역학 · 관리보고서 2

국내 외국인 결핵환자의 결핵균 유전형 특성 분석(2017~2018년)

질병관리본부 감염병분석센터 세균분석과 **하지민, 유재일, 김동혁, 황규짐***

*교신저자: kyuhwang61@korea.kr, 043-719-8110

초 토

국내 결핵환자 발생은 지속적으로 감소하고 있으나, 외국인 결핵환자의 비율은 증가하고 있는 추세이다. 2017~2018년 집단시설 역학조사를 통해 수집된 결핵균 3,253주를 대상으로 외국인 환자의 결핵균 유전형 특성과 감염경로를 분석하고자 하였다. 결핵균 유전형 분석방법은 Spoligotyping과 24유전자좌(loci) Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat(MIRU-VNTR)법을 사용하였다. 전체 균주 중, 외국인 결핵환자에서 분리된 균주는 141주(4.3%)였으며, 대부분의 환자는 중국, 베트남 등 결핵 고위험국가 출신이었다. 국내 외국인 결핵환자 분리균의 계통은 출신 국가와 지역에 따라 다른 분포를 나타내었다. 또한, 결핵균의 유전형이 클러스터를 이루는 비율은 내국인(55.3%)에 비해 외국인(23.4%)은 낮아, 국내 외국인 결핵환자의 발생은 최근 감염보다는 잠복결핵의 활성화에 의한 것으로 사료된다. 보다 정밀한 유전형 특성 분석을 위해 변별력 높은 유전형검사법의 도입이 요구된다.

주요 검색어: 결핵, 외국인, 유전형 분석

들어가는 말

결핵은 Mycobacterium tuberculosis에 감염되어 유발되는 감염병으로 전 세계적으로 해마다 약 천만 명의 신환자가 발생하는 것으로 추정되고 있다. 결핵균의 전파는 매개체 없이 공기감염을 통해 이루어진다고 알려져 있으며, 감염 후 평생에 걸쳐 감염인의약 5~10%가 활동성 결핵으로 이환되므로 질병 전파의 확산을 차단하기 위해서는 조기 진단과 적절한 치료가 필요하다[1]. 국내의경우, 집단시설 결핵 역학조사와 결핵 민간—공공협의체 사업 등적극적인 국가결핵관리 사업 수행을 통해 결핵환자의 발생규모가 2001년 34,123명에서 2018년 26,433명으로 지속적으로 감소하고 있다. 하지만, 동일 기간 외국인 결핵 신환자의 수는 126명에서 1,398명으로 10배 이상 증가하였다[2]. 결핵 고위험 국가 출신의

이민자 또는 노동자들에 의한 결핵발생 및 확산은 미국, 유럽 등 결핵 저위험 국가뿐 아니라 우리나라를 포함하는 중등도 위험 국가에서도 공중보건학적인 문제를 야기하고 있다. 이를 방지하기 위해 우리나라에서는 결핵환자가 인구 10만 명당 50명 이상이고 국내에서 취업, 유학 등 집단 활동을 하는 체류자격 소지자가 많은 중국, 스리랑카, 러시아 등 19개 국가의 국적자가 우리나라에 장기체류하기 위해서는 입국 전에 결핵 진단서 제출을 의무화하여 활동성 결핵환자의 국내 입국을 제한하고 있다. 하지만, 활동성 결핵환자 검진만으로는 잠복결핵감염자의 활동성 결핵으로의 이환을 방지할 수 없는 문제점을 내재하고 있다[3].

결핵균 유전형검사는 결핵환자 간 감염경로 분석, 집단발생조기 인지, 재발/재감염 감별, 유행주(endemic strain)의 유무 확인 등 결핵관리를 위해 반드시 필요한 검사법이다. 결핵은 지역/국가에

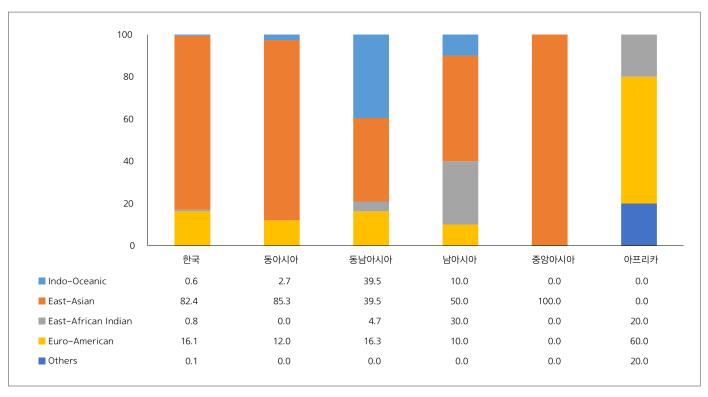


그림 1. 지역에 따른 결핵균 계통 분포

따라 호발하는 결핵균의 계통 분포가 다르다고 알려져 있으며, 결핵균의 유전형은 병원성과 관련이 있다고 알려져 있다[4].

