

폐결핵이 의심되는 성인 환자에서 투베르쿨린 검사의 유용성

¹성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과, ²방사선과

강은해¹, 고원중¹, 권오정¹, 김경찬¹, 이병훈¹
황정혜¹, 서지영¹, 정만표¹, 김호중¹, 이경수²

=Abstract=

Usefulness of Tuberculin Test in Adult Patients with Suspected Pulmonary Tuberculosis

Eun Hae Kang, M.D.¹, Won-Jung Koh, M.D.¹, O Jung Kwon, M.D.¹,
Kyung Chan Kim, M.D.¹, Byoung-Hoon Lee, M.D.¹, Jung Hye Hwang, M.D.¹,
Gee Young Suh, M.D.¹, Man Pyo Chung, M.D.¹, Hojoong Kim, M.D.¹,
Kyung Soo Lee, M.D.²

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine and

²Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : The tuberculin skin test has been used to diagnose latent tuberculosis infection, but is not widely used to diagnose or exclude pulmonary tuberculosis. The objective of this study was to evaluate the diagnostic utility of the tuberculin test in diagnosing and excluding pulmonary tuberculosis, and differentiating pulmonary tuberculosis from nontuberculous mycobacteria (NTM) pulmonary disease, when a sputum acid-fast bacilli (AFB) smear was positive.

Material and Methods : From October 2002 to August 2003, among all the inpatients of the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine at Samsung Medical Center, 258 patients with clinical suspicion of pulmonary tuberculosis were enrolled and underwent a tuberculin test.

Results : 156 males and 102 females were included, with a mean age of 57.5 years. The final diagnoses included lung cancer in 89 cases (34.5%), pulmonary tuberculosis in 59 cases (22.9%), bacterial pneumonia in 33 cases (12.8%) and NTM pulmonary disease in 24 cases (9.3%). The positive tuberculin test rate was higher in the tuberculosis than non-tuberculosis group; 81.4 (48/59) vs. 42.4% (81/199).

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (00-PJ1-PG1-CH03-0001)

Address for correspondence:

Won-Jung Koh, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Ilwon Kangnam gu, Seoul 135-710, Republic of Korea.

Phone : (822) 3410-3429 Fax : (822) 3410-3849 E-mail : wjkoh@smc.samsung.co.kr

($p < 0.001$). In 208 patients with a negative sputum AFB smear, the result of the tuberculin test was positive in 69.4% (25/36) of the tuberculosis group and in 44.8% (77/172) of the non-tuberculosis group ($p = 0.007$), so a positive result of the tuberculin test could predict pulmonary tuberculosis with 69.4% sensitivity, 55.2% specificity, a 24.5% positive predictive value and a 89.6% negative predictive value. In 50 patients with a positive sputum AFB smear, the positive rates of the tuberculin test were 83.9% (26/31) in tuberculosis group and 21.1% (4/19) in NTM pulmonary disease group ($p < 0.001$), so a positive result of the tuberculin skin test could predict pulmonary tuberculosis with 83.9% sensitivity, 78.9% specificity, a 86.7% positive predictive value and a 75.0% negative predictive value.

Conclusion : The tuberculin test could be useful in excluding pulmonary tuberculosis when the sputum AFB smear is negative, and to differentiate pulmonary tuberculosis from NTM pulmonary disease when the sputum AFB smