



# 국가 잠복결핵감염 검진 수검자에서의 결핵 발병 위험도 및 잠복결핵 치료 효과

김형우<sup>1</sup>, 민진수<sup>2</sup>, 김주상<sup>1\*</sup>, 박영준<sup>3</sup>, 김유진<sup>3</sup>, 김가희<sup>3</sup>, 박규리<sup>3</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 인천성모병원 호흡기내과, <sup>2</sup>가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과, <sup>3</sup>질병관리청 감염병정책국 결핵정책과

## 초 록

우리나라에서는 국가 잠복결핵감염 검진사업으로 집단시설(어린이집, 유치원, 학교, 사회복지시설, 산후조리원) 종사자 및 고등학교 1학년생, 병역판정검사자를 대상으로 잠복결핵 검진을 시행한 바 있다. 본 연구에서는 이들에게서 결핵 발생률을 분석하여 잠복결핵감염의 자연사와 치료 효과에 대하여 규명하고자 한다. 2017년부터 2020년까지 interferon-gamma release assay (IGRA)를 시행한 수검자가 연구에 포함되었으며 이들을 건강보험공단 데이터베이스 및 국가 결핵 신고 데이터베이스와 연계하여 2021년 4월까지의 결핵 발생률을 조사하였다. IGRA 음성자와 IGRA 양성자 중 잠복결핵 치료 미시행자를 대상으로 Cox 비례 위험 모형을 통하여 결핵 발생률에 영향을 미치는 변수를 조사하였다. 또한 IGRA 양성자 중 잠복결핵 치료 미시행자와 치료 완료자를 대상으로 연령 및 인터페론 수치에 따른 numbers needed to treat (NNT)를 계산하였고 이를 동일 기간 내 등록된 접촉자와 비교하였다. 2017년부터 2020년까지 총 112만 948명의 국가 검진사업 수검자가 본 연구에 포함되었으며, 이 중 798건의 결핵 발생이 확인되었다. IGRA 음성군에서의 결핵 발생률은 10만 인년당 9.8건, IGRA 양성/미치료군에서는 10만 인년당 121.4건, IGRA 양성/치료 완료군에서는 10만 인년당 23.6건이었다. IGRA 양성/미치료군 대비 IGRA 양성/치료 완료군에서의 발생률 비는 0.19 (0.14-0.27)였다. 잠복결핵감염의 자연사에 대한 분석에서는 연령과 성별, 결핵 접촉력 및 결핵 고위험 질환의 효과를 보정하였을 때, IGRA 결과로 제시되는 인터페론 수치가 높을수록 결핵 발병의 위험도가 높았다. 이러한 경향은 젊은 연령층에서 두드러졌으며 고령에서는 확인되지 않았다. 잠복결핵감염 치료 효과를 보기 위한 NNT 분석에서는 국가 검진사업 수검자와 접촉자에서 모두 젊은 연령 및 높은 인터페론 수치를 보이는 IGRA 양성자에서 NNT가 낮은 경향을 보였다. 전반적으로 접촉자에 비하여 국가 검진사업 수검자에서 높은 NNT를 보였으나, 인터페론 수치가 높은 35세 미만에서는 접촉자에 비견할 만한 NNT를 확인할 수 있었다. 연령과 인터페론 수치에 따라 결핵 발병 위험도를 층화하는 전략을 통하여 국가적 차원에서 보다 효율적인 잠복결핵 검진 및 치료를 수행할 수 있을 것으로 기대되며, 이러한 전략에 대한 후속 연구가 필요하겠다.

**주요 검색어:** 잠복결핵감염; 치료 효과; 인터페론 감마 분비 검사; 집단시설

Received April 18, 2024 Revised May 31, 2024 Accepted June 3, 2024

\*Corresponding author: 김주상, Tel: +82-32-280-5866, E-mail: kimjusang@catholic.ac.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



KDCA

Korea Disease Control and Prevention Agency

### 핵심요약

#### ① 이전에 알려진 내용은?

접촉자에서는 잠복결핵감염 확인 시 활동성 결핵 발생 위험의 증가와 잠복결핵 치료의 예방 효과가 여러 선행 연구에서 증명되었으나, 2017년부터 우리나라에서 국가 잠복결핵감염 검진사업으로 시행해 온 수검자에서는 이에 대한 연구 결과가 없었다.

#### ② 새로이 알게 된 내용은?

국가 잠복결핵감염 검진사업 수검자에서도 잠복결핵 치료 시 약 81%의 결핵 예방 효과를 보였다. 젊은 연령층에서 인터페론 수치가 높을수록 높은 결핵 발생 위험도를 보였다. 이러한 군에서 낮은 numbers needed to treat (NNT)를 보여 잠복결핵 치료 효과가 우수한 것으로 밝혀졌으며 일부 군에서는 접촉자에 비견할 만한 NNT를 보였다.

#### ③ 시사점은?

연령과 인터페론 수치에 따라 결핵 발생 위험도를 층화하는 전략을 통하여 국가적 차원에서 보다 효율적인 잠복결핵 검진 및 치료를 수행할 수 있을 것으로 기대된다.

## 서 론

전 세계 인구의 약 4분의 1 정도가 잠복결핵감염 상태로 추정되고 있다[1]. 결핵 퇴치를 위해서는 잠복결핵감염에 대한 검진 및 치료가 매우 중요한데, 세계보건기구에서는 활동성 결핵 발생률이 인구 집단 10만 명당 100건 이하인 중-고소득 국가를 대상으로 잠복결핵 검진을 적극적으로 시행할 것을 권장한 바 있다[2]. 현재 우리나라에서는 다른 국외 진료 지침에서 권고된 바와 같이 전염성 결핵 환자의 접촉자, 의학 적 고위험군 및 의료기관 종사자에 대하여 잠복결핵 검진을 활발히 시행하고 있으며 이와는 별도로 「결핵 안심국가 실행 계획(2016.3.24.)」에 따라 2017-2019년 ‘국가 잠복결핵감염 검진사업’으로 집단시설(어린이집, 유치원, 학교, 사회복지 시설, 산후조리원) 종사자 및 고등학교 1학년생, 병역판정검 사자를 대상으로 잠복결핵 검진을 시행한 바 있다. 세계보건

기구에서 권고하는 잠복결핵 검진 대상만으로는 국가 결핵 발 생률 감소에 미치는 영향이 제한적인 가운데[3], 새로운 결핵 발병의 고위험군을 찾아 잠복결핵 검진을 확대하자는 주장도 나오고 있다[4]. 잠복결핵 검진 대상자 선정을 위해서는 잠복 결핵으로 진단되어 이를 치료했을 시 확실한 예방 효과가 증 명되어야 하는데, 아직까지 주로 전염성 결핵 환자의 접촉자 나 의학 적 고위험군에서만 결핵 예방 효과가 증명되었을 뿐 집단시설 종사자 등에서의 잠복결핵 치료 효과는 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 “국가 잠복결핵감염 검진사업”으로 검진 을 시행한 집단시설 종사자, 의료기관 종사자, 고등학교 1학 년생 및 학교 밖 청소년(이하 “국가 검진사업 수검자”)에서의 활동성 결핵 발생률을 분석하고 전염성 결핵 환자의 접촉자 (이하 “접촉자”)와 비교하여 잠복결핵 치료의 효과를 살펴보 고자 한다.

## 방 법

### 1. 연구대상

본 연구는 가족 접촉자 및 집단시설 접촉자와 2016년 개 정된 결핵예방법에 의거하여 잠복결핵 검진을 시행하고 있는 의료기관 종사자, 집단시설 종사자(산후조리원, 어린이집, 유 치원, 학교, 아동복지시설), 2017년 국가 검진사업 수검자로 검진을 시행한 고등학교 1학년생 및 학교 밖 청소년 등, 2017 년부터 2020년까지 병역판정검사에서 실시한 interferon-gamma release assay (IGRA) 검사 결과가 양성인 자를 대상으 로 하였다. 국가 검진사업 수검자에는 교정시설 재소자도 포 함되어 있었으나, 건강보험공단 데이터베이스로 잠복결핵 치 료 기록을 확인하기 어려워 제외되었다. 접촉자를 제외한 나 머지 집단은 모두 ‘집단 생활’이라는 위험인자로 인하여 잠복 결핵 검진을 시행하였는데 이들은 ‘국가 검진사업 수검자’로 묶어 분석을 시행하였고 접촉자와 활동성 결핵 발생률 및 잠 복결핵 치료 효과를 비교하였다. 제외 대상은 과거 활동성 결

핵 병력, 잠복결핵 검진으로 tuberculin skin test (TST)만 시행한 경우, IGRA 시행 30일 이내에 활동성 결핵이 진단된 경우 (prevalent tuberculosis case)였다. 본 연구에서는 2017-2020년에 등록된 국가 검진사업 수검자에서의 전반적인 활동성 결핵 발생 현황을 제시하였고 잠복결핵감염의 자연사를 확인하기 위하여, 가장 오랜 기간 동안 추적 관찰이 완료된 2017년 국가 검진사업 수검자를 대상으로 활동성 결핵 발생률을 분석하였으며, 잠복결핵감염 치료 효과를 확인하기 위한 numbers needed to treat (NNT)를 계산하기 위하여 2년 추적 관찰을 완료한 2017년 및 2018년 등록된 국가 검진사업 수검자와 접촉자를 대상으로 비교 분석하였다.