국가결핵관리를 위해 외국인 결핵 환자의 감염경로에 대한 분석이 필요하나, 현재까지 이에 대한 연구는 전무한 실정으로 본 글에서는 집단시설 결핵 역학조사를 통해 분리된 결핵균을 대상으로 Spoligotyping과 24유전자좌 Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat(MIRU-VNTR)법을 실시하여 국내 외국인에서 분리된 결핵균의 유전형과 특성을 분석하고자 하였다.

몸 말

2017~2018년 동안 집단시설 결핵 역학조사를 통해 수집한 결핵균 3,253개 중 외국인 환자에서 분리된 균주는 141주(4.3%)였다. 배양양성 외국인 결핵환자의 국적은 총 24개국으로 이 중 14개국[중국(68주), 베트남(10주), 네팔(8주), 태국(8주), 미얀마(7주), 인도네시아(6주), 필리핀(6주), 몽골(5주), 우즈베키스탄(4주), 캄보디아(4주), 동티모르(1주), 말레이시아(1주), 인도(1주), 파키스탄(1주)]이 장기 체류 사증 발급에 결핵검사가 필요한 19개고위험국 국가에 속해 있었으며, 대부분의 환자(92.2%)가 이들국가 국적이었다. 내국인의 경우 East—Asian이 82.4%로 가장 높은비율을 차지하며, 다음으로 Euro—American(16.1%), East—African Indian(0.8%), Indo—Oceanic(0.6%) 순으로 차지하는 양상을 보였다. 외국인 환자의 국적을 지역별로 구분하여 결핵균 계통을 분석한결과, 동아시아(75주)에서는 East—Asian 균주가 85.3%를 차지하고있어 국내의 82.4%와 유사한 양상을 보였으나, 동남아시아(43주), 남아시아(10주), 아프리카(4주)의 East—Asian 균주 분포는 50%이하였다. 한편, 중앙아시아(6주)의 결핵균은 모두 East—Asian으로외국인 환자의 출신지역에 따라 결핵균의 유전적 분포가 달라지는 것을 확인하였다(그림 1).

내국인과 외국인 결핵환자의 특성을 분석한 결과, 남성의 비율이 내국인(57.5%)과 외국인(66.0%) 모두에서 여성보다 높았다. 결핵환자의 연령별 분포는 내국인의 경우 19세 이하는

표 1. 내국인과 외국인 결핵환자 특성 비교

| 특성 | 결핵환자 수 (%) | |
|---------|-------------|----------|
| | 내국인 | 외국인 |
| 성별 | | |
| 남성 | 1,789(57.5) | 93(66.0) |
| 여성 | 1,323(42.5) | 48(34.0) |
| 연령 | | |
| ≤19 | 223(7.2) | 8(5.7) |
| 20~34 | 671(21.6) | 82(58.2) |
| 35~49 | 615(19.8) | 26(18.4) |
| 50~64 | 605(19.4) | 22(15.6) |
| ≥65 | 998(32.1) | 3(2.1) |
| 집단시설 | | |
| 대학교 | 195(6.3) | 29(20.6) |
| 의료기관 | 418(13.4) | 2(1.4) |
| 요양기관 | 881(20.7) | 6(4.2) |
| 직장 | 1,228(39.5) | 95(67.4) |
| 기타 | 627(20.1) | 9(6.4) |
| 클러스터 | | |
| 유전형 일치율 | 1,721(55.3) | 33(23.4) |

7.2%, 20~34세와 35~64세는 20% 내외, 65세 이상은 32.1%로 고연령층에서 환자가 많이 발생한 반면, 외국인에서는 20~34세(58,2%)와 35~64세(34%)에 대부분의 환자가 분포하였다. 또한, 환자가 소속된 역학조사 대상 기관별로 분석한 결과, 내국인은 직장(39.5%), 요양시설(요양병원 포함, 20.7%), 의료기관(13.4%), 대학교(6.3%) 등 여러 기관에 고르게 분포하였으나, 외국인은 직장(67.4%)과 대학교(20.6%)에 대부분의 환자가 소속되어 있었다. 24유전자좌 MIRU-VNTR을 활용해 결핵균 개개의 유전형을 분석한 결과, 내국인 분리 결핵균의 55.3%는 다른 균주와 동일한 유전형을 가지는 균주들(클러스터, genomic cluster)로 확인되었으나 외국인 균주에서는 23.4%만이 클러스터를 이루는 것을 확인하였다(표 1). 또한, 외국인 균주 클러스터 중 9건만이 역학적 연관성을 가지고 있었다.

맺는 말

특정 국가 또는 지역의 결핵균 계통은 역사적인 밀접성과 인적교류에 따라 분포형태가 달라지는 것으로 알려져 있다. 국내를 포함한 동아시아 지역의 경우 중국과 밀접한 연관성을 가져 East Asian (Beijing) 계통이 다수를 차지하고 있는 것으로 알려져 있으며, 본 연구결과에서도 내국인 분리 결핵균의 82,4%가 East Asian 계통으로 유사한 결과를 보였다. 국내 결핵환자 중 외국인 환자의 비율은 점차적으로 증가하고 있어 결핵관리를 위해 결핵균 계통분석을 통한 감염경로와 전파현황에 대한 추가적인 분석이 필요하다. 외국인 결핵환자의 감염경로는 크게 두 가지로 추정할 수 있는데. 첫째로는 자국에서 감염되어 잠복결핵상태로 우리나라에 입국한 후 활동성 결핵으로 이환되는 경우가 있다. 두 번째로는 우리나라에 입국한 이후에 결핵에 감염되어 발병하는 경우가 존재한다. 외국에서 수행한 선행연구들에 따르면 결핵 고위험국가 출신의 이민자와 외국인 노동자 등 장기체류자의 결핵 발생률은 입국 첫해와 입국 후 2~4년 사이에 가장 높은 것으로 알려져 있다. 이들을 대상으로 결핵균 유전형분석 결과, 다수의 외국인 결핵환자의 결핵균은 체류 중인 국가에서 분리되는 결핵균과는 다른 유전형을 보여 자국에서 감염된 이후 발생하는 것으로 추정되고 있다[5,6]. 본 연구결과에서도 국내 외국인 결핵환자 분리균의 계통이 지역과 국가에 따라 다른 분포를 보이는 것으로 확인되었으며, 결핵균의 유전형이 클러스터를 이루는 비율이 내국인에 비해 외국인에서 낮은 것으로 미루어 볼 때 국내 외국인의 감염경로 또한 해외 사례와 유사하게 출생국가에서 감염된 것으로 추정된다.

본 유전형 분석 대상이 국내 전체 결핵환자가 아니라 집단시설 결핵 역학조사와 관련된 환자에 국한되어 있다는 점에서 역학조사과정에서 인지하지 못한 접촉자들 간에 일어나는 전파에 대한 분석이 누락될 가능성이 존재한다. 또한, 외국인의 입국일과 결핵 발생 신고일, 기저질환 등에 대한 역학정보를 포함하지 않아 결핵균 유전형검사 결과와 종합적인 분석이 불가능하였다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 유전형 분석결과를 통해 국내 외국인 결핵환자는 최소한 집단시설 내 전파를 통한 집단발생보다는 독립적으로 발생하고 있으며, 이들의 감염이 국내 감염보다는 출생국 내 감염에 기인하는 것으로 추정할 수 있다. 외국인 유래 결핵균의 전파를 국내 방지하기 위해 적극적인 결핵검진과 치료 체계 구축이 필요할 것으로 보인다. 향후 대표성을 가지는 결핵균 유전형 분석을 위해 분석대상 확대와 변별력 높은 유전형검사의 도입이 요구된다.

① 이전에 알려진 내용은?

국내 결핵환자의 수는 2000년 이후 지속적으로 감소하고 있으나, 외국인 결핵환자의 수는 증가하고 있다. 그러나 외국인 결핵환자의 감염경로에 대한 연구는 전무한 상황으로 이에 대한 분석이 필요하다.

② 새로이 알게 된 내용은?

외국인 결핵환자로부터 분리된 결핵균의 계통 분포현황은 지역과 국가에 따라 다른 것을 확인하였다. 또한, 결핵균이 클러스터를 이루는 비율이 내국인(55.3%)에 비해 외국인(23.4%)에서 낮은 것을 확인하였다.

