

결핵환자 가족접촉자 검진 사업 분석

질병관리청 감염병정책국 결핵정책과 박용준, 박진아, 권윤형, 심은혜*
충청권질병대응센터 감염병대응과 심지애
중앙대학교 호흡기내과 최재철
중앙대학교 약학대학 정선영

*교신저자 : ehshim001@korea.kr, 043-719-7310

초 록

호흡기 감염병인 결핵은 같은 공간에서 생활하는 가족 및 동거인에게 결핵균을 전파하기 쉽다. 이에, 가족 중 결핵환자가 발생한 경우 신속한 접촉자 조사를 통해 추가 결핵환자와 잠복결핵감염자를 조기에 발견하여 치료하는 가족접촉자 검진 사업은 국가결핵관리사업의 핵심이다.

본 연구는 결핵환자 가족접촉자의 역학적 특성과 치료 여부에 따른 결핵 예방 효과를 확인하고, 잠복결핵감염 치료 중단 및 부작용과 관련된 요인을 탐색하고자 하였다. 연구 대상은 2015~2018년 질병관리청 결핵관리 자료의 가족접촉자 검진 대상자이며, 국민건강보험공단 자료와 연계하여 분석하였다.

가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료여부에 따른 결핵발생의 위험도를 분석한 결과, 접촉자 검진 수검자에 비해 미수검자는 결핵 발생 위험이 7.4배 높았으며, 잠복결핵감염 진단을 받은 사람 중 치료를 받지 않은 군은 치료를 완료한 군에 비해 7.29배, 치료 중단 군은 2.47배 결핵발생 위험이 높았다.

잠복결핵감염 치료 중단 관련 요인분석 결과, 76세 이상 연령군 및 동반질환으로 당뇨병이 있는 경우 치료중단 위험이 높았다. 잠복결핵감염 부작용 발생위험도를 살펴보면 5세 이하 연령군에 비해 19~35세, 36~65세, 66~75세, 75세 이상 모든 성인 연령군에서 유의하게 높았다. 특히 76세 이상 연령군에서는 5세 이하 연령군에 비해 9.09배 높았다. 또한, 잠복결핵감염 치료를 권고하는 연령에 속하는 36~65세에서의 부작용 발생 위험보다 66~75세에서의 부작용 발생 위험이 낮음을 확인하였다.

잠복결핵감염 치료는 결핵발병 위험을 감소시키는 효과가 확실하기 때문에 잠복결핵감염으로 진단된 접촉자가 치료를 받도록 보다 적극적으로 권고해야 하며, 연령과 기저질환 등 치료부작용 발생 위험도를 고려하여 부작용과 치료 중단 등에 대한 보다 세밀한 관리가 필요하다.

주요 검색어 : 가족접촉자, 잠복결핵감염, 잠복결핵감염 치료

들어가는 말

결핵(Tuberculosis)이란 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*) 감염에 의해 생기는 호흡기 감염병으로 2019년에는 전 세계적으로 약 1,000만 명의 환자가 발생하였으며 142만 명이 사망하는 것으로 알려져 있다[1]. 우리나라의 2020년 결핵 신환자는 19,933명(인구 10만 명당 38.8명)이 발생하였으며, 경제 협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 회원국 중 여전히 높은 결핵 발생률을 보이고 있어 더욱 적극적인 결핵관리가

필요한 상황이다[2].

결핵의 발생을 줄이기 위해 접촉자 검진을 통하여 활동성 결핵을 신속하게 진단하여 결핵이 전파되는 것을 억제하는 정책[3,4], 잠복결핵감염을 진단하고 치료하여 접촉자에서 결핵 발생을 감소시키는 정책을 사용한다[5,6]. 우리나라는 중등도 결핵 발생국가로, 1995년부터 잠복결핵감염에 대한 치료가 국가 결핵관리사업에 추가되었으며, 2011년 이후 활동성 폐결핵 환자와 접촉한 밀접 접촉자에 대한 잠복결핵감염 검진 및 치료 사업이 시행되었다. 특히 2017년 이후에는 36세 이상 65세 이하의 가족 내

접촉자에 대한 잠복결핵감염 검진 및 치료를 확대 적용하고 있다[7]. 본 연구진이 이전 연구에서 가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료에 따른 결핵 발생의 위험도를 분석한 결과, 잠복결핵감염 검사를 실시하지 않은 환자를 기준으로 할 때, 접촉자 검진을 받지 않은 경우(1.93배)와 잠복결핵감염 양성이지만 치료받지 않은 경우(2.11배), 또는 잠복결핵감염 치료를 중단한 경우(1.48배) 결핵 발생 위험도가 증가하고, 잠복결핵감염 치료를 완료한 경우에는 결핵 발생 위험도가 0.32배로 결핵 발생이 감소함을 확인하였다. 하지만 2017년 잠복결핵감염 치료 대상 연령을 35세에서 65세까지로 확대하는 정책적 변화 이후 가족접촉자 대상 결핵 발생 추적 관찰기간이 짧다는 연구의 제한점이 있었고, 치료 중단 요인에 대한 분석 부족으로 본 연구를 실시하였다. 본 원고에서는 결핵환자의 가족접촉자를 대상으로 1년을 추가 추적 관찰한 결과를 포함하여 접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료의 효과를 분석하고 그 결과를 제시하였으며, 치료 부작용 발생 및 중단의 위험요인을 분석하여 가족접촉자 대상 결핵예방관리 정책의 근거자료로 활용하고자 하였다.

몸 말

1. 분석 방법

가. 연구대상

2015~2018년 활동성 결핵의 가족접촉자(120,676명) 자료와 국민건강보험공단 자료를 연계하여 결측값(공단 연계 ID 결측 : 2,008명, 성별, 연령 결측 : 151명), 제외대상 지표환자의 접촉자(16,502명)를 제외하고 2회 이상 검진 받은 환자(4,712명)를 정리하여 접촉자 검진 대상자(2015~2018년) 120,676명을 선정하였다. 질병관리청 결핵신고 DB 대상자 81,619명은 공단 연계 ID 결측값(712명)과 치료결과가 '진단변경'인 경우와 진단명이 '폐외결핵'인 경우 10,199명과 배양검사 결과가 '비결핵항산균'인 경우 그리고 핵산증폭검사 결과 '비결핵항산균'인 경우 2,176명을

제외하여 접촉자 검진 대상자의 지표환자 58,164명을 선정하여 분석에 활용하였다.

나. 용어 정의

지표환자(index case, index patient)는 집단에서 처음 발견된 결핵 환자로 결핵역학조사 시 기준이 되는 환자로 정의하였다. 가족접촉자(Household contact)는 지표환자가 결핵 치료를 시작하는 시점을 기준으로 3개월 이전부터 같은 주거공간에서 생활한 가족 및 동거인 접촉자로 정의하였다. 가족접촉자 중에 흉부 X선 사진, 가래검사, 투베르쿨린 피부반응검사(Tuberculin skin test, TST), 인터페론감마 분비검사(Interferon-gamma releasing assay, IGRA) 중 한 가지 이상을 시행한 자를 접촉자 검진 시행자로 정의하였으며, 투베르쿨린 피부반응 검사 또는 인터페론감마 분비검사 중 한 가지 이상을 시행한 경우 잠복결핵감염 검진을 시행한 자로 정의하였다. 또한 잠복결핵감염 검진을 1회 시행한 경우 초회검사(1step)를 시행하였다고 정의하였으며, 1회 시행 후 추가로 잠복결핵감염 검진을 시행한 경우 연속검사(2step)를 시행하였다고 정의하였다. 접촉자 검진 대상자 중에서 접촉자 검진 한 달(30일) 이내에 결핵 발생이 신고된 경우는 결핵 동시 발생으로 정의하였다.

다. 통계 분석

접촉자 특성에 따른 결핵 발생률 및 위험도(Hazard ratio)를 수검 여부, 치료 여부, 성별, 연령, 동반질환, 지표환자의 검사 결과 및 증상 유무에 따라 분석하였다. 수검 여부 및 치료 여부는 잠복결핵감염 검사를 미시행한 군을 기준으로 접촉자 검진 미수검, 잠복결핵감염 초회검사 음성, 잠복결핵감염 연속검사 음성, 잠복결핵감염 양성 치료 중단, 잠복결핵감염 양성 치료 완료, 잠복결핵감염 양성 치료 안함으로 분류하였다. 또한 다변량분석(Multivariable Cox regression)을 통해, 위험도 및 조정 위험도(adjusted hazard ratio), 95% 신뢰구간(confidence interval)을 산출하였다.

2. 연구결과

가. 대상자별 결핵 발생 현황

접촉자 검진 대상자 120,676명 중 미수검자 321명, 결핵 동시 발생자는 1,122명이었다. 잠복결핵감염 검진 대상자 119,233명 중 73,264명은 잠복결핵감염 검진을 시행하였고, 그 중 21,171명이 잠복결핵감염 진단을 받았으며, 이중 11,913명이 치료를 받았다. 치료를 받은 11,913명 중 9,584명이 치료를 완료 하였으며, 2,329명이 치료를 중단하였다(그림 1).

대상자별 결핵 발생을 살펴보면, 접촉자 검진 미수검자 중

16명(4.98%)에서 활동성 결핵이 발생하였으며, 1년 이내 15명(4.67%), 1~2년 내 1명(0.31%)이 발생되었다. 잠복결핵감염 검진 대상자 중 검진을 시행하지 않은 군에서 결핵 발생은 572명(1.24%)이었으며, 1년 이내 199명(0.43%), 1~2년 내 144명(0.31%)이 발생하였다. 잠복결핵감염이 아니라고 진단 받은 자 중 초회검사로 잠복결핵감염 검진을 실시한 자의 결핵 발생은 166명(0.39%)이며, 1년 이내 79명(0.19%), 1~2년 내 50명(0.12%)이었고, 연속검사로 잠복결핵감염 검진을 시행한 경우 11명(0.12%)에서 활동성 결핵이 발생하였고, 1년 이내 6명(0.06%), 1~2년 내 1명(0.01%)이 발생하였다. 잠복결핵감염으로 진단을 받았으나 치료하지 않은 군에서는 활동성

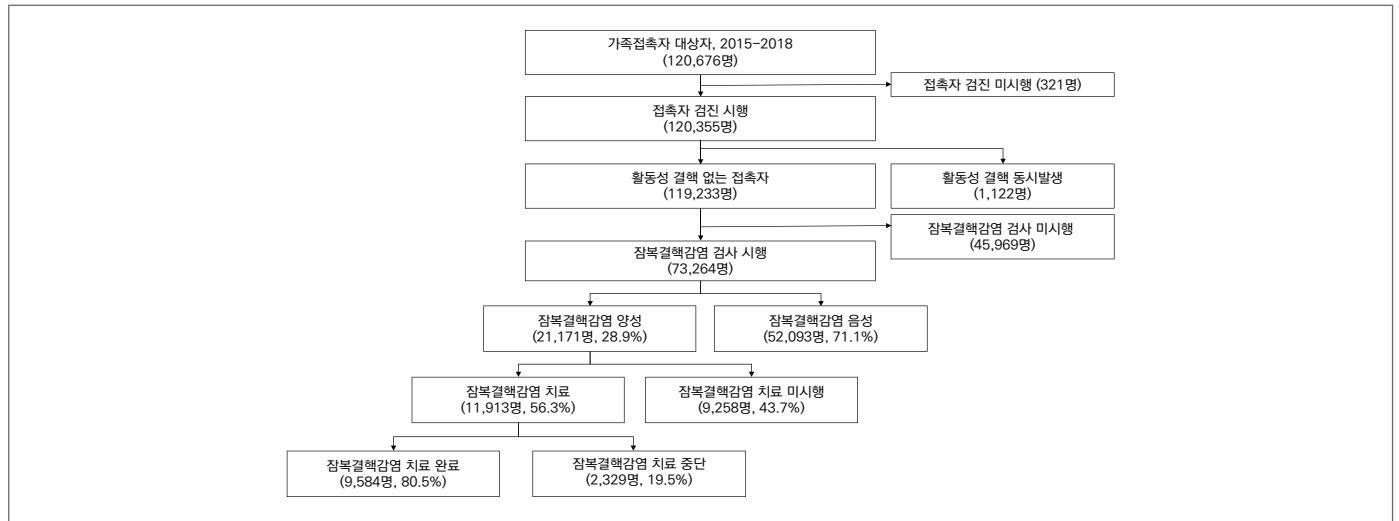


그림 1. 접촉자 검진 대상자의 검진 및 치료 현황

표 1. 접촉자 검진 대상자의 분류별 결핵 발생환자 빈도

구 분	잠복결핵감염 검진 대상자						잠복결핵감염 검진 미시행 (대상자=45,969) 명 (%)
	미수검자 (N=321) 명 (%)	잠복결핵감염 검진 시행자				잠복결핵감염 검진 미시행 (대상자=45,969) 명 (%)	
		잠복결핵감염 양성자		잠복결핵감염 음성자			
		치료자		미치료자 (대상자=9,258) 명 (%)	초회검사 (대상자=42,640) 명 (%)		
치료 완료자 (대상자=9,584) 명 (%)	치료 중단자 (대상자=2,329) 명 (%)						
계	16 (4.98)	23 (0.24)	16 (0.69)	151 (1.63)	166 (0.39)	11 (0.12)	572 (1.24)
1년 이하	15 (4.67)	5 (0.05)	2 (0.09)	82 (0.89)	79 (0.19)	6 (0.06)	199 (0.43)
1년 초과 2년 이하	1 (0.31)	6 (0.06)	8 (0.34)	47 (0.51)	50 (0.12)	1 (0.01)	144 (0.31)
2년 초과 3년 이하	0 (0.00)	4 (0.04)	2 (0.09)	16 (0.17)	19 (0.04)	2 (0.02)	144 (0.31)
3년 초과	0 (0.00)	8 (0.08)	4 (0.17)	6 (0.06)	18 (0.04)	2 (0.02)	85 (0.18)

결핵이 151명(1.63%)에서 발생하였고, 1년 이내에 82명(0.89%), 1~2년 내 47명(0.51%)에서 활동성 결핵이 발생하였다. 잠복결핵감염 진단을 받고 치료 후 치료를 중단한 경우 16명(0.69%)이 활동성 결핵이 발생하였으며, 1년 이내에 2명(0.09%), 1~2년 내 8명(0.34%)이 발생하였다. 잠복결핵감염 치료를 완료한 경우 23명(0.24%)에서 활동성 결핵이 발생하였으며, 1년 이내 5명(0.05%), 1~2년 내 6명(0.06%)에서 활동성 결핵이 발생하였다(표 1).

나. 접촉자 및 지표환자의 특성

접촉자 검진 대상자의 성별, 연령대를 살펴보면 남성 50,123명(41.5%), 여성 70,553명(58.5%)으로 여성이 많았으며, 연령의 평균과 표준편차는 41.98 ± 22.49 이었다. 지표환자의 성별과 연령을 살펴보면 남성이 35,364명(60.8%)이었으며 연령은 57.27 ± 20.28 이었다(표 2).

접촉자 검진 대상자 120,676명의 결핵환자(지표환자)와의 관계는 부모·자녀가 56,668명(47.0%)으로 가장 많았으며, 접촉자

표 2. 접촉자(Close contacts)와 지표환자(Index patients)의 성별 및 나이

특성	접촉자	지표환자
	명 (%)	명 (%)
계	120,676 (100.0)	58,164 (100.0)
성별	남성	50,123 (41.5)
	여성	70,553 (58.5)
연령대	5세 이하	30 (0.1)
	6~18세	1,616 (2.8)
	19~35세	8,954 (15.4)
	36~65세	23,956 (41.2)
	66~75세	9,953 (17.1)
	76세 이상	13,655 (23.5)
	평균 ± 표준편차	41.98 ± 22.46
		57.27 ± 20.28

표 3. 접촉자(Close contacts)의 특성

특성	명 (%)	
지표환자와의 관계	배우자	35,218 (29.2)
	형제·자매	6,297 (5.2)
	부모, 자녀	56,668 (47.0)
	조부모, 손자, 손녀	10,516 (8.7)
	기타(친척, 동거인, 역학 등)	11,977 (9.9)
접촉자 검진 연도	미수검	322 (0.3)
	2015년	31,914 (26.4)
	2016년	34,754 (28.8)
	2017년	28,336 (23.5)
	2018년	25,350 (21.0)
동반 질환*	만성 폐쇄성 폐질환	31,187 (25.8)
	당뇨병	12,952 (10.7)
	신부전	847 (0.7)
	간질환	5,890 (4.9)
	후천성면역결핍증후군	24 (0.0)
	암	4,249 (3.5)
	류마티스 관절염/교원혈관병	3,260 (2.7)
	알코올 남용	1,063 (0.9)
	스테로이드 사용	49,746 (41.2)

*국민건강보험공단 변수

표 4. 지표환자(Index patients)의 특성

	특 성	명 (%)
지표환자별 접촉자 수	평균	2.07
	표준편차	1.47
	최소값	1
	중위수	1
	최대값	100
	제1 사분위수	1
	제3 사분위수	3
증상 여부	있음	41,010 (70.5)
	없음	17,154 (29.5)
증상 상세	기침	29,126 (50.1)
	가래	19,950 (34.3)
	객혈	2,604 (4.5)
	체중감소	5,320 (9.1)
공동	없음	42,845 (73.7)
	있음	13,201 (22.7)
	미상	2,118 (3.6)
도말 검사	양성	22,887 (39.3)
	음성	33,477 (57.6)
	기타(불명, 미 실시, 검사중)	1,800 (3.1)

검진은 2016년에 가장 많이 실시하였다. 동반질환은 스테로이드 사용 49,746명(41.2%), 만성 폐쇄성 폐질환 31,187명(25.8%) 순으로 높았다.

지표환자는 가족 내 평균 2.07명과 접촉하였으며, 41,010명(70.5%)이 증상을 가지고 있었다. 기침 29,126명(50.1%)의 비율이 가장 높았으며, 흉부 X선 소견에서 공동이 없는 경우는 42,845명(73.7%), 도말검사 결과 음성이 33,477명(57.6%)으로 더 많았다(표 4).

다. 가족접촉자 검진, 잠복결핵감염 진단 여부 및 억제 치료에 따른 결핵 발생률

가족접촉자 검진일로부터 결핵 발생일 또는 관찰 종료일까지의 평균 추적 관찰 기간은 3.06년(표준편차 1.14년)이었다. 접촉자 검진 및 잠복결핵감염 검진, 억제치료 여부에 따른 결핵 발생 위험도를 분석한 결과, 잠복결핵감염 검사를 받지 않은 경우와 비교할 때, 접촉자 검진을 받지 않은 경우와 잠복결핵감염 치료를 하지 않은 경우 결핵 발생 위험도가 각각 5.94배(3.59-9.83), 1.58배(1.30-

1.93) 높았다. 잠복결핵감염 연속검사로 2회 실시하여 음성을 확인한 경우와 치료를 완료한 경우, 잠복결핵감염 검사를 받지 않은 경우에 비해 결핵 발생 위험도가 각각 0.16배(0.08-0.29), 0.25배(0.16-0.39)로 나타났다. 연령별로는 66~75세, 76세 이상은 5세 이하에 비해 결핵 발생 위험도가 각각 24.57배(3.41-176.91), 42.67배(5.93-307.11) 높았다. 또한 기저질환의 경우 신부전을 동반질환으로 가지고 있는 경우 결핵 발생 위험도가 1.77배(1.09-2.89) 높은 것으로 확인되었다.

지표환자가 흉부 X선 상 공동이 확인된 경우 결핵 발생 위험도가 1.69배(1.48-1.94) 높았으며, 배양검사 결과 양성인 경우 결핵 발생 위험도가 1.73배(1.39-2.15), 핵산증폭검사가 양성인 경우 1.42배(1.14-1.76), 도말검사가 양성인 경우 2.35배(2.00-2.77) 높은 결핵 발생 위험도를 확인하였다(표 5).

가족접촉자 검진 사업의 효과를 살펴보면 잠복결핵감염 진단을 받은 대상자 중, 잠복결핵감염 치료를 받지 않은 경우는 치료를 받은 경우에 비해 활동성 결핵 발생 위험도가 5.46배 높았으며, 잠복결핵감염 치료를 중단한 경우 잠복결핵감염 치료를

완료한 경우에 비해 활동성 결핵 발생 위험도가 2.47배 높았다. 위험도는 7.29배 증가함을 알 수 있었다(표 6).
 특히 잠복결핵감염 진단을 받은 대상자 중, 치료를 받지 않는 경우
 잠복결핵감염 치료를 완료한 경우에 비하여 활동성 결핵 발생

표 5. 접촉자 특성, 검진 결과 및 약제치료에 따른 결핵 발생위험도

특성	결핵 발생 (명)	인년	결핵발생률 (결핵발생/1000 인년)	위험비			보정 위험비				
				위험비	95% 신뢰구간	95% 신뢰구간	보정 위험비	95% 신뢰구간	95% 신뢰구간		
접촉자	잠복결핵 감염 여부 및 치료 여부	LTBI검사 미시행	572	164,339.53	3.48	1.00			1.00		
		접촉자검진 미수검	16	1,208.68	13.24	3.89	2.37	6.41	5.94	3.59	9.83
		LTBI음성: 초회검사	166	116,112.29	1.43	0.39	0.33	0.46	0.42	0.33	0.52
		LTBI음성: 연속검사	11	27,584.54	0.40	0.11	0.06	0.20	0.16	0.08	0.29
		LTBI양성: 치료중단	16	6,678.06	2.40	0.66	0.40	1.08	0.57	0.34	0.96
		LTBI양성: 치료완료	23	26,537.56	0.87	0.24	0.16	0.36	0.25	0.16	0.39
		LTBI양성: 치료안함	151	23,327.45	6.47	1.72	1.44	2.07	1.58	1.30	1.93
	성별	남자	407	151,295.65	2.69	1.00			-	-	-
		여자	548	214,492.45	2.55	0.95	0.84	1.08	-	-	-
	연령	5세 이하	1	24,201.36	0.04	1.00				1.00	
6~18세		80	51,868.83	1.54	37.26	5.20	267.19	24.68	3.44	176.81	
19~35세		177	67,067.33	2.64	63.56	8.92	452.77	29.02	4.06	207.18	
36~65세		384	168,207.33	2.28	54.84	7.72	389.55	14.96	2.09	106.94	
66~75세		144	33,050.80	4.36	104.64	14.67	746.38	24.57	3.41	176.91	
76세 이상		169	21,392.46	7.90	187.96	26.38	1,339.38	42.67	5.93	307.11	
지표환자와의 관계		1차 관계*	878	298,094.68	2.95	1.00				1.00	
	2차 관계†	77	67,693.43	1.14	0.39	0.31	0.49	0.48	0.38	0.61	
동반질환	만성 폐쇄성 폐질환	257	93,209.28	2.76	1.08	0.93	1.24	-	-	-	
	당뇨병	163	37,399.45	4.36	1.80	1.52	2.13	1.15	0.96	1.38	
	신부전	17	2,229.59	7.62	2.91	1.80	4.70	1.77	1.09	2.89	
	간질환	53	17,061.02	3.11	1.19	0.91	1.57	-	-	-	
	후천성면역결핍증후군	0	71.06	0	0	0	3.02E+104	-	-	-	
	암	43	11,828.33	3.64	1.40	1.03	1.90	1.09	0.80	1.48	
	류마티스 관절염/교원혈관병	32	9,806.36	3.26	1.26	0.89	1.79E+00	-	-	-	
	알코올 남용	15	3,145.55	4.77	1.84	1.10	3.06	1.58	0.95	2.63	
	스테로이드 사용	406	153,859.13	2.64	1.03	0.90	1.17	-	-	-	
	지표 환자	공동	무	547	267,824.49	2.04	1.00			1.00	
유			386	85,194.74	4.53	2.23	1.95	2.54	1.69	1.48	1.94
배양		음성	107	98,735.09	1.08	1.00			1.00		
		양성	809	245,640.55	3.29	3.03	2.48	3.71	1.74	1.40	2.16
핵산증폭 검사		음성	118	107,655.41	1.10	1.00			1.00		
		양성	545	163,612.25	3.33	3.05	2.50	3.72	1.42	1.14	1.76
도말검사		음성	257	203,820.39	1.26	1.00			1.00		
		양성	676	150,454.44	4.49	3.58	3.10	4.14	2.35	2.00	2.77
증상		무	817	103,754.80	7.87	1.00			1.00		
		유	138	262,033.30	0.53	2.36	1.60	1.33	1.92	1.32	1.91

*1차 관계 : 배우자 / 형제 · 자매 / 부모, 자녀

†2차 관계 : 조부모, 손자, 손녀 / 기타 (친척, 동거인, 역학 등)

표 6. 가족접촉자 잠복결핵감염 검진 사업 참여 및 치료에 따른 결핵 발생위험도 분석 결과

구분		명	인년	결핵발생률 /1000 인년	위험비 (95% 신뢰구간)	보정위험비 (95% 신뢰구간)	
전체 검진자* (955명)	수검	939	364,579.43	2.58	1.00	1.00	
	미수검	16	1,208.68	13.24	5.38 (3.28-8.83)	7.40 (4.49-12.19)	
LTBI 검진시행 (955명)	LTBI 음성	177	143,696.83	1.23	1.00	1.00	
	LTBI 양성	190	56,543.07	3.36	2.71 (2.21-3.33)	2.28 (1.85-2.82)	
LTBI 치료 여부	LTBI 진단자† (190명)	LTBI 치료함	39	33,215.62	1.17	1.00	1.00
		LTBI 치료안함	151	23,327.45	6.47	5.42 (3.81-7.71)	5.46 (3.76-7.92)
	LTBI 진단자† (190명)	LTBI 치료완료	23	26,537.56	0.87	1.00	1.00
		LTBI 치료중단	16	6,678.06	2.40	2.78 (1.47-5.25)	2.47 (1.30-4.68)
		LTBI 치료안함	151	23,327.45	6.47	7.34 (4.73-11.38)	7.29 (4.61-11.51)

*보정변수 : 연령그룹, 동반질환(신부전, 알코올 남용), 지표환자의 검사(공동, 배양, PCR, 도말)

† 보정변수 : 연령그룹, 지표환자와의 관계, 동반질환(신부전, 당뇨병), 지표환자의 검사(공동, 배양, PCR, 도말)

라. 잠복결핵감염 치료 시 약제 순응도 및 부작용 관련 요인

잠복결핵감염 치료 시 3개월 이소니아지드/리팜핀(3HR) 요법이 가장 많았으며, 치료 종류별 중단율을 분석한 결과 3HR 치료 시 19.1%, 4개월 리팜핀(4R) 치료 시 18.1%, 9H 치료 시 20.5%의 치료 중단이 발생하였다. 잠복결핵감염 치료 부작용은 피부 이상 233건(21.1%), 간 기능 이상 230건(20.8%) 순으로 발생하였다(표 7).

약제치료 중단과 관련된 요인에 대한 로지스틱 회귀분석 결과, 76세 이상은 5세 이하에 비해 치료 위험도가 4.90배(3.40-7.07) 높았으며 당뇨병을 동반질환으로 가지고 있는 경우 치료 중단 위험도가 1.26배(1.07-1.47) 높았다. 치료 종류별로는 3HR 또는 4R을 사용하는 경우 치료 중단 위험도가 각각 0.56배(0.50-0.63), 0.50배(0.41-0.60) 나타났다(표 8).

약제치료 부작용과 관련된 요인에 대한 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과, 여성이 남성에 비해 부작용 위험도가 1.27배(1.07-1.51) 높았다. 연령별로 보면 19~35세, 36~65세, 66~75세는 5세 이하에 비해 부작용 위험도가 각각 3.56배(2.44-5.21), 4.38배(3.09-

6.21), 3.82배(2.31-6.31)였으며 특히 76세 이상은 9.09배(5.12-16.15) 높았다. 기저질환의 경우 스테로이드를 사용한 경우 부작용 위험이 1.31배(1.11-1.54) 높았다(표 9).

표 7. 약제치료 종류별 치료완료 여부 및 중단 사유

구분		LTBI 치료자	3HR	4R	6-9H
치료현황	계	11,913	6,330	1,038	4,545
	LTBI 치료완료	9,584 (80.4)	5,121 (80.9)	850 (81.9)	3,613 (79.5)
	LTBI 치료중단	2,329 (19.6)	1,209 (19.1)	188 (18.1)	932 (20.5)
중단사유	부작용	633 (57.3)	407 (61.0)	57 (54.3)	169 (50.8)
	소계	633 (57.3)	407 (61.0)	57 (54.3)	169 (50.8)
	간 기능 이상	230 (20.8)	151 (22.6)	20 (19.0)	59 (17.7)
	피부 이상	233 (21.1)	132 (19.8)	18 (17.1)	83 (24.9)
	혈소판 이상	38 (3.4)	22 (3.3)	1 (1.0)	15 (4.5)
	위장장애	50 (4.5)	41 (6.1)	4 (3.8)	5 (1.5)
	통증	39 (3.5)	29 (4.3)	8 (7.6)	2 (0.6)
	기타 부작용	43 (3.9)	32 (4.8)	6 (5.7)	5 (1.5)
	내성 확인	45 (4.1)	19 (2.8)	6 (5.7)	20 (6.0)
	그 외(비협조, 자의중단 등)	427 (38.6)	241 (36.1)	42 (40.0)	144 (43.2)

잠복결핵감염 치료중단 사유 미입력 1,224명(3HR 542명, 4R 83명, 6-9H 599명)