## 2. 자료 수집 방법

본 후향적 코호트 연구는 국가 잠복결핵감염 검진사업 데이터베이스와 가족 접촉자 검진 데이터베이스, 집단시설 접촉자 데이터베이스를 근간으로 하며, 잠복결핵 치료 여부 및 활동성 결핵 발생 여부에 대한 확인은 국민건강보험공단 데이터베이스 및 국가 결핵 신고 데이터베이스와의 연계를 통해 이루어졌다. 구체적인 연구 디자인 및 각 데이터베이스에서 활용한 정보는 본 연구의 프로토콜 논문에 기술되어 있다[5].

## 3. 연구 분석

대상자는 IGRA 검사 시행일부터 추적 관찰을 시행하여 활동성 결핵으로 신고된 날짜 혹은 대상자가 사망한 경우 사망일까지 추적 관찰을 시행하였으며, 위에 해당하지 않는 경우는 2021년 4월 30일까지 추적하였다. 각 설명 변수가 활동성 결핵 발생에 미치는 영향을 분석하기 위해 다변수 Cox 비례 위험 모형을 사용하였는데, 단변수 Cox 비례 위험 분석을 먼저 시행하여 모형의 적합성에 대한 우도비 검정 결과 p값 0.05 미만으로 유의하게 나온 변수를 선택하여 다변수 분석을 시행하였다.

각 설명 변수 중 연령은 20세 미만, 20-34세, 35-49세,

50-64세, 65세 이상으로 5개의 집단으로 분류하였다. 잠복결핵 치료는 예정된 치료 기간의 1.3배의 기간 동안 예정된 용량의 80% 이상을 넘는 경우를 치료 완료로 처리하였고, 약제를 시작하였으나 위의 기준에 부합하지 않는 경우는 치료 중단으로 처리하였다. 치료 중단의 경우 중에서 치료 도중 활동성 결핵이 발생하여 중단한 경우는 별도로 분류하였다. 치료를 시작한 대상자의 경우 현재 널리 사용되고 있는 3가지 잠복결핵 치료 처방(리팜핀 4개월, 이소니아지드 9개월, 이소니아지드/리팜핀 3개월) 별로 분류하여 복용 완료 여부와 상관없이 시작한 잠복결핵 치료 처방 종류에 따라 활동성 결핵 예방 효과를 분석하였고, 추가로 이중에서 치료를 완료한 경우만을 따로 분류하여 잠복결핵 치료 처방을 완료했을 때의 결핵 예방 효과를 분석하였다.

본 연구에서는 잠복결핵감염의 자연사를 규명하기 위하여 IGRA 음성자와 IGRA 양성/미치료자에서의 활동성 결핵 발생률을 비교하였고, 잠복결핵감염의 치료 효과를 분석하기 위하여 IGRA 양성/미치료자와 IGRA 양성/치료 완료자, IGRA 양성/치료 중단자의 활동성 결핵 발생률을 비교하였다. IGRA 검사 시 제시되는 interferon level을 결핵 발생률 및 치료 효과를 예측하는 중요한 설명 변수로 설정하였는데, interferon level이 10 IU/ml 이상인 양성자를 한 군으로 놓고, 0.35 IU/ml부터 10 IU/ml 사이의 결과값을 보인 대상자들을 균등한 숫자로 4개의 군(interferon level이 가장 낮은 제1 쿼터부터 가장 높은 제4 쿼터까지)으로 나누어 총 5개군에서의 결핵 발생률 및 치료 효과를 분석하였다.

## 결 과

2017년부터 2020년까지 총 119만 1,483명이 국가 잠복결핵감염 검진사업으로 잠복결핵 검진을 시행하였다. 제외 기준에 따라 총 112만 948명의 국가 검진사업 수검자가 본 연구에 포함되었다(그림 1). 병역판정 대상자의 경우 IGRA 검

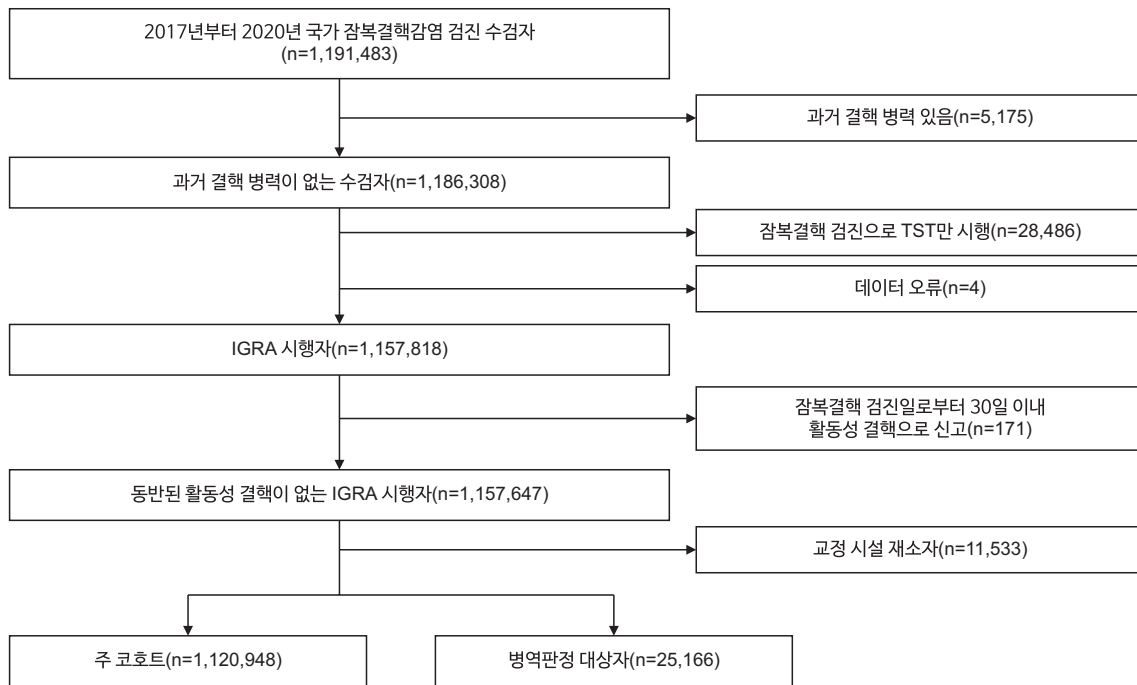


그림 1. 국가 잠복결핵감염 검진 수검자에서의 등록 현황

TST=tuberculin skin test; IGRA=interferon-gamma release assay.

표 1. 국가 검진사업 수검자에서의 잠복결핵감염 상태에 따른 활동성 결핵 발생률(병역판정 대상자는 제외)

잠복결핵감염 상태	대상자 수	추적 관찰 기간 (인년)	활동성 결핵 발생 건수	결핵 발생률 (10만 인년당)	발생률 비 (95% 신뢰구간)	발생률 비 (95% 신뢰구간)
IGRA 음성	961,206	3,208,034.8	314	9.8	Reference	-
IGRA 양성/미치료	95,630	328,648.7	399	121.4	12.40 (10.67-14.43)	Reference
IGRA 양성/치료 완료	51,846	173,714.9	41	23.6	-	0.19 (0.14-0.27)
IGRA 양성/치료 중단	9,404	30,914.6	11	35.6	-	0.29 (0.15-0.53)
IGRA 양성/치료 중	1,980	4,980.1	0	0.0	-	-
IGRA 판정불가	850	2,312.1	1	43.3	4.42 (0.11-24.80)	-
IGRA 양성/치료 중 결핵 발병	32	19.7	32	-	-	-
합계	1,120,948	3,748,624.9	798	21.3	-	-

IGRA=interferon-gamma release assay.

사 결과가 양성인 25,166명만 본 코호트에 포함되어 있고 IGRA 음성인 대상자의 정보를 확인할 수 없어 별도로 분석하였다. 국가 검진사업 수검자에서 잠복결핵 검진 시행 30일 이후부터 2021년 4월까지 총 798건의 활동성 결핵 발생이 확인되었는데 IGRA 음성군에서의 결핵 발생률은 10만 인년당 9.8건, IGRA 양성/미치료군에서는 10만 인년당 121.4건, IGRA 양성/치료 완료군에서는 10만 인년당 23.6건이었

다(표 1). IGRA 음성군 대비 IGRA 양성/미치료군에서의 결핵 발생률 비(incidence rate ratio, IRR)는 12.40 (95% CI: 10.67-14.43)이었고, IGRA 양성/미치료군 대비 IGRA 양성/치료 완료군에서의 IRR은 0.19 (95% CI: 0.14-0.27)로, 잠복결핵 치료를 완료한 경우 결핵 발생 위험도가 81% 감소한 효과를 보였다. IGRA 양성인 대상자들만 연구에 포함된 병역판정 대상자에서는 연구 기간 동안 총 167건의 활동성

결핵 발생이 확인되었는데 IGRA 양성/미치료군에서 결핵 발생률은 10만 인년당 363.3건, IGRA 양성/치료 완료군에서는 10만 인년당 57.7건이었다(보충 표 1; available online). IGRA 양성/미치료군 대비 IGRA 양성/치료 완료군에서의 IRR은 0.16 (95% CI: 0.09-0.27)으로 잠복결핵 치료를 완료한 경우 약 84%의 예방효과를 확인하였다.

잠복결핵감염의 자연사를 확인하기 위하여 2017년에 잠복결핵 검진을 시행한 국가 검진사업 수검자 중 IGRA 음성을 보인 72만 4,480명과 IGRA 양성/미치료자 8만 5,814명에서의 활동성 결핵 발생률을 구하였다(보충 표 2; available online). IGRA 결과를 고려하지 않았을 때, 65세 이상에서 결핵 발생률이 높았으며(134.9건/10만 명), 잠복결핵 검진일로부터 2년 이내 혹은 검진일 이후에 결핵 환자와 접촉력이 있고 접촉자 조사에서 잠복결핵감염으로 확인된 경우 결핵 발생률이 높았다(각각 1,219.5건/10만 명 및 1,730.1건/10만 명). IGRA 결과로 제시되는 인터페론 수치에 따라 0.35-0.67 IU/ml 구간을 제1 쿼터(Q1), 0.67-1.41 IU/ml 구간을 제2 쿼터(Q2), 1.41-3.33 IU/ml 구간을 제3 쿼터(Q3), 3.33-10 IU/ml 구간을 제4 쿼터(Q4)로 분류하였고, 인터페론 수치가 10 IU/ml보다 높은 경우 별도로 분류하여 IGRA 양성자를 총 5군으로 나누어 활동성 결핵 발생률을 살펴보았는데, 인터페론 수치가 올라갈수록 활동성 결핵 발생률이 높았다. 이를 다변수 Cox 비례 위험 모형으로 확인해보면, 연령과 성별, 결핵 접촉력 및 결핵 발생률을 높이는 고위험 질환의 효과를 보정하였을 때 IGRA 음성군 대비 Q1군에서는 위험비(hazard ratio)가 6.56 (95% CI: 4.29-10.03), Q2군에서는 13.38 (95% CI: 9.56-18.73), Q3군에서는 18.15 (95% CI: 13.19-24.99), Q4군에서는 31.81 (95% CI: 24.01-42.16), 인터페론 수치가 10 IU/ml 이상인 군에서는 43.51 (95% CI: 32.21-58.79)로 인터페론 수치가 증가할수록 결핵 발생 위험도가 증가하는 양상을 보였다(표 2). 이를 연령별로 층화(stratification)하여 분석하면, 20세 미만 및 20-34세군에서는

인터페론 수치의 증가에 따른 저명한 결핵 발병 위험도 증가 추세를 확인할 수 있었다(보충 표 3; available online). 이러한 추세는 35-49세 및 50-64세군에서 다소 둔화되었으며, 65세 이상 군에서는 유의한 추세를 확인할 수 없었다.

잠복결핵 치료를 통한 결핵 발생 위험도 감소 효과를 확인하기 위하여 2017년 및 2018년도에 잠복결핵 검진을 시행한 국가 검진사업 수검자 중 IGRA 양성/미치료자 9만 7,688명과 IGRA 양성/치료 완료자 5만 2,764명에서 2년 누적 결핵 발생률을 연령별로 층화하여 분석하였고 NNT를 계산하였다(표 3). 한편 국가 검진사업 수검자에서 잠복결핵감염의 치료 효과를 접촉자와 비교하기 위하여 동일 기간 내에 접촉자 검진을 시행한 IGRA 양성/미치료자 1만 6,384명과 IGRA 양성/치료 완료자 1만 556명에서 같은 방식으로 NNT를 계산하였다(보충 표 4; available online). NNT는 몇 명의 잠복결핵감염자를 예방치료해야 1명의 결핵발생을 예방할 수 있는가를 계산한 것으로 표3 및 보충 표 4에서 산출된 NNT를 올림하여 인원을 서술하였다. 국가 검진사업 수검자와 접촉자에서 모두 젊은 연령 및 높은 인터페론 수치를 보이는 IGRA 양성자에서 NNT가 낮은 경향을 보였다. 35세 미만의 접촉자에서는 NNT가 낮아 인터페론 수치에 따라 13에서 51까지 계산되었으며 35세 이상 65세 미만 접촉자에서는 인터페론 수치에 따라 122에서 185까지 NNT가 확인되었다. 35세 미만의 국가 검진사업 수검자에서는 Q1군을 제외하고는 NNT가 40에서 159 정도로 접촉자에 비견될 만한 NNT를 보였다. 35세 이상 65세 미만 국가 검진사업 수검자에서는 Q1군부터 Q3군까지는 NNT가 735에서 1682 정도로 높았으며, Q4군 및 인터페론 수치 10 IU/ml 이상인 군에서는 각각 285, 277의 NNT를 확인할 수 있었다. 65세 이상의 고령에서는 접촉자와 국가 검진사업 수검자에서 모두 인터페론 수치가 높을수록 NNT가 감소하는 경향을 확인할 수 없었으며, 모든 인터페론 구간에서 젊은 연령에 비해 NNT가 높았다.



표 2. 잠복결핵감염의 자연사-IGRA 음성자와 IGRA 양성/미치료자에서 활동성 결핵 발생의 위험인자<sup>a)</sup>

위험인자	단변수 분석 <sup>b)</sup>		다변수 분석 <sup>c)</sup>	
	위험비(95% 신뢰구간)	p값	위험비(95% 신뢰구간)	p값
성별				
남성	Reference		Reference	
여성	0.81 (0.68-0.96)	0.017	0.96 (0.79-1.16)	0.655
연령대(세)				
0-19	Reference		Reference	
20-34	1.56 (1.23-1.96)	<0.001	1.04 (0.79-1.37)	0.754
35-49	1.08 (0.84-1.37)	0.555	0.36 (0.26-0.49)	<0.001
50-64	2.32 (1.83-2.94)	<0.001	0.44 (0.31-0.62)	<0.001
≥65	2.63 (1.54-4.48)	<0.001	0.36 (0.19-0.66)	0.001
IGRA 결과: 인터페론 수치 <sup>d)</sup>				
IGRA (-)	Reference		Reference	
IGRA (+) Q1	4.91 (3.27-7.38)	<0.001	6.56 (4.29-10.03)	<0.001
IGRA (+) Q2	9.53 (7.03-12.91)	<0.001	13.38 (9.56-18.73)	<0.001
IGRA (+) Q3	12.49 (9.48-16.45)	<0.001	18.15 (13.19-24.99)	<0.001
IGRA (+) Q4	21.61 (17.21-27.12)	<0.001	31.81 (24.01-42.16)	<0.001
IGRA (+), IFN level >10 IU/ml	29.51 (23.25-37.45)	<0.001	43.51 (32.21-58.79)	<0.001
소득 수준				
저소득	1.23 (0.97-1.57)	0.088		
중저소득	1.36 (1.07-1.74)	0.013		
중고소득	1.22 (0.94-1.58)	0.132		
고소득	Reference			
과거 결핵 접촉력-당시 잠복결핵감염 양성	17.42 (8.25-36.79)	<0.001	4.32 (2.03-9.22)	<0.001
의료기관 종사자(vs. 다른 집단시설 종사자 등)	1.71 (1.43-2.03)	<0.001	1.65 (1.35-2.01)	<0.001
결핵 고위험 질환				
HIV	16.99 (2.38-121.40)	0.005	13.27 (1.73-102.09)	0.013
혈액암	3.36 (1.08-10.45)	0.036	2.87 (0.92-8.91)	0.068
당뇨병	1.57 (1.22-2.03)	<0.001	1.12 (0.85-1.47)	0.416
위절제술 시행	3.54 (0.88-14.20)	0.074		
두경부암	1.14 (0.16-8.12)	0.895		
스테로이드 장기사용(잠복결핵 검진 180일 이내)	2.94 (1.22-7.08)	0.017	2.70 (1.09-6.67)	0.032
TNF 길항제 사용(잠복결핵 검진 180일 이내)	9.38 (2.34-37.69)	0.002	9.07 (2.17-37.91)	0.003

IGRA=interferon-gamma release assay; IFN=interferon; HIV=human immunodeficiency virus; TNF=tumor necrosis factor. <sup>a)</sup>병역판정 대상자의 경우 IGRA 양성자만 연구에 포함되어 본 분석에서는 제외함. <sup>b)</sup>단변수 Cox 비례 위험 모형 분석을 시행. <sup>c)</sup>다변수 Cox 비례 위험 모형 분석에서 모형의 적합성에 대한 우도비 검정 결과 p값 0.05 미만으로 유의하게 나온 변수를 선택하여 다변수 Cox 비례 위험 모형 분석을 시행함. <sup>d)</sup>Q1: 인터페론 수치 0.35-0.67 IU/ml, Q2: 0.67-1.41 IU/ml, Q3: 1.41-3.33 IU/ml, Q4: 3.33-10 IU/ml.

## 논 의

국가 검진사업 수검자에서 IGRA 양성일 경우 음성에 비해 결핵 발생률이 12.4배로 증가함이 확인되었으며 잠복결핵 치료를 할 경우 약 81%의 결핵 발생 예방 효과를 보였다.

IGRA 양성인 국가 검진사업 수검자에서 인터페론 수치가 높을수록 결핵 발생 위험도가 증가하는 경향을 보였으며, 이러한 경향은 젊은 연령대에서 두드러졌으나, 65세 이상의 고령에서는 이러한 경향이 확인되지 않았다. 잠복결핵 치료 효과에 있어서도 35세 미만의 젊은 국가 검진사업 수검자에서 인

표 3. 잠복결핵감염의 치료 효과-국가 검진사업 수검자에서 연령 및 인터페론 수치에 따라 총화된 NNT

	IGRA 양성/미치료군		IGRA 양성/치료 완료군		위험도 차이	NNT (95% 신뢰구간) <sup>a)</sup>
	결핵 발생 건수(n)	전체 인원(n)	결핵 발생 건수(n)	전체 인원(n)		
35세 미만						
IFN Q1 <sup>b)</sup>	15	6,578	2	4,152	0.001799	556.0 (319.4-2142.8)
IFN Q2	34	5,137	1	3,316	0.006317	158.3 (116.1-248.6)
IFN Q3	36	4,272	2	2,856	0.007727	129.4 (94.0-207.5)
IFN Q4	62	3,824	10	2,478	0.012178	82.1 (59.2-134.0)
IFN level >10 IU/ml	57	2,176	1	1,309	0.025431	39.3 (31.0-53.9)
35-64세						
IFN Q1	12	13,874	2	7,397	0.000595	1,682.0 (826.0-NNH 46,267.5)
IFN Q2	28	15,099	4	8,124	0.001362	734.2 (454.4-1,911.2)
IFN Q3	30	15,915	6	8,320	0.001164	859.2 (487.6-3,612.6)
IFN Q4	60	15,979	2	8,289	0.003514	284.6 (221.3-398.7)
IFN level >10 IU/ml	40	9,990	2	5,162	0.003617	276.5 (201.4-441.1)
65세 이상						
IFN Q1	2	1,006	0	275	0.001988	503.0 (210.9-NNH 1,308.1)
IFN Q2	3	1,028	0	310	0.002918	342.7 (160.9-NNH 2,637.2)
IFN Q3	1	1,094	0	309	0.000914	1,094.0 (369.7-NNH 1,140.7)
IFN Q4	2	1,054	0	280	0.001898	527.0 (221.0-NNH 1,370.3)
IFN level >10 IU/ml	2	662	0	187	0.003021	331.0 (138.9-NNH 862.4)

NNT=numbers needed to treat; IGRA=interferon-gamma release assay; IFN=interferon; NNH=numbers needed to harm. <sup>a)</sup>일부 세부집단에서는 위험도 차이의 95% 신뢰구간의 하단에 음수인 영역이 포함되어(즉 치료 시 결핵 발병 위험도가 증가) 이러한 세부 집단에서는 NNT 계산 시 95% 신뢰구간의 상단을 NNH로 표현함. <sup>b)</sup>Q1: 인터페론 수치 0.35-0.67 IU/ml, Q2: 0.67-1.41 IU/ml, Q3: 1.41-3.33 IU/ml, Q4: 3.33-10 IU/ml.

터페론 수치가 높을수록 낮은 NNT를 보였으며, 접촉자에 비견할 만한 치료 효과를 보였다. 35세부터 65세 미만의 국가 검진사업 수검자에서는 인터페론 수치가 높은 경우에만 접촉자에 준하는 NNT를 보였다. 고령의 국가 검진사업 수검자와 접촉자에서는 젊은 연령에 비하여 높은 NNT를 보여 젊은 연령에 비하여 치료 효과가 크지 않음을 확인할 수 있었다.

우리나라는 2010년대 이후로 결핵 발생률이 급감하고 있으며, 향후 결핵 발생률을 다른 선진국 수준으로 낮추고 이를 유지하기 위해서는 잠복결핵에 대한 검진 및 치료의 중요성이 더욱 부각되고 있다. 다른 선진국에서는 이민자에서 발생하는 결핵이 국가 결핵 관리의 가장 큰 화두인 것과 달리 현재 우리나라에서는 노인 결핵이 시급한 문제이다. 하지만 아직까지 고령층에서는 잠복결핵 치료를 활발하게 시행하고 있지는 않

은데, 노인에서는 대부분 과거 수십 년 전에 일어난 결핵 감염이라 잠복결핵감염으로 진단이 되어도 실제로 활동성 결핵으로 진행할 위험이 젊은 연령층에 비하여 높지 않아 잠복결핵 치료의 이득은 적고[6], 잠복결핵 치료 시 부작용, 특히 간독성 발생 위험이 높기 때문이다[7]. 다만 우리나라는 결핵 발생률에 있어 세대 간 차이가 큰 편인데 젊은 연령층에서 결핵 발생률이 낮으며, 잠복결핵감염률도 매우 낮은 편으로, 이는 지난 30-40년 간 급격한 경제 발전을 이루어 낸 일부 동아시아 국가에서 보이는 공통적인 상황이다. 이러한 상황을 고려 시, 현재 상황에서는 노인에서 잠복결핵 검진 및 치료를 확대하는 것보다는 젊은 연령층을 결핵으로부터 보호하여 현재의 젊은 세대가 고령층이 되었을 때 고령층에서의 낮은 결핵 발생률을 기대하는 것이 현실적으로 취할 수 있는 대안일 것이다.

우리나라는 2013년 집단시설 접촉자 검진을 확대 시행한 이후로, 산후조리원이나 어린이집, 유치원, 학교 등 주로 젊은 세대와 관련된 집단시설에서 발생한 결핵이 사회적인 이슈가 되었다. 이러한 배경에서 2016년 8월부터 결핵예방법에 따라 집단시설 종사자에 대한 선제적인 잠복결핵 검진을 시행해 오고 있다. 본 연구에서는 그동안 치료 효과가 알려진 바 없었던 집단시설 종사자 등에서도 접촉자에서와 마찬가지로 잠복결핵 치료 효과를 확인하였다는 데에 의의가 있겠다. 잠복결핵 검진이 비용 대비 최대의 효과를 내기 위해서는 대상군에서 잠복결핵 치료를 시행하지 않았을 시에 높은 결핵 발병 위험도를 보여야 하는데, 집단시설 종사자를 포함한 국가 검진사업 수검자 전체에서는 잠복결핵 검진 최우선 대상인 접촉자에 비해서 비교적 낮은 결핵 발병 위험도를 보였다. IGRA의 낮은 예측력으로 인한 비교적 낮은 발병 위험도로 인하여 불필요한 잠복결핵 치료가 발생할 수밖에 없고 이는 치료 시작을 저하로도 이어질 수 있다. 최근 개별 환자 자료를 취합한 메타 분석을 통하여 결핵 발병 위험도를 집단이 아닌, 개인별로 예측하는 점수체계를 만들어 이에 따른 결핵 발병 위험도를 보다 정교하게 예측할 수 있음을 증명하였다[8]. 특히 이 연구에서는 IGRA를 음성/양성 이분적으로 해석하는 것이 아니라 T 세포 면역반응을 정량화하여 결핵 발병을 예측하는 변수로 넣었는데, 본 연구에서 국내 집단시설 종사자 등에서도 IGRA 검사 결과 제시되는 인터페론 수치가 높을수록 결핵 발병 위험도가 높고 치료 효과가 큰 것이 확인되었다. 즉 연령과 인터페론 수치에 따라 개개인에서 결핵 발병 위험도를 총화할 수 있음을 확인하였고, 이러한 치료 전략을 적용할 시 35세 미만의 집단시설 종사자 등에서는 접촉자에 비견될 만한 치료 효과를, 일부 인터페론 수치가 높은 35-65세 미만의 집단시설 종사자 등에서 접촉자에 버금가는 치료 효과를 확인할 수 있었다.

아울러 집단시설 종사자의 경우 잠복결핵 검진의 주목적은, 종사자 본인의 결핵 발병 위험도가 높기 때문이 아니라,

집단시설의 특성상 결핵 발병 시 타인에 대한 전염성, 특히 2차 결핵 발생에 대한 우려로 볼 수 있겠다. 실제로 국가 잠복결핵감염 검진사업에 참여한 집단시설 종사자 중에서 발생한 활동성 결핵 환자를 접촉자 데이터베이스와 연계하여 이를 지표로 한 접촉자들을 분석하였을 때 특히 35세 미만의 집단시설 종사자가 지표 환자일 경우 많은 집단시설 접촉자가 발생함을 확인할 수 있었다[9]. 35세 미만의 사회복지시설, 어린이집, 유치원, 학교 및 산후조리원 종사자에서 발생한 지표 결핵 26건에서 총 1,967명의 접촉자가 발생하였으며, 이들 중 2년 이내 발생할 것으로 추정된 2차 결핵 환자는 3.30명이었다. 고등학교 1학년생, 학교 밖 청소년 및 병역판정 대상자에서 발생한 120건의 지표 결핵 환자에서는 총 13,040명의 접촉자가 발생하였으며, 이들 중 2년 이내 발생할 것으로 추정된 2차 결핵 환자는 33.07명이었다. 35세 미만 의료기관 종사자에서 발생한 87건의 지표 결핵 환자에서는 총 2,920명의 접촉자가 발생하였으며 이들 중 2년 이내 발생할 것으로 추정된 2차 결핵 환자는 13.15명이었다. 집단시설 종사자와 의료기관 종사자의 경우 대상자 본인의 관점에서 잠복결핵 치료의 득과 실을 따지는 것 외에도 사회 전체적인 측면에서 2차 결핵 발생 감소에 얼마나 기여하는지에 대한 고려도 함께 필요하여[7], 향후 접촉자 데이터베이스를 통한 중장기적 관점에서 2차 결핵 발생 예방 효과를 확인하는 것이 필요하겠다.