③ 시사점은?

국내 외국인 결핵환자 발생은 국내보다는 출생국 내 감염에 의해 기인할 가능성이 높으므로 조기 진단과 치료 체계 구축을 통한 국내 확산 차단이 필요하다.

참고문허

- 1. WHO. Global tuberculosis report 2017. 2018.
- 2. 질병관리본부. 결핵환자 신고 현황 연보. 2018.
- 3. 질병관리본부, 국가결핵관리지침, 2019.
- 4. Dario GDV and Laura P-L. The evolution of genotyping strategies to detect, analyze, and control transmission of tuberculosis. Microbiol Spectrum, 2016;6(5).
- 5. Lu CW. et al. Tuberculosis among migrant workers in Taiwan. Globalization and Health. 2019;15:18.
- 6. Tsang CA. et al. Tuberculosis among foreign-born persons diagnosed ≥10 years after arrival in the United States, 2010-2015. MMWR. 2017;66:11.

Abstract

Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from foreigners among the contact investigations in Korea, 2017-2018

Ha Jee Min, Yoo Jae II, Kim Dong Hyeok, Hwang Kyu Jam Division of Bacterial Diseases, Center for Laboratory Control of Infectious Disease, KCDC

In South Korea, the number of local tuberculosis (TB) patients has continued to decline, whereas the proportion of foreign TB patients has been on the rise. This epidemiology study aimed to explore the characteristics of genotypes and transmission routes of TB isolates in foreign patients. This study genotyped a total of 3,253 mycobacterium tuberculosis isolates from congregate facilities, such as schools, companies, and hospitals etc., with conventional contact investigations from 2017 to 2018. TB genotyping was performed with using spoligotyping and 24-loci Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat (MIRU-VNTR). TB isolates from foreign patients were 141 and 92.2% of isolates were belong to 14 countries with high TB incidence. The distribution of the lineage of TB strains from foreigners were different from regions and countries. And clustering rate of TB isolates from foreigners (23.4%) was lower than that of Korean (55.3%). In conclusion, reactivaton of latent TB infection seems to be a major risk factor for foregin active TB cases rather than recent transmission. The need to expand the analyzing group from contact investigatin setting to entire TB patients in Korea and employ the newer molecular technique such as whole genome sequence is advocated.



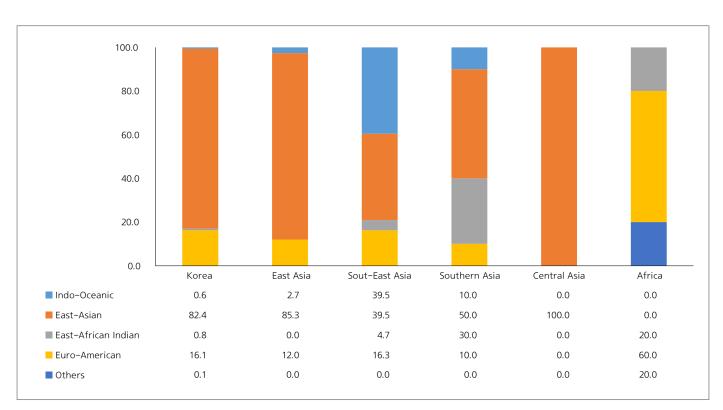


Figure 1. Distribution of the TB lineages by geographical region

Table 1. Differences in the characteristics between Korean and Foreign TB patients

| Characteristic — | No. of TB cases (%) | |
|------------------|---------------------|------------|
| | Koreans | Foreigners |
| Sex | | |
| Male | 1,789(57.5) | 93(66.0) |
| Female | 1,323(42.5) | 48(34.0) |
| Age group(yrs) | | |
| ≤19 | 223(7.2) | 8(5.7) |
| 20-34 | 671(21.6) | 82(58.2) |
| 35-49 | 615(19.8) | 26(18.4) |
| 50-64 | 605(19.4) | 22(15.6) |
| ≥65 | 998(32.1) | 3(2.1) |
| Facility | | |
| College | 195(6.3) | 29(20.6) |
| Medical center | 418(13.4) | 2(1.4) |
| Nursing home | 881(20.7) | 6(4.2) |
| Working place | 1,228(39.5) | 95(67.4) |
| Others | 627(20.1) | 9(6.4) |
| Clustering | | |
| Yes | 1721(55.3) | 33(23.4) |