표 8. 잠복결핵감염 치료 중단 요인 분석

구분	LTBI 치료완료 명(%)	LTBI 치료중단 명(%)	p-value	위험비			보정 위험비		
				위험비	95% 신뢰구간	보정 위험비	95% 신뢰구간		
성별	계	9,584 (100.0)	2,329 (100.0)						
	남자	4,298 (44.8)	1,034 (44.4)	0.696	1.00		-	-	-
	여자	5,286 (55.2)	1,295 (55.6)		1.02	0.93	1.12	-	-
연령	평균±표준편차	30.82±23.26	35.36±22.34						
	5세 이하	1,835 (19.1)	284 (12.2)	<.0001	1.00			1.00	
	6~18세	2,254 (23.5)	437 (18.8)		1.25	1.07	1.47	1.35	1.15
	19~35세	1,247 (13.0)	436 (18.7)		2.26	1.91	2.67	3.04	2.52
	36~65세	3,811 (39.8)	1,014 (43.5)		1.72	1.49	1.98	2.45	2.06
	66~75세	337 (3.5)	99 (4.3)		1.90	1.47	2.45	2.51	1.89
	76세 이상	100 (1.0)	59 (2.5)		3.81	2.70	5.38	4.90	3.40
동반질환*	만성 폐쇄성 폐질환	2,798 (29.2)	596 (25.6)	0.0005	0.83	0.75	0.93	0.90	0.81
	당뇨병	789 (8.2)	280 (12.0)	<.0001	1.52	1.32	1.76	1.26	1.07
	신부전	46 (0.5)	7 (0.3)	0.2433	0.63	0.28	1.39	-	-
	간질환	376 (3.9)	104 (4.5)	0.2326	1.15	0.92	1.43	-	-
	후천성면역결핍증후군	3 (0.0)	1 (0.0)	0.7834	1.37	0.14	13.20	-	-
	암	264 (2.8)	62 (2.7)	0.8061	0.97	0.73	1.28	-	-
	류마티스 관절염/교원혈관병	162 (1.7)	55 (2.4)	0.0298	1.41	1.03	1.92	1.19	0.87
	알코올 남용	56 (0.6)	16 (0.7)	0.5663	1.18	0.67	2.06	-	-
	스테로이드 사용	3,668 (38.3)	865 (37.1)	0.3130	0.95	0.87	1.05	-	-
	치료법	6-9H	3,613 (37.7)	932 (40.0)	0.1756	1.00			-
3HR		5,121 (53.4)	1,209 (51.9)		0.92	0.83	1.01	0.56	0.50
4R		850 (8.9)	188 (8.1)		0.86	0.72	1.02	0.50	0.41

*국민건강보험공단 변수

표 9. 약제치료 부작용 요인 분석

구분	LTBI 치료자		p-value	위험비			보정 위험비			
	부작용 없음 명(%)	부작용* 발생 명(%)		위험비	95% 신뢰구간		보정 위험비	95% 신뢰구간		
성별	계	9,584 (100.0)	633 (100.0)							
	남자	4,298 (44.8)	225 (35.5)	<.0001	1.00			1.00		
	여자	5,286 (55.2)	408 (64.5)		1.47	1.25	1.74	1.27	1.07	1.51
연령	평균±표준편차	30.82±23.26	43.49±20.45							
	5세 이하	1,835 (19.1)	48 (7.6)	<.0001	1.00			1.00		
	6~18세	2,254 (23.5)	50 (7.9)		0.85	0.57	1.27	0.91	0.61	1.37
	19~35세	1,247 (13.0)	100 (15.8)		3.07	2.16	4.36	3.56	2.44	5.21
	36~65세	3,811 (39.8)	380 (60.0)		3.81	2.81	5.17	4.38	3.09	6.21
	66~75세	337 (3.5)	32 (5.1)		3.63	2.29	5.76	3.82	2.31	6.31
	76세 이상	100 (1.0)	23 (3.6)		8.79	5.14	15.03	9.09	5.12	16.15
	동반질환†	만성 폐쇄성 폐질환	2,798 (29.2)	175 (27.6)	0.4062	0.93	0.78	1.11	-	-
당뇨병		789 (8.2)	98 (15.5)	<.0001	2.00	1.60	2.51	1.21	0.94	1.55
신부전		46 (0.5)	5 (0.8)	0.2839	1.69	0.67	4.25	-	-	-
간질환		376 (3.9)	41 (6.5)	0.0017	1.73	1.25	2.41	1.09	0.77	1.53
후천성면역결핍증후군		3 (0.0)	1 (0.2)	0.1187	5.28	0.55	50.75	-	-	-
암		264 (2.8)	23 (3.6)	0.1949	1.34	0.87	2.07	-	-	-
류마티스 관절염/교원혈관병		162 (1.7)	24 (3.8)	0.0001	2.28	1.47	3.52	1.41	0.90	2.20
알코올 남용		56 (0.6)	8 (1.3)	0.0358	2.16	1.03	4.53	-	-	-
스테로이드 사용		3,668 (38.3)	297 (46.9)	<.0001	1.43	1.22	1.68	1.31	1.11	1.54

*간 기능 이상, 피부이상, 혈소판, 위장장애, 통증, 기타 부작용

† 국민건강보험공단 변수

맺는 말

결핵환자의 가족 접촉자는 결핵환자와 동일 공간에서 같이 생활하는 가족 구성원으로 결핵 발병 위험이 높아 철저한 관리가 필요하다. 2030년 결핵퇴치 목표를 달성하기 위해 국가결핵관리사업의 일환으로 가족접촉자 검진 사업 추진을 통해 조기에 추가 결핵환자를 발견하고 잠복결핵감염으로 진단된 가족 구성원에게는 치료를 제공함으로써 결핵을 예방하고 있다.

본 연구는 결핵 발생을 추적 관찰하는 기간이 짧았던 이전 연구의 제한점을 보완하고 치료 중단 요인에 대한 심층분석을 하고자 실시하였다. 결핵환자 가족접촉자의 역학적 특성과 치료 여부에 따른 결핵 예방 효과를 확인하고, 잠복결핵감염 치료 중단 및 부작용과 관련된 요인을 탐색하고자 하였다. 연구 대상은

2015~2018년 질병관리청 결핵관리 자료의 가족접촉자 검진 대상자이며, 국민건강보험공단 자료와 연계하여 분석하였다.

가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료여부에 따른 결핵발생의 위험도를 분석한 결과, 접촉자 검진 수검자에 비해 미수검자는 결핵 발생 위험이 7.4배 높았으며, 잠복결핵감염 진단을 받은 사람 중 치료를 받지 않은 군은 치료 완료한 군에 비해 7.29배, 치료 중단군은 2.47배 결핵 발생 위험이 높았다.

잠복결핵감염 치료 중단 관련 요인분석 결과, 76세 이상 연령군 및 동반질환으로 당뇨병이 있는 경우 치료중단 위험이 높았다. 잠복결핵감염 부작용 발생위험도를 살펴보면 5세 이하 연령군에 비해 19~35세, 36~65세, 66~75세, 75세 이상의 모든 성인 연령군에서 높았다. 특히 76세 이상 연령군에서는 5세 이하 연령군에 비해 9.09배 높았으며, 잠복결핵감염 치료를

권고하는 연령에 속하는 36~65세에서의 부작용 발생위험보다 66~75세에서의 부작용발생 위험이 낮음을 확인하였다.

결론적으로 가족 내 접촉자 검진 사업을 통해 잠복결핵감염을 진단하고 치료하는 경우 결핵 발생을 예방할 수 있음을 확인할 수 있었다. 잠복결핵감염 치료는 결핵발병 위험을 감소시키는 효과가 확실하기 때문에 잠복결핵감염으로 진단된 접촉자가 치료를 받도록 보다 적극적으로 권고해야 하며, 연령과 기저질환 등 치료부작용 발생 위험도를 고려하여 부작용과 치료 중단 등에 대한 보다 세밀한 관리가 필요하다.

① 이전에 알려진 내용은?

결핵은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 발생하는 호흡기 감염병으로 공기를 통해 타인에게 전파될 수 있으며, 결핵균에 감염될 위험성은 결핵 환자와의 근접성 및 접촉 시간이 길수록 높다. 특히 결핵환자와 같은 공간에서 생활하거나 주기적으로 접촉한 가족 및 동거인은 결핵 발병 위험이 높아 국가 결핵관리사업의 일환으로 매년 가족접촉자 관리를 강화하고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료여부에 따른 결핵 발생의 위험도를 분석한 결과, 접촉자 검진 수검자에 비해 미수검자에서 결핵 발생 위험이 7.4배 높았으며, 잠복결핵감염 진단자 중 치료를 받지 않은 군은 치료 완료군에 비하여 7.29배, 치료 중단군은 2.47배 결핵 발생 위험이 높았다.