본 연구는 전 세계적으로 유례가 없는 대규모 코호트에서 결핵 발생률 및 그 위험인자를 확인한 연구로 의의가 있지만 몇 가지 연구의 제한점이 있다. 우선 추적 기간이 평균 3.3년으로 비교적 짧아 중장기적 관점에서 잠복결핵 검진의 효과를 확인하기에는 제한적이었다. 결핵균에 감염된 지 2년 이내의 결핵 발병 위험도가 가장 높고 그 이후부터는 낮아진 발병 위험도가 지속적으로 유지되는 것으로 알려져 있는데[6], 최근 감염자가 많은 접촉자와는 달리, 국가 잠복결핵 검진 수검자 중 대다수는 최근 감염이 아닌 과거 감염으로 추정되고 있다. 따라서 이들에서 잠복결핵 검진 및 치료의 효과를 보기 위



해서는 2년보다 증장기적인 관점에서 평가를 해야 할 것으로 생각된다. 다른 제한점으로는 일부 세부 집단에서는 결핵 발생 건수가 비교적 적어서 충분한 통계적 검정력을 확보할 수 없었다는 점을 들 수 있다. 특히 고령에서는 수검자 수 자체가 적고, 발생한 결핵 건수가 많지 않아 NNT 계산 시 충분한 통계적 검정력을 확보할 수 없었다. 또한 대다수 국가 잠복결핵 검진 수검자는 별다른 기저질환이 없는 건강한 상태로, 결핵 발병 고위험군 질환을 가진 수검자가 적어 해당 질환이 결핵 발병에 미치는 영향을 계산하는 데 있어 충분한 통계적 검정력을 확보할 수 없었다.

결론적으로, 기존에 잠복결핵의 치료 효과가 널리 알려진 접촉자뿐 아니라 집단시설 종사자 등에서도 잠복결핵 치료 효과를 확인할 수 있었다. 특히 IGRA 결과로 제시되는 인터페론 수치가 높을수록 결핵 발병 위험도가 높았으며 이러한 경향은 젊은 연령에서 두드러졌다. 연령과 인터페론 수치에 따라 결핵 발병 위험도를 층화하는 전략을 통하여 국가적 차원에서 보다 효율적인 잠복결핵 검진 및 치료를 수행할 수 있을 것으로 기대되며, 이러한 전략에 대한 후속 연구가 필요하겠다.

## Declarations

**Ethics Statement:** The present study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board (IRB) of Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea (IRB No. OC19ZESE0023). Korea Disease Control and Prevention Agency collected informed consent from all participants when they were enrolled according to Tuberculosis Prevention Act.

**Funding Source:** This work was supported by Research Program funded by Korea Disease Control and Prevention Agency (2020E310100).

**Acknowledgments:** None.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: HWK, JSM, JSK. Data curation: HWK. Formal analysis: HWK. Funding acquisition: JSK. Investigation: HWK, JSM, JSK. Methodology: HWK. Project administration: YJP, YJK, GHK, GRP. Supervision: YJP, YJK, GHK, GRP. Writing – original draft: HWK. Writing – review & editing: JSM, JSK.

## Supplementary Materials

Supplementary data are available online.

## References

1. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13:e1002152.
2. World Health Organization (WHO). Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. WHO; 2015 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908>
3. Ronald LA, Campbell JR, Rose C, et al. Estimated impact of world health organization latent tuberculosis screening guidelines in a region with a low tuberculosis incidence: retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2019;69:2101-8.
4. Bigio J, Viscardi A, Gore G, Matteelli A, Sulis G. A scoping review on the risk of tuberculosis in specific population groups: can we expand the World Health Organization recommendations? *Eur Respir Rev* 2023;32:220127.
5. Min J, Kim HW, Stagg HR, et al. Latent tuberculosis infection screening and treatment in congregate settings (TB FREE COREA): protocol for a prospective observational study in Korea. *BMJ Open* 2020;10:e034098.
6. Menzies NA, Swartwood N, Testa C, et al. Time since infection and risks of future disease for individuals with Mycobacterium tuberculosis infection in the United States. *Epidemiology* 2021;32:70-8.

7. Campbell JR, Dowdy D, Schwartzman K. Treatment of latent infection to achieve tuberculosis elimination in low-incidence countries. *PLoS Med* 2019;16:e1002824.
8. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med* 2020;26:1941-9.
9. Kim JS. Analysis of Korean national LTBI screening program and cohort of high TB-risk group. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023.

# Tuberculosis Risk and Efficacy of Latent Tuberculosis Infection Treatment among Participants of National Latent Tuberculosis Infection Screening Program

Hyung Woo Kim<sup>1</sup>, Jinsoo Min<sup>2</sup>, Ju Sang Kim<sup>1\*</sup>, Young-Joon Park<sup>3</sup>, Yujin Kim<sup>3</sup>, Gahee Kim<sup>3</sup>, Gyuri Park<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea, <sup>2</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea, <sup>3</sup>Division of Tuberculosis Prevention and Control, Department of Infectious Disease Policy, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

## ABSTRACT

The study aim was to investigate the natural history of latent tuberculosis infection (LTBI) and the efficacy of LTBI treatment among participants in the national LTBI screening program. Individuals who underwent an interferon-gamma release assay (IGRA) between 2017 and 2020 were included, and tuberculosis (TB) development was investigated until April 2021. Cox proportional hazards models were used to investigate the risk factors affecting TB incidence among IGRA-negative and IGRA-positive individuals who did not undergo treatment. Additionally, the numbers needed to treat (NNT), stratified by age and interferon levels, were calculated among IGRA-positive individuals who did not undergo treatment and those who completed treatment. A comparison with contacts enrolled within the same period was performed. A total of 1,120,948 participants were included and 798 TB cases were identified. After adjusting for age, sex, history of TB exposure, and high-risk TB conditions, higher interferon levels were associated with a higher risk of TB incidence. This trend was particularly prominent in younger age groups; it was not observed in older age groups. The tendency toward a lower NNT among younger IGRA-positive individuals with higher interferon levels was observed among participants of the national screening program and contacts. Overall, a higher NNT was observed among participants of the national screening program than among contacts. However, among study participants with higher interferon levels who were under the age of 35 years, an NNT comparable to that of contacts was observed. Stratifying TB risk according to age and interferon levels could lead to more efficient LTBI screening and treatment on a national scale. Further research is warranted to validate this strategy.

**Key words:** Latent tuberculosis infection; Treatment efficacy; Interferon-gamma release assay; Congregate settings

\*Corresponding author: Ju Sang Kim, Tel: +82-32-280-5866, E-mail: kimjusang@catholic.ac.kr

## Introduction

Approximately a quarter of the world's population has

latent tuberculosis infection (LTBI) [1]. Screening and treatment of LTBI are very important for eradicating tuberculosis (TB), and the World Health Organization (WHO)

### Key messages

① What is known previously?

Unlike the situation with contacts, a lack of evidence on the risk of tuberculosis (TB) and preventive effects of latent tuberculosis infection (LTBI) treatment was noted among participants in the national LTBI screening program implemented in 2017.

② What new information is presented?

Among participants in the national LTBI screening program, LTBI treatment was approximately 81% effective in preventing TB. Higher levels of interferon in younger age groups were associated with an increased risk of TB. In these groups, low numbers indicated a need for treatment, and LTBI treatment was highly effective. Some groups exhibited numbers needed to treat comparable to those of contacts.

③ What are implications?

Stratifying TB risk according to age and interferon levels will enable more efficient LTBI screening and treatment on a national scale.

recommends active LTBI screening for middle- and high-income countries with a low active TB incidence rate ( $\leq 100$  cases per 100,000 population) [2]. Currently, the Republic of Korea (ROK) is actively implementing LTBI screening for contacts of infectious TB patients, medically high-risk groups, and healthcare workers, as recommended by other international clinical practice guidelines. Moreover, ROK has been conducting LTBI screening for workers in group facilities (e.g., daycare centers, kindergartens, schools, social welfare facilities, and postpartum care centers), first-year high school students, and persons subject to draft physical examination through the “national LTBI screening program” in 2017–2019 in accordance with the “TB-free Korea Program” (March 24, 2016). Because

LTBI screening for only the target populations as recommended by the WHO has limited impact on reducing the national TB incidence rate [3], some have advocated for increased LTBI screening by identifying new high-risk groups for TB [4]. Identification of targets for LTBI screening requires clear evidence of preventive effect from diagnosis and treatment of LTBI. However, to date, TB prevention has been demonstrated only among contact of infectious TB patients or medically high-risk groups, while the effectiveness of LTBI treatment among workers in group facilities has not been reported. This study aimed to analyze the incidence rate of active TB cases among workers in group facilities, healthcare workers, first-year high school students, and out-of-school adolescents who were screened under the “national LTBI screening program” (hereinafter “national screen program examinees”) and compare the findings to those of the contacts of active TB patients (hereinafter “contacts”) to examine the effectiveness of LTBI treatment.

