진료지침을 개발하여 따를 것을 권고하고 있다[15]. 다수의 국가들에서 TST를 일차 검사로 진행하고, bacille calmette guerin (BCG) 접종력이 있거나, 양성 판정이 있는 경우 IGRA 검사를 이차적으로 진행할 것을 권하고 있다 [16,23,24]. 반면에 Swiss Lung Association에서는 IGRA만을 생물학적 제제 사용 전 잠복결핵의 진단 방법으로 권장한다[25]. 또한 European Respiratory Society와 Australian Society of Rheumatology에서는 TST와 IGRA 검사를 둘 다 시행할 것을 권한다[26,27]. 한국은 결핵에 대한 유병률이 중등도로 높은 지역으로 분류되며 대다수의 성

인이 BCG 예방 접종력을 가지고 있기 때문에 TST의 위양성률이 높은 것으로 알려져 있다. 반면 류마티스관절염 환자에서는 질병 자체의 면역성 결핍(anergy) 또는 면역억제제의 사용과 관련한 TST 위음성의 문제도 제시되고 있으며[28,29], 이전 연구에서는 류마티스관절염 환자에서 IGRA의 양성률이 높고, TST의 양성률이 조금 낮게 나타난 결과를 보고한 바가 있다[19]. 본 연구에서도 TST의 양성률 5 mm 초과기준으로 검토하였을 때에 18.8%의 양성률을 보인 반면 IGRA는 23.3%의 양성률을 보여 TST의 위음성 가능성이 있다. 국내에서는 최근 생물학적 제제를 사용하는 류마티스관절염 환자에서 잠복결핵 검사에 대한 지침이 개정이 되면서, 최근에는 IGRA 검사가 보험 급여 사항으로 지정되었다.

잠복결핵 관리 권고지침이 보급된 이후, 항 TNF 제제 사용 후 결핵의 발생이 현저하게 낮아졌음을 스페인에서 보고한 바가 있고[30], 가이드라인에 따라서 이루어진 골리무맙 3상 임상시험 결과의 분석을 통하여 잠복 결핵의 스크리닝이 결핵 발생을 낮추는 효과적인 방법일 수 있음을 제시하였다[4]. 그러나 안타깝게도 국내에서는 치료 전략에 따라서 결핵 발생이 어느 정도로 감소되었는지 그 효과에 대한 검증은 충분히 이루어지지 못한 상태이다.

본 연구는 단일 기관에서 총 10년 6개월간의 생물학적 제제 사용환자에 대한 후향적 코호트를 이용한 연구로, 이들 중 항 TNF 제제 사용자들을 추출하여 약제 사용 전 잠복결핵 스크리닝에 대한 검사를 조사하였다. 본 연구에서는 잠복결핵 스크리닝 전략으로 TST 단독으로 시행한 경우에 비해서 TST와 IGRA 병용 그룹이 결핵 발생이 적은 것으로 보인다. 그러나 결과 해석을 위하여 주의가 필요한 부분은, TST군에서 발생한 두 명의 환자가 항 TFN 제제 사용 후 19개월째에 결핵이 발생했다는 점이다. 즉 TST 단독 그룹의 관찰기간이 평균 2.4년이었던 반면 TST와 IGRA 병용군의 관찰기간 평균이 0.8년으로 너무 짧았기 때문에 결핵 발생이 관찰되지 않았을 가능성이 있어, 관찰기간이 길어지면 결핵 발생이 관찰될 가능성이 있을 것으로 판단된다. 이에 대해서는 장기적인 전향적 연구가 필요하리라 생각한다.

또한 결핵 발생환자 중 한 명은 TST 음성이어서 항 결핵 치료를 시행하지 않은 환자였으며, 한 명은 TST 양성으로 잠복결핵 치료를 시행한 환자였다. 본 연구에서 관찰된 두 명의 결핵 발생이 과연 잠복결핵에 의한 것이었는지에 대해 의문을 가져야 할 필요가 있다. 잠복결핵 치료를 하였음에도 불구하고, 결핵이 발생했다는 점과 항 TNF 제제 사용 후 잠복결핵이 흔히 발생하는 시기로 기존의 논문에서 제시하였던 12개월[12,31]을 훨씬 지난 19개월째에 발생했으므로 새로운 감염으로서의 결핵 가능성도 충분히 고려되어야 할 것이다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째로 결핵 발생률의 비교를 위한 양 그룹 간의 관찰기간의 차이가 크다는

점이다. 둘째로 후향적으로 수집된 자료를 이용하였기 때문에 잠복 결핵의 치료 전략을 따르지 않은 환자들이 제외되었다는 점이다. 이러한 두 가지 제한점을 극복하기 위해서는 장기적 추적관찰이 된 전향적 코호트 내에서 분석을 시행하는 것이 필요하다.

각 국가에서는 항 TNF 제제의 사용에 따른 잠복결핵의 재활성화를 막기 위하여, 각국의 현실을 반영한 가이드라인, 진료지침을 개발하여 따를 것을 권고하고 있다. 따라서 한국에서 진행된 각 치료 전략에 따른 결핵 예방에 대한 효과를 검증할 필요가 있으며 이러한 근거들을 바탕으로 국내의 의료환경의 실정을 반영한 지침의 개정과 보급이 필수적일 것이다.

결 론

항 TNF 제제를 사용 전 잠복결핵 스크리닝을 위하여 TST 단독 혹은 TST와 IGRA 병용 전략을 시행하였을 때에 결핵 발생률은 이전 보고들보다 낮게 나타났다. 특히 TST와 IGRA 병용 전략은 결핵예가 발생하지 않아 결핵 발생의 위험을 낮추는 전략으로 제시될 수 있을 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:26-37.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
- Fallahi-Sichani M, El-Kebir M, Marino S, Kirschner DE, Linderman JJ. Multiscale computational modeling reveals a critical role for TNF- α receptor 1 dynamics in tuberculosis granuloma formation. *J Immunol* 2011;186:3472-83.
- 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.
- Gómez-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.
- 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.
- Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster 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.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; B S R B R Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
- 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.
- Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004; 39:295-9.
- Keane J. Tumor necrosis factor blockers and reactivation of latent tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:300-2.
- Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59: 800-6.
- Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl* 2014;91:41-6.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625-39.
- Korean Guidelines for Tuberculosis. 1st ed. Seoul: Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2011, p. 174.
- Korean Guidelines for Tuberculosis. 2nd ed. Seoul: Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis Korea

- Centers for Disease Control and Prevention, 2014, p. 194.
19. Kim JH, Cho SK, Han M, Choi CB, Kim TH, Jun JB, et al. Factors influencing discrepancies between the QuantiFERON-TB gold in tube test and the tuberculin skin test in Korean patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:424-32.
20. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:717-22.
21. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I, et al; EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-9.
22. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2008;65:79-90.
23. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, Pipitone N, Miniati I, Montecucco C, et al; Italian Society for Rheumatology. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(3 Suppl 66):S15-27.
24. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al; Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 2012;39:1583-602.
25. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137:620-2.
26. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
27. Updated recommendations for the use of biological agents for the treatment of rheumatic diseases [Internet]. Sydney: Australian Rheumatology Association, revised 2011 [cited 2014 Feb 24]. Available from: <http://rheumatology.org.au/downloads/FINAL-BiologicalRecommendations-060111.pdf>.
28. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1360-1.
29. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasilias EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:309-13.
30. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
31. Bélar E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2340-9.