잠복결핵감염 치료자(11,913명) 중 5.6%(663명)가 부작용 발생으로 치료를 중단하였으며, 부작용 발생 위험도는 5세 이하 연령군에 비해 19세 이상 성인의 각 연령군에서 높았다. 66~75세 연령군은 36~65세 연령군과 비교하여 부작용 위험도가 증가하지 않았고, 76세 이상 연령군에서 가장 높은 것을 확인할 수 있었다. 이는 잠복결핵감염 치료 권고에 대해 추가적인 연령 확대 등의 근거로 활용할 수 있는 자료로 판단되며 좀 더 장기간 관찰을 통한 자료 분석이 필요할 것이다.

③ 시사점은?

결핵환자와 같은 공간에서 생활하거나 주기적으로 접촉한 가족 및 동거인은 결핵 발병 위험이 높아 우선적으로 가족접촉자 검진 및 잠복결핵감염 치료가 필요하다. 결핵환자 가족접촉자 검진 사업 결과 분석을 통해 검진 및 잠복결핵감염 치료의 효과를 확인한 만큼 가족접촉자 조사를 통해 결핵환자를 조기에 발견·치료하여 결핵 전파를 최소화하고, 잠복결핵감염자를 발견·치료하여 결핵 발병을 예방하는 것은 매우 중요하다. 가족접촉자 검진 사업 분석 결과는 접촉자 관리 강화 추진 등 국가 결핵관리 정책 수립에 유용한 기초 자료로 활용될 것이다.

참고문헌

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2020.
2. Korea Centers for Diseases Control and Prevention, 2019 Annual report on the notified tuberculosis in Korea 2019, KCDC, 2020.
3. Shim TS, Koh WJ, Yim JJ, Lew WJ. Treatment of latent tuberculosis infection in Korea. *Tuberc Respir Dis*. 2008;65:79–90.
4. Greg J. Fox, Nguyen V. Nhung et al. Household–Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med*. 2018;378:221–229.
5. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*. 2010;15:603–622.
6. Haileyesus Getahun, Alberto Matteelli et al. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127–2135.
7. Joint Committee for the Development of Korean Guideline for Tuberculosis; Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis, 3rd ed. Seoul: Medrang Inforang Ltd.; 2017.

※ 이 글은 질병관리청 결핵정책과에서 발주한 일반 연구용역사업 「결핵환자 가족접촉자 조사 자료 분석(2020-182)」을 통해 수행한 최종 연구결과의 주요 내용을 요약·정리하였습니다.

Abstract

Diagnosis, Treatment and Outcomes of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) in the Household Contact Investigation Program

Park Yong-joon, Park jin-a, Kwon Yunhyung, Shim Eunhye

Division of Tuberculosis Prevention and Control, Bureau of Infectious Disease Policy, Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA)

Shim Ji-ae

Division of Infectious Disease Response Chungcheong Regional Center for Disease Control and Prevention, KDCA

Jung Sun-young, Choi Jae Chol

Chung-Ang University hospital

Tuberculosis (TB), a respiratory infectious disease, is known to spread tuberculosis to family members who share in the same space for extended periods of time. In response to the rise in TB cases among family members, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) created the Household Contact Investigation Program. The program is at the core of the KDCA's National Tuberculosis Management Project that aims to detect and treat additional TB patients and latent TB infection(LTBI) through quick contact investigation.

o detect and treatment additional tuberculosis patients and latent tuberculosis infection (LTBI) through a quick contact investigation.

This study aimed to identify the epidemiological characteristics of household contacts of TB patients, evaluate the effectiveness in preventing the spread of TB according to whether TB patients are treated or not, and explore factors related to the adverse effects and elimination of LTBI.

The subjects of the study were examined as household contacts in the KDCA's TB management data from 2015 to 2018, and were analyzed in connection with the data of the National Health Insurance Service (NHIS).

The risk of TB spreading among non-participants in the Household Contact Investigation Program was 7.4 times higher than that of participants in the program. TB patients who did not receive treatment for LTBI, were 7.29 times higher than TB patients who completed treatment and 2.47 times higher than TB patients who stopped treatment. The risk of suspension of treatment for LTBI was higher among TB patients aged 76 or older and among TB patients with diabetes. Furthermore, the risk of experiencing the side effects associated with LTBI treatment, was higher in all adult age groups aged 19-35, 36-65, and 75 or older than among children under the age of five. Side effect risks were 9.09 times higher in the age 75 or older group than among children in the under 5 years of age group. This study found that the risk of side effects of LTBI treatment at 66-75 years of age was lower than the risk at 36-65 years of age, given the recommendations for the treatment of LTBI.

This study concluded that, because the treatment of LTBI reduces the risk of TB, it should be actively recommended to contacts of people diagnosed with LTBI. This study recommended that medical institutions actively manage the side effects among certain age groups and among individuals with an underlying disease.

Keywords: Latent tuberculosis infection (LTBI), Household contacts investigation, Treatment of LTBI

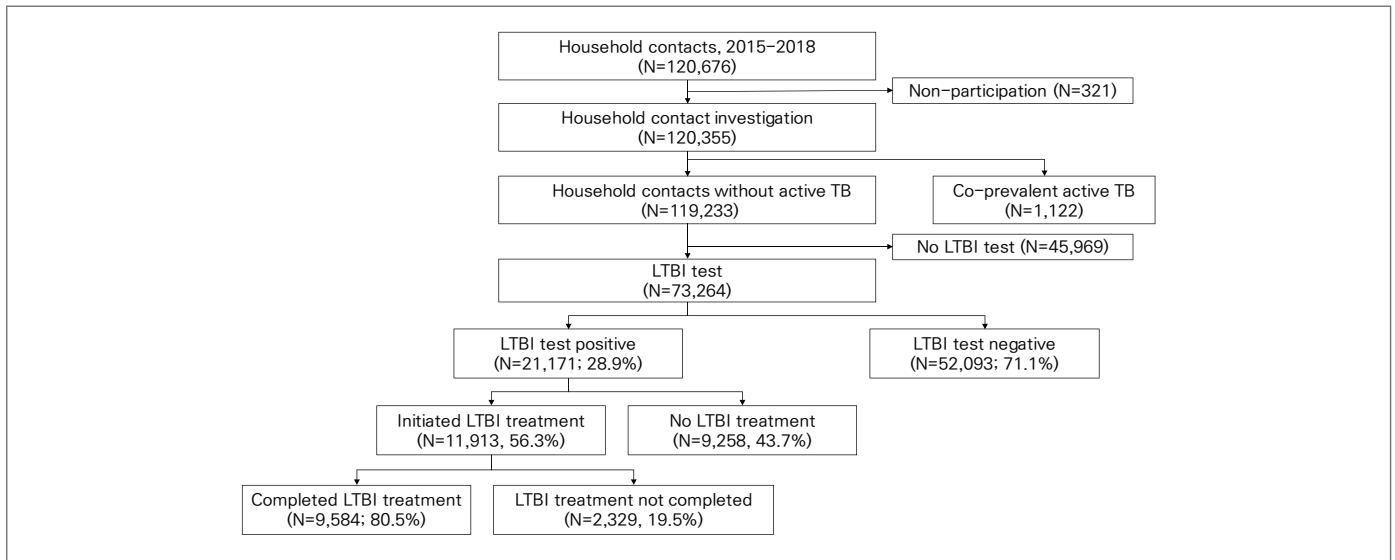


Figure 1. Flowchart of the study population according to contact investigations, Latent tuberculosis infection (LTBI) tests, and LTBI treatment