## Methods

### 1. Study Population

Our study population comprised household contacts and group facility contacts, healthcare workers screened for LTBI in accordance with the Tuberculosis Prevention Act amended in 2016, workers in group facilities (such as postpartum care centers, daycare centers, kindergartens, schools, and child welfare facilities), first-year high school students and out-of-school adolescents who were screened as 2017 national screen program examinees, and those who tested positive in the interferon-gamma release assay (IGRA) performed as a part of the draft physical examination between 2017 and 2020. Although

the national screen program examinees should also include inmates of correctional facilities, they were excluded because their LTBI treatment records were difficult to identify in the National Health Insurance Service (NHIS) database. All groups other than contacts were screened for LTBI because they had the “group living” risk factor. They were all grouped together as “national screen program examinees” for the analysis, and the incidence rate of active TB and effectiveness of LTBI treatment were compared to those of contacts. The exclusion criteria were (1) history of active TB; (2) only tuberculin skin test (TST) for LTBI screening; and (3) diagnosis of active TB within 30 days of IGRA (prevalent TB case). The following were also considered in this study: (1) presentation of the overall active TB status among national screen program examinees registered between 2017 and 2020; (2) analysis of active TB incidence rate among 2017 national screen program examinees with completion of the longest follow-up to identify the natural course of LTBI; and (3) comparative analysis of national screen program examinees and contacts registered in 2017 and 2018 with a 2-year follow-up to determine the numbers needed to treat (NNT) for identifying the effectiveness of LTBI treatment.

## 2. Data Collection Method

This retrospective cohort study was based on (1) the national LTBI screening program database, (2) household contacts screening database, and (3) group facility contacts database and was conducted by linking NHIS database and national TB notification database for identifying LTBI treatment status and active TB incidence. Specific study design and information used from each database are described in the protocol of this study [5].

## 3. Analyses

Follow-up of patients started from the date of IGRA and ended on the date of active TB notification or date of death. For all other cases, the end date of follow-up was April 30, 2021. A multivariate Cox proportional hazards model was used to analyze the influence of each explanatory variable on active TB incidence. A univariate Cox proportional hazards analysis was first performed to select significant variables with  $p$ -value $<0.05$  in the likelihood ratio test for model fitness and the selected variables were used in the multivariate analysis.

Among the explanatory variables, age was classified into five groups ( $<20$ , 20–34, 35–49, 50–64, and  $\geq 65$  years). For LTBI, treatment completion was defined as exceeding 80% of the scheduled dose within 1.3 times the scheduled treatment period, while treatment discontinuation was defined as starting a treatment, but not satisfying the criteria described above. For treatment discontinuation, cases in which active TB occurred during treatment were classified separately. Those who started treatment were classified according to three LTBI treatment regimens (4R, 9H, and 3HR) widely used currently and active TB prevention effect was analyzed according to the type of LTBI treatment regimen, regardless of whether the treatment was completed. Additionally, those in whom treatment was completed, were classified separately to analyze the TB prevention effect.

To determine the natural course of LTBI, active TB incidence rates between IGRA-negative and IGRA-positive/untreated cases were compared. To analyze the effectiveness of LTBI treatment, active TB incidence rates between IGRA-positive/untreated, IGRA-positive/treatment completed, and IGRA-positive/treatment discontinued cases were compared. Interferon level during IGRA was determined as the key

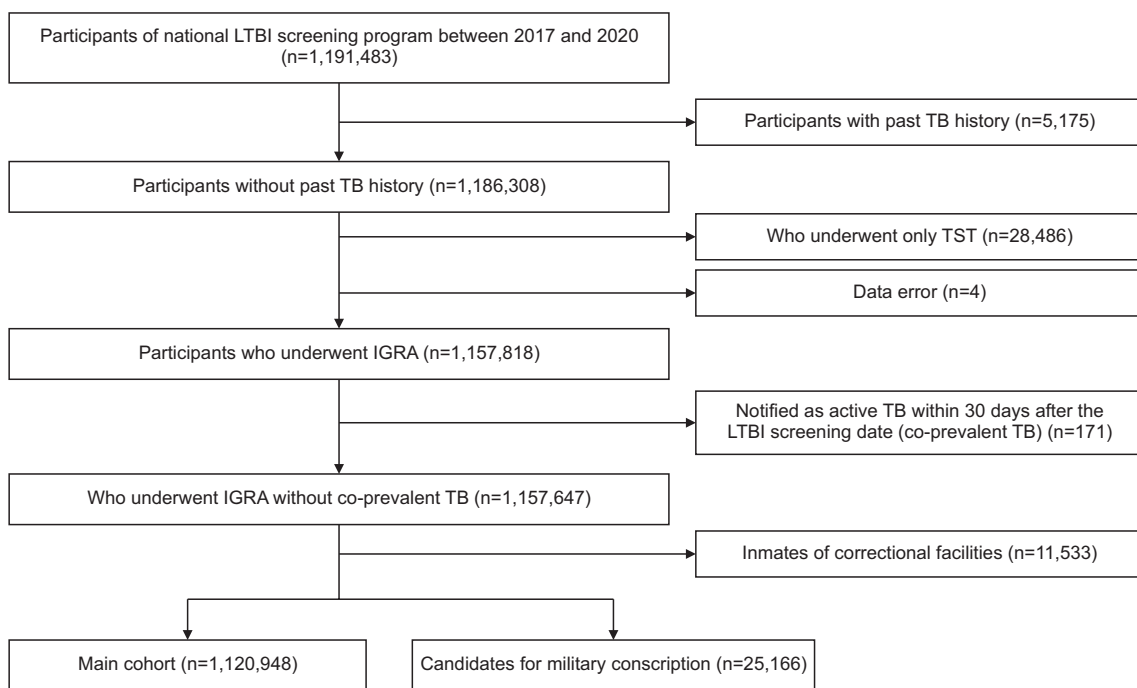


explanatory variable for predicting TB incidence rate and effectiveness of treatment, with IGRA-positive patients with interferon level  $\geq 10$  IU/ml assigned to one group and patients with interferon level between 0.35 IU/ml and below 10 IU/ml equally divided into four groups (from the first quarter with the lowest interferon level to the fourth quarter with the highest level). Accordingly, TB incidence rate and effectiveness of treatment in these five groups were analyzed.

## Results

Between 2017 and 2020, a total of 1,191,483 individuals participated in LTBI screening under the national LTBI screening program. After applying the exclusion criteria, a total of 1,120,948 national screen program examinees were included in this study (Figure 1). Among persons subject to draft physical examination, only 25,166 IGRA-positive examinees were

included in the cohort, while IGRA-negative examinees were analyzed separately as their information could not be verified. Among the national screen program examinees, a total of 798 active TB cases were identified from 30 days after the LTBI screening to April 2021. The TB incidence rates were 9.8 cases per 100,000 person-years in the IGRA-negative group, 121.4 cases per 100,000 person-years in the GRA-positive/untreated group, and 23.6 cases per 100,000 person-years in the IGRA-positive/treatment completed group (Table 1). The TB incidence rate ratio (IRR) of the IGRA-positive/untreated group relative to the IGRA-negative group was 12.40 (95% confidence interval [CI]: 10.67–14.43) and IRR of the IGRA-positive/treatment completed group relative to the IGRA-positive/untreated group was 0.19 (95% CI: 0.14–0.27), showing that completing LTBI treatment reduced the risk of TB incidence by 81%. In the draft physical examination group that included only IGRA-positive examinees, there was a total



**Figure 1.** Flow chart showing enrollment of participants of national LTBI screening program  
LTBI=latent tuberculosis infection; TB=tuberculosis; TST=tuberculin skin test; IGRA=interferon-gamma release assay.

**Table 1.** TB incidence by LTBI status among participants of national LTBI screening program except for candidates for military conscription

LTBI status	N	Follow-up (pyr)	TB case (n)	TB incidence (/100,000 pyr)	Incidence rate ratio (95% CI)	Incidence rate ratio (95% CI)
IGRA negative	961,206	3,208,034.8	314	9.8	Reference	-
IGRA positive/ not treated	95,630	328,648.7	399	121.4	12.40 (10.67–14.43)	Reference
IGRA positive/ treatment completed	51,846	173,714.9	41	23.6	-	0.19 (0.14–0.27)
IGRA positive/ treatment interrupted	9,404	30,914.6	11	35.6	-	0.29 (0.15–0.53)
IGRA positive/ still on treatment	1,980	4,980.1	0	0.0	-	-
IGRA indeterminate	850	2,312.1	1	43.3	4.42 (0.11–24.80)	-
IGRA positive/ active TB development during LTBI treatment	32	19.7	32	-	-	-
Total	1,120,948	3,748,624.9	798	21.3	-	-

TB=tuberculosis; LTBI=latent tuberculosis infection; CI=confidence interval; IGRA=interferon-gamma release assay.

of 167 active TB cases during the study period. The TB incidence rates were 363.3 cases per 100,000 person-years in the IGRA-positive/untreated group and 57.7 cases per 100,000 person-years in the IGRA-positive/treatment completed group (Supplementary Table 1; available online). Meanwhile, the IRR of the IGRA-positive/treatment completed group relative to the IGRA-positive/untreated group was 0.16 (95% CI: 0.09–0.27), showing a prevention effect of approximately 84% when LTBI treatment was completed.