Table 1. The incidence of active tuberculosis by category of close contacts

	Subjects for TB screening						Not performed LTBI screening (n=45,969) No. (%)
	Not performed contact investigation (n=321) No. (%)	Performed LTBI screening					
		Positive for LTBI screening			Negative for LTBI screening		
		Performed treatment		Not treated (n=9,258) No. (%)	1 step screening (n=42,640) No. (%)	2 step screening (n=9,453) No. (%)	
Completed (n=9,584) No. (%)	Stopped treatment (n=2,329) No. (%)						
Total	16 (4.98)	23 (0.24)	16 (0.69)	151 (1.63)	166 (0.39)	11 (0.12)	572 (1.24)
≤ 1 year	15 (4.67)	5 (0.05)	2 (0.09)	82 (0.89)	79 (0.19)	6 (0.06)	199 (0.43)
1-2 years	1 (0.31)	6 (0.06)	8 (0.34)	47 (0.51)	50 (0.12)	1 (0.01)	144 (0.31)
2-3 years	0 (0.00)	4 (0.04)	2 (0.09)	16 (0.17)	19 (0.04)	2 (0.02)	144 (0.31)
> 3years	0 (0.00)	8 (0.08)	4 (0.17)	6 (0.06)	18 (0.04)	2 (0.02)	85 (0.18)

Table 2. Baseline characteristics of close contacts and index patients

Characteristics		Close contacts	Index patients
		No. (%)	No. (%)
Total		120,676 (100.0)	58,164 (100.0)
Sex	Male	50,123 (41.5)	35,364 (60.8)
	Female	70,553 (58.5)	22,800 (39.2)
Age	≤ 5 years old	7,664 (6.4)	30 (0.1)
	6 – 18 years old	16,515 (13.7)	1,616 (2.8)
	19 – 35 years old	21,874 (18.1)	8,954 (15.4)
	36 – 65 years old	55,749 (46.2)	23,956 (41.2)
	66 – 75 years old	11,049 (9.2)	9,953 (17.1)
	76 ≤ years old	7,825 (6.5)	13,655 (23.5)
	Mean ± SD	41.98 ± 22.46	57.27 ± 20.28

Table 3. Baseline characteristics of close contacts

Characteristics	No. (%)
Relationship	
Spouse	35,218 (29.2)
Brothers and Sisters (siblings)	6,297 (5.2)
Parents and Children	56,668 (47.0)
Grandparents and Grandchildren	10,516 (8.7)
Others (other relatives)	11,977 (9.9)
Years of contact investigation	
Not done	322 (0.3)
2015	31,914 (26.4)
2016	34,754 (28.8)
2017	28,336 (23.5)
2018	25,350 (21.0)
Comorbidity*	
Chronic lung disease	31,187 (25.8)
Diabetes	12,952 (10.7)
Renal failure	847 (0.7)
Liver disease	5,890 (4.9)
AIDS	24 (0.0)
Cancer	4,249 (3.5)
Rheumatic disease	3,260 (2.7)
Alcohol intoxication	1,063 (0.9)
Use of steroid	49,746 (41.2)

*Comorbidity: variables form National Health Insurance Service

Table 4. Baseline characteristics of index patients

	Characteristics	No. (%)
Number of contacts	Mean	2.07
	Standard deviation	1.47
	Minimum	1
	Median	1
	Maximum	100
	First quartile	1
	Third quartile	3
Evidence of symptoms	Yes	41,010 (70.5)
	No	17,154 (29.5)
Symptoms	Sough	29,126 (50.1)
	Sputum	19,950 (34.3)
	Hemoptysis	2,604 (4.5)
	Weight loss	5,320 (9.1)
Cavity on chest PA	Absent	42,845 (73.7)
	Present	13,201 (22.7)
	Missing	2,118 (3.6)
Acid fast bacilli smear result	Positive	22,887 (39.3)
	Negative	33,477 (57.6)
	Others (Undetermined, Not-done, Missing)	1,800 (3.1)

Table 5. Risk factors for the development of tuberculosis

Characteristics	Incidence of TB cases (No.)	Person-year	Incidence per 1000 person-year	Hazard Ratio I			Hazard Ratio II (adjusted)				
				HR	95% CI		aHR	95% CI			
Contacts	Status of LTBI	Not performed LTBI screening	572	164,339.53	3.48	1.00		1.00			
		Not performed contact investigation	16	1,208.68	13.24	3.89	2.37	6.41	5.94	3.59	9.83
		No LTBI by 1-step	166	116,112.29	1.43	0.39	0.33	0.46	0.42	0.33	0.52
		No LTBI by 2-step	11	27,584.54	0.40	0.11	0.06	0.20	0.16	0.08	0.29
		LTBI with treatment discontinuation	16	6,678.06	2.40	0.66	0.40	1.08	0.57	0.34	0.96
		LTBI with treatment complete	23	26,537.56	0.87	0.24	0.16	0.36	0.25	0.16	0.39
		LTBI without treatment	151	23,327.45	6.47	1.72	1.44	2.07	1.58	1.30	1.93
	Sex	Male	407	151,295.65	2.69	1.00			-	-	-
		Female	548	214,492.45	2.55	0.95	0.84	1.08	-	-	-
	Age	Under 5	1	24,201.36	0.04	1.00			1.00		
		6-18	80	51,868.83	1.54	37.26	5.20	267.19	24.68	3.44	176.81
		19-35	177	67,067.33	2.64	63.56	8.92	452.77	29.02	4.06	207.18
		36-65	384	168,207.33	2.28	54.84	7.72	389.55	14.96	2.09	106.94
		66-75	144	33,050.80	4.36	104.64	14.67	746.38	24.57	3.41	176.91
Over 76		169	21,392.46	7.90	187.96	26.38	1,339.38	42.67	5.93	307.11	
Relationship to index patients		1st degree*	878	298,094.68	2.95	1.00			1.00		
	2nd degree†	77	67,693.43	1.14	0.39	0.31	0.49	0.48	0.38	0.61	
Comorbidities	Chronic lung disease	257	93,209.28	2.76	1.08	0.93	1.24	-	-	-	
	Diabetes	163	37,399.45	4.36	1.80	1.52	2.13	1.15	0.96	1.38	
	Renal failure	17	2,229.59	7.62	2.91	1.80	4.70	1.77	1.09	2.89	
	Liver disease	53	17,061.02	3.11	1.19	0.91	1.57	-	-	-	
	AIDS	0	71.06	0	0	0	3.02E+104	-	-	-	
	Cancer	43	11,828.33	3.64	1.40	1.03	1.90	1.09	0.80	1.48	
	Rheumatic disease	32	9,806.36	3.26	1.26	0.89	1.79E+00	-	-	-	
	Use of steroids	15	3,145.55	4.77	1.84	1.10	3.06	1.58	0.95	2.63	
Index	Cavity	Absence	406	153,859.13	2.64	1.03	0.90	1.17	-	-	-
		Presence	547	267,824.49	2.04	1.00			1.00		
	Sputum culture	Negative	386	85,194.74	4.53	2.23	1.95	2.54	1.69	1.48	1.94
		Positive	107	98,735.09	1.08	1.00			1.00		
	TB-PCR	Negative	809	245,640.55	3.29	3.03	2.48	3.71	1.74	1.40	2.16
		Positive	118	107,655.41	1.10	1.00			1.00		
	AFB smear	Negative	545	163,612.25	3.33	3.05	2.50	3.72	1.42	1.14	1.76
		Positive	257	203,820.39	1.26	1.00			1.00		
	Symptoms	No	676	150,454.44	4.49	3.58	3.10	4.14	2.35	2.00	2.77
		Yes	817	103,754.80	7.87	1.00			1.00		

*1st degree: Spouse / Brothers and Sisters (siblings) / Parents and Children

†2nd degree: Grandparents and Grandchildren / Others (other relatives)

Table 6. The risk of tuberculosis according to screening and treatment of latent tuberculosis infection in household contacts

Characteristics		No.	person-year	Incidence per 1000 PY	Hazard Ratio I	Hazard Ratio II (adjusted)		
Screening	Performed	939	364,579.43	2.58	1.00	1.00		
	Not performed	16	1,208.68	13.24	5.38 (3.28–8.83)	7.40 (4.49–12.19)		
Result of LTBI screening	Negative	177	143,696.83	1.23	1.00	1.00		
	Positive	190	56,543.07	3.36	2.71 (2.21–3.33)	2.28 (1.85–2.82)		
Treatment of LTBI	case 1	treated	39	33,215.62	1.17	1.00	1.00	
		Not treated	151	23,327.45	6.47	5.42 (3.81–7.71)	5.46 (3.76–7.92)	
	case 2	Treatment complete	23	26,537.56	0.87	1.00	1.00	
		Stopped treatment	16	6,678.06	2.40	2.78 (1.47–5.25)	2.47 (1.30–4.68)	
		Not treated		151	23,327.45	6.47	7.34 (4.73–11.38)	7.29 (4.61–11.51)

Variables: sex, age, comorbidities (case 1: renal failure, alcohol intoxication, case 2: renal failure, diabetes), presence of cavity, culture result, smear result, presence of symptoms and tuberculosis–polymerase chain reaction result.

Table 7. Completion and discontinuation of LTBI treatment for each type of drug treatment

Characteristics		Treatment of LTBI	3HR	4R	6–9H	
Treatment	Total	11,913	6,330	1,038	4,545	
	completed Treatment	9,584 (80.4)	5,121 (80.9)	850 (81.9)	3,613 (79.5)	
	Stopped treatment	2,329 (19.6)	1,209 (19.1)	188 (18.1)	932 (20.5)	
Reasons for discontinuation	Side effects	Total	633 (57.3)	407 (61.0)	57 (54.3)	169 (50.8)
		Hepatotoxicity	230 (20.8)	151 (22.6)	20 (19.0)	59 (17.7)
		Skin reactions	233 (21.1)	132 (19.8)	18 (17.1)	83 (24.9)
		Platelet abnormality	38 (3.4)	22 (3.3)	1 (1.0)	15 (4.5)
		Gastroenteric trouble	50 (4.5)	41 (6.1)	4 (3.8)	5 (1.5)
		Pain	39 (3.5)	29 (4.3)	8 (7.6)	2 (0.6)
		Others	43 (3.9)	32 (4.8)	6 (5.7)	5 (1.5)
		Resistance	45 (4.1)	19 (2.8)	6 (5.7)	20 (6.0)
	Others*	427 (38.6)	241 (36.1)	42 (40.0)	144 (43.2)	

*Noncooperation, Unidentified, Interruption of one's self

No reason for discontinuation of LTBI treatment 1,224 people(3HR 542 people, 4R 83 people, 6–9H 599 people)

Table 8. Analysis of the discontinuation factor for LTBI treatment

Characteristics		LTBI with treatment completion No. (%)	LTBI with treatment discontinuation No. (%)	p-value	Hazard Ratio I			Hazard Ratio II (adjusted)		
					HR	95% CI		aHR	95% CI	
Sex	Total	9,584 (100.0)	2,329 (100.0)							
	Male	4,298 (44.8)	1,034 (44.4)	0.696	1.00			-	-	-
	Female	5,286 (55.2)	1,295 (55.6)	1.02	0.93	1.12	-	-	-	-
Age	Mean±SD	30.82±23.26	35.36±22.34							
	≤ 5 years old	1,835 (19.1)	284 (12.2)	<.0001	1.00			1.00		
	6 – 18 years old	2,254 (23.5)	437 (18.8)		1.25	1.07	1.47	1.35	1.15	1.60
	19 – 35 years old	1,247 (13.0)	436 (18.7)		2.26	1.91	2.67	3.04	2.52	3.66
	36 – 65 years old	3,811 (39.8)	1,014 (43.5)		1.72	1.49	1.98	2.45	2.06	2.91
	66 – 75 years old	337 (3.5)	99 (4.3)		1.90	1.47	2.45	2.51	1.89	3.32
	76 ≤ years old	100 (1.0)	59 (2.5)		3.81	2.70	5.38	4.90	3.40	7.07
Comorbidity*	Chronic lung disease	2,798 (29.2)	596 (25.6)	0.0005	0.83	0.75	0.93	0.90	0.81	1.00
	Diabetes	789 (8.2)	280 (12.0)	<.0001	1.52	1.32	1.76	1.26	1.07	1.47
	Renal failure	46 (0.5)	7 (0.3)	0.2433	0.63	0.28	1.39	-	-	-
	Liver disease	376 (3.9)	104 (4.5)	0.2326	1.15	0.92	1.43	-	-	-
	AIDS	3 (0.0)	1 (0.0)	0.7834	1.37	0.14	13.20	-	-	-
	Cancer	264 (2.8)	62 (2.7)	0.8061	0.97	0.73	1.28	-	-	-
	Rheumatic disease	162 (1.7)	55 (2.4)	0.0298	1.41	1.03	1.92	1.19	0.87	1.63
	Alcohol intoxication	56 (0.6)	16 (0.7)	0.5663	1.18	0.67	2.06	-	-	-
	Use of steroids	3,668 (38.3)	865 (37.1)	0.313	0.95	0.87	1.05	-	-	-
Therapy	6-9H	3,613 (37.7)	932 (40.0)	0.1756	1.00			-	-	-
	3HR	5,121 (53.4)	1,209 (51.9)		0.92	0.83	1.01	0.56	0.50	0.63
	4R	850 (8.9)	188 (8.1)		0.86	0.72	1.02	0.50	0.41	0.60

*Comorbidity: variables from the National Health Insurance Service

Table 9. Analysis of adverse drug reactions to LTBI treatment

Characteristics	Treatment of LTBI		P-value	Hazard Ratio I		Hazard Ratio II (adjusted)				
	No side effects No. (%)	Side effects* No. (%)		HR	95% CI	aHR	95% CI			
Sex	Total	9,584 (100.0)	633 (100.0)							
	Male	4,298 (44.8)	225 (35.5)	<.0001	1.00			1.00		
	Female	5,286 (55.2)	408 (64.5)		1.47	1.25	1.74	1.27	1.07	1.51
Age	Mean±SD	30.82±23.26	43.49±20.45							
	≤ 5 years old	1,835 (19.1)	48 (7.6)	<.0001	1.00			1.00		
	6–18 years old	2,254 (23.5)	50 (7.9)		0.85	0.57	1.27	0.91	0.61	1.37
	19–35 years old	1,247 (13.0)	100 (15.8)		3.07	2.16	4.36	3.56	2.44	5.21
	36–65 years old	3,811 (39.8)	380 (60.0)		3.81	2.81	5.17	4.38	3.09	6.21
	66–75 years old	337 (3.5)	32 (5.1)		3.63	2.29	5.76	3.82	2.31	6.31
	76 ≤ years old	100 (1.0)	23 (3.6)		8.79	5.14	15.03	9.09	5.12	16.15
Comorbidity †	Chronic lung disease	2,798 (29.2)	175 (27.6)		0.4062	0.93	0.78	1.11	–	–
	Diabetes	789 (8.2)	98 (15.5)	<.0001	2.00	1.60	2.51	1.21	0.94	1.55
	Renal failure	46 (0.5)	5 (0.8)	0.2839	1.69	0.67	4.25	–	–	–
	Liver disease	376 (3.9)	41 (6.5)	0.0017	1.73	1.25	2.41	1.09	0.77	1.53
	AIDS	3 (0.0)	1 (0.2)	0.1187	5.28	0.55	50.75	–	–	–
	Cancer	264 (2.8)	23 (3.6)	0.1949	1.34	0.87	2.07	–	–	–
	Rheumatic disease	162 (1.7)	24 (3.8)	0.0001	2.28	1.47	3.52	1.41	0.90	2.20
	Alcohol intoxication	56 (0.6)	8 (1.3)	0.0358	2.16	1.03	4.53	–	–	–
	Use of steroids	3,668 (38.3)	297 (46.9)	<.0001	1.43	1.22	1.68	1.31	1.11	1.54

*Hepatotoxicity, Skin reactions, Platelet abnormality, Gastroenteric trouble, Pain, Others

† Comorbidity: variables from the National Health Insurance Service