To identify the natural course of LTBI, the active TB incidence rates among 724,480 IGRA-negative and 85,814 IGRA-positive/untreated among the national screen program examinees who were screened for LTBI in 2017 were calculated (Supplementary Table 2; available online). When IGRA results were not considered, the TB incidence rate was highest among those aged  $\geq 65$  years (134.9 cases per 100,000 population), while the TB incidence rate was also high among those who were confirmed to have LTBI based on contact tracing

within 2 years after LTBI screening or after having contact with a TB patient after the screening date (1,219.5 and 1,730.1 cases per 100,000 population, respectively). Interferon levels presented by IGRA results were divided into four quarters (Q1: 0.35–0.67 IU/ml, Q2: 0.67–1.41 IU/ml, Q3: 1.41–3.33 IU/ml, and Q4: 3.33–10 IU/ml) and interferon level  $\geq 10$  IU/ml was classified separately to examine the active TB incidence rate in these five groups of IGRA-positive examinees. The results showed that the active TB incidence rate became higher as interferon level increased. When the results were verified by a multivariate Cox proportional hazards model, the hazards ratio of the Q1, Q2, Q3, Q4, and interferon level  $\geq 10$  IU/ml groups relative to the IGRA-negative group was 6.56 (95% CI: 4.29–10.03), 13.38 (95% CI: 9.56–18.73), 18.15 (95% CI: 13.19–24.99), 31.81 (95% CI: 24.01–42.16), and 43.51 (95% CI: 32.21–58.79), respectively, when adjusted for age, sex, TB contact, and the effects of high-risk disease that increases TB incidence rate, which showed a pattern of increased risk of TB

incidence with increasing interferon level (Table 2). In the age-stratified analysis, a prominent trend showing increased risk of TB incidence with increasing interferon level was found in the <20 and 20–34 age groups (Supplementary Table 3; available online). Such a trend was much less prominent in the 35–49 and 50–64 age groups, while a significant trend was not observed in the ≥65 age group.

To determine the effectiveness of LTBI treatment in reducing the risk of TB incidence, age-stratified analysis was performed to determine the 2-year cumulative TB incidence rate among 97,688 IGRA-positive/untreated national screen program examinees who were screened for LTBI in 2017 and 2018 and 52,764 IGRA-positive/treatment completed examinees. In addition, NNT was also calculated (Table 3). Meanwhile, to compare the effectiveness of LTBI treatment between national screen program examinees and contacts, the NTT among 16,384 IGRA-positive/untreated and 10,556 IGRA-positive/treatment completed contacts who underwent contact tracing during the same period was calculated using the same method (Supplementary Table 4; available online). The NNT is a calculation of how many people with latent TB infection need to be treated to prevent one person from developing TB. The number of people was described by rounding up the NNT calculated in Table 3 and Supplementary Table 4. Both the national screen program examinees and contacts showed lower NNT among IGRA-positive individuals who were younger and had higher interferon level. Contacts aged <35 years showed a low interferon level with NNT ranging between 13 and 51, while those aged 35–64 years showed NNT ranging between 122 and 185, depending on the interferon level. Among national screen program examinees aged <35 years, all groups, except the Q1 group, showed NNT ranging

between 40 and 159, which was comparable to that of the contacts. Conversely national screen program examinees aged 35–64 years, from Q1 to Q3 groups showed NTT ranging between 735 and 1682, while the Q4 and interferon level ≥10 IU/ml group showed NNT of 285 and 277, respectively. Among the older adults aged ≥65 years, the trend of decreasing NNT with higher interferon level was not found in both contacts and national screen program examinees, but NNT tended to be higher in all interferon intervals than younger age groups.

## Discussion

The findings of this study showed that the TB incidence rate was 12.4 times higher among national screen program examinees who are IGRA-positive than among those who are IGRA-negative, while LTBI treatment was approximately 81% effective in preventing TB. IGRA-positive national screen program examinees showed a trend of increased risk of TB incidence with increasing interferon level; this trend was prominent in younger individuals, but not in older adults aged ≥65 years. With respect to the effectiveness of LTBI treatment, national screen program examinees aged <35 years showed lower NNT at lower interferon level, indicating that the effectiveness of treatment was comparable to that in the contacts. Meanwhile, national screen program examinees aged 35–64 years showed NNT comparable to that of the contacts only at high interferon levels. Older national screen program examinees and contacts showed higher NTT than younger age groups, indicating that the effectiveness of treatment was not significant compared to younger age groups.

In the ROK, the TB incidence rate has been decreasing sharply since the 2010s. Meanwhile, a greater emphasis is

**Table 2.** Natural history of LTBI–risk factors for development of TB among participants with negative IGRA result and those with positive IGRA result but not treated<sup>a)</sup>

Risk factor	Univariable analysis <sup>b)</sup>		Multivariable analysis <sup>c)</sup>	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
<b>Sex</b>				
Male	Reference		Reference	
Female	0.81 (0.68–0.96)	0.017	0.96 (0.79–1.16)	0.655
<b>Age (yr)</b>				
0–19	Reference		Reference	
20–34	1.56 (1.23–1.96)	<0.001	1.04 (0.79–1.37)	0.754
35–49	1.08 (0.84–1.37)	0.555	0.36 (0.26–0.49)	<0.001
50–64	2.32 (1.83–2.94)	<0.001	0.44 (0.31–0.62)	<0.001
≥65	2.63 (1.54–4.48)	<0.001	0.36 (0.19–0.66)	0.001
<b>IGRA result: interferon level<sup>d)</sup></b>				
IGRA (–)	Reference		Reference	
IGRA (+) Q1	4.91 (3.27–7.38)	<0.001	6.56 (4.29–10.03)	<0.001
IGRA (+) Q2	9.53 (7.03–12.91)	<0.001	13.38 (9.56–18.73)	<0.001
IGRA (+) Q3	12.49 (9.48–16.45)	<0.001	18.15 (13.19–24.99)	<0.001
IGRA (+) Q4	21.61 (17.21–27.12)	<0.001	31.81 (24.01–42.16)	<0.001
IGRA (+), IFN level >10 IU/ml	29.51 (23.25–37.45)	<0.001	43.51 (32.21–58.79)	<0.001
<b>Income level</b>				
Low	1.23 (0.97–1.57)	0.088		
Middle low	1.36 (1.07–1.74)	0.013		
Middle high	1.22 (0.94–1.58)	0.132		
High	Reference			
Past TB exposure–positive LTBI test result in contact investigation	17.42 (8.25–36.79)	<0.001	4.32 (2.03–9.22)	<0.001
Healthcare workers (vs. other congregate settings)	1.71 (1.43–2.03)	<0.001	1.65 (1.35–2.01)	<0.001
<b>High TB-risk diseases</b>				
HIV	16.99 (2.38–121.40)	0.005	13.27 (1.73–102.09)	0.013
Hematologic malignancy	3.36 (1.08–10.45)	0.036	2.87 (0.92–8.91)	0.068
DM	1.57 (1.22–2.03)	<0.001	1.12 (0.85–1.47)	0.416
Gastrectomy	3.54 (0.88–14.20)	0.074		
Head & neck cancer	1.14 (0.16–8.12)	0.895		
Long-term use of glucocorticoid (within 180 days before the screening date)	2.94 (1.22–7.08)	0.017	2.70 (1.09–6.67)	0.032
Use of TNF-inhibitors (within 180 days before the screening date)	9.38 (2.34–37.69)	0.002	9.07 (2.17–37.91)	0.003

LTBI=latent tuberculosis infection; TB=tuberculosis; IGRA=interferon-gamma release assay; CI=confidence interval; IFN=interferon; HIV=human immunodeficiency virus; DM=diabetes mellitus; TNF=tumor necrosis factor. <sup>a)</sup>Candidates for military conscription were excluded from this analysis, as only those with positive IGRA result were included in this study. <sup>b)</sup>Survival analysis was conducted using a univariable Cox proportional hazards model. <sup>c)</sup>Survival analysis was conducted using a multivariable Cox proportional hazards model by selecting variables that were significant (p-value<0.05) in the likelihood ratio test for model fit in the univariable Cox proportional hazards model. <sup>d)</sup>Q1: interferon level 0.35–0.67 IU/ml, Q2: 0.67–1.41 IU/ml, Q3: 1.41–3.33 IU/ml, Q4: 3.33–10 IU/ml.

**Table 3.** Effect of LTBI treatment–age and interferon level stratified NNTs among participants of national LTBI screening program

	IGRA positive/ not treated		IGRA positive/ treatment completed		Risk difference	NNT (95% CI) <sup>a)</sup>
	TB cases (n)	Total participants (n)	TB cases (n)	Total participants (n)		
<b>Age &lt;35 yr</b>						
IFN Q1 <sup>b)</sup>	15	6,578	2	4,152	0.001799	556.0 (319.4–2,142.8)
IFN Q2	34	5,137	1	3,316	0.006317	158.3 (116.1–248.6)
IFN Q3	36	4,272	2	2,856	0.007727	129.4 (94.0–207.5)
IFN Q4	62	3,824	10	2,478	0.012178	82.1 (59.2–134.0)
IFN level >10 IU/ml	57	2,176	1	1,309	0.025431	39.3 (31.0–53.9)
<b>Age 35–64 yr</b>						
IFN Q1	12	13,874	2	7,397	0.000595	1,682.0 (826.0–NNH 46,267.5)
IFN Q2	28	15,099	4	8,124	0.001362	734.2 (454.4–1,911.2)
IFN Q3	30	15,915	6	8,320	0.001164	859.2 (487.6–3,612.6)
IFN Q4	60	15,979	2	8,289	0.003514	284.6 (221.3–398.7)
IFN level >10 IU/ml	40	9,990	2	5,162	0.003617	276.5 (201.4–441.1)
<b>Age ≥65 yr</b>						
IFN Q1	2	1,006	0	275	0.001988	503.0 (210.9–NNH 1,308.1)
IFN Q2	3	1,028	0	310	0.002918	342.7 (160.9–NNH 2,637.2)
IFN Q3	1	1,094	0	309	0.000914	1,094.0 (369.7–NNH 1,140.7)
IFN Q4	2	1,054	0	280	0.001898	527.0 (221.0–NNH 1,370.3)
IFN level >10 IU/ml	2	662	0	187	0.003021	331.0 (138.9–NNH 862.4)

LTBI=latent tuberculosis infection; NNT=numbers needed to treat; IGRA=interferon-gamma release assay; TB=tuberculosis; CI=confidence interval; IFN=interferon; NNH=numbers needed to harm. <sup>a)</sup>In some subgroups, the lower bound of the 95% confidence interval for the risk difference included negative values (i.e., indicating an increased risk of TB with LTBI treatment). In these subgroups, when calculating the NNT, the upper bound of the 95% confidence interval is expressed as the NNH. <sup>b)</sup>Q1: interferon level 0.35–0.67 IU/ml, Q2: 0.67–1.41 IU/ml, Q3: 1.41–3.33 IU/ml, Q4: 3.33–10 IU/ml.

being placed on the importance of LTBI screening and treatment for lowering and maintaining the TB incidence rate to a level similar to that in other advanced countries. Unlike other advanced countries, which consider TB among immigrants as the biggest issue in national TB control, ROK considers TB among the elderly as an urgent issue. However, LTBI treatment is still not being actively applied to the elderly because it offers little benefit to older adults due to the fact that even if they are diagnosed with LTBI from a TB infection that occurred decades ago, the risk of actual progression to active TB is much lower than that in younger age groups [6]. Moreover, older

adults have a higher risk of adverse events associated with LTBI treatment, especially hepatotoxicity [7]. Nonetheless, ROK has a large discrepancy in TB incidence rate between generations, with younger age groups showing low TB incidence rate and very low LTBI rate. This is a common phenomenon found in some East Asian countries that achieved rapid economic development over the past 30–40 years. Considering these circumstances, rather than expanding LTBI screening and treatment for the elderly, a more realistic option would be to protect the younger age groups from TB in hopes of lowering the TB incidence rate when the current younger generation



becomes older.

Since ROK expanded screening for contacts in group facilities in 2013; TB outbreaks in group facilities associated with mostly younger generations, such as postpartum care centers, daycare centers, kindergartens, or schools, have become a social issue. In this backdrop, ROK has been implementing preemptive LTBI screening for workers in group facilities starting from August 2016, in accordance with the Tuberculosis Prevention Act. This study is significant in that it confirmed the effectiveness of LTBI treatment in workers in group facilities, which has not been shown to date, and found that this effectiveness was comparable to that in contacts. For LTBI screening to be considered cost-effective, the target population must show a high risk of TB incidence without LTBI treatment; however, national screen program examinees, including workers in group facilities, showed relatively lower risk of TB incidence than that in contacts, who are the top priority targets for LTBI screening. Relatively low risk of TB incidence due to the low predictive power of IGRA can inevitably lead to unnecessary LTBI treatment, which can also lead to decreased treatment initiation rate. Recently, a scoring system based on meta-analysis of individual patient data for predicting the risk of TB incidence in individuals, rather than groups, has been developed, which demonstrated that the risk of TB incidence can be predicted more precisely [8]. In that study, instead of interpretation based on the two choices of IGRA-positive or negative, T-cell immune response was quantified and inputted as a variable for predicting TB incidence. This study also found that workers in group facilities in the ROK showed higher risk of TB incidence and effectiveness of treatment with increasing interferon level, which is presented in the IGRA results. In other words, it was shown that the risk of TB incidence in individuals

could be stratified by age and interferon level, and by applying such a treatment strategy, treatment effectiveness comparable to that in contacts can be achieved in group facilities in workers aged <35 years and in workers aged 35–64 years with high interferon level.

In addition, the primary purpose of LTBI screening for workers in group facilities is not because of high risk of TB incidence in workers themselves, but based on the chance of infecting others when TB outbreak occurs, especially secondary TB, due to the nature of group facilities. In fact, when active TB cases that occurred among workers in group facilities who participated in the National LTBI Screening Program were linked to the contacts database and analyzed as index cases, the results showed that many contacts were found in group facilities when the index patient was aged <35 years and worked in a group facility [9]. Among 26 index TB cases involving individuals aged <35 years who work in social welfare facilities, daycare centers, kindergartens, schools, and postpartum care centers, a total of 1,967 contacts were identified, of whom, 3.30 patients were estimated to develop secondary TB within two years. Among 120 index TB cases involving first-year high school students, out-of-school adolescents, and persons subject to draft physical examination, 13,040 contacts were identified, of whom, 33.07 patients were estimated to develop secondary TB within 2 years. Among 87 index TB cases involving healthcare workers aged <35 years, a total of 2,920 contacts were identified, of whom, 13.15 patients were estimated to develop secondary TB within 2 years. Workers in group facilities and healthcare workers should not only weigh the pros and cons of LTBI treatment from their own perspective, but must also consider how much they can contribute to the reduction of secondary TB from the perspective of the society as a whole [7].

Accordingly, it is necessary to identify the effect of prevention on development of secondary TB from a mid-to-long-term perspective through contacts database.

Our study is the first to identify the TB incidence rate and associated risk factors in a large-scale cohort. However, this study also had the following limitations: First, the mean follow-up period was relatively short at 3.3 years, and thus, there are limitations in identifying the effectiveness of LTBI screening from a mid-to-long-term perspective. It is known that the risk of TB incidence is highest within 2 years of being infected with *Mycobacterium tuberculosis*; but subsequently, a decreased risk of TB incidence still remains [6]. Unlike contacts, many of whom were recently infected, the majority of national LTBI screening examinees were suspected to have been infected in the past, and not in recent years. Therefore, these individuals need to be assessed from a mid-to-long-term perspective of more than 2 years, to identify the effectiveness of LTBI screening and treatment. Another limitation was that sufficient statistical power could not be assured due to the relatively small number of TB cases in some sub-groups. In particular, there was only a small number of examinees and TB cases among the elderly, and as a result, sufficient statistical power could not be assured when calculating the NNT. Furthermore, most of the national LTBI screening examinees were healthy individuals with no underlying diseases. Accordingly, there was only a small number of examinees with diseases associated with high risk of TB incidence, and thus, sufficient statistical power could not be assured when calculating the effects of a specific disease on TB incidence.

In conclusion, the effectiveness of LTBI treatment was confirmed not only in contacts, for whom the effectiveness of LTBI treatment is already widely known, but also in workers in

group facilities. Importantly, the risk of TB incidence was higher when interferon level, obtained using IGRA, was higher, and this trend was prominent among the younger age groups. It is expected that more effective screening and treatment can be implemented at the national level through a strategy that can determine the risk of TB incidence stratified by age and interferon level; future studies on this approach are necessary.

## Declarations

**Ethics Statement:** The present study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board (IRB) of Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea (IRB No. OC19ZESE0023). Korea Disease Control and Prevention Agency collected informed consent from all participants when they were enrolled according to Tuberculosis Prevention Act.

**Funding Source:** This work was supported by Research Program funded by Korea Disease Control and Prevention Agency (2020E310100).

**Acknowledgments:** None.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: HWK, JSM, JSK. Data curation: HWK. Formal analysis: HWK. Funding acquisition: JSK. Investigation: HWK, JSM, JSK. Methodology: HWK. Project administration: YJP, YJK, GHK, GRP. Supervision: YJP, YJK, GHK, GRP. Writing – original draft: HWK. Writing – review & editing: JSM, JSK.

## Supplementary Materials

Supplementary data are available online.

## References

1. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13:e1002152.
2. World Health Organization (WHO). Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. WHO; 2015 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908>
3. Ronald LA, Campbell JR, Rose C, et al. Estimated impact of world health organization latent tuberculosis screening guidelines in a region with a low tuberculosis incidence: retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2019;69:2101-8.
4. Bigio J, Viscardi A, Gore G, Matteelli A, Sulis G. A scoping review on the risk of tuberculosis in specific population groups: can we expand the World Health Organization recommendations? *Eur Respir Rev* 2023;32:220127.
5. Min J, Kim HW, Stagg HR, et al. Latent tuberculosis infection screening and treatment in congregate settings (TB FREE COREA): protocol for a prospective observational study in Korea. *BMJ Open* 2020;10:e034098.
6. Menzies NA, Swartwood N, Testa C, et al. Time since infection and risks of future disease for individuals with *Mycobacterium tuberculosis* infection in the United States. *Epidemiology* 2021;32:70-8.
7. Campbell JR, Dowdy D, Schwartzman K. Treatment of latent infection to achieve tuberculosis elimination in low-incidence countries. *PLoS Med* 2019;16:e1002824.
8. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med* 2020;26:1941-9.
9. Kim JS. Analysis of Korean national LTBI screening program and cohort of high TB-risk group. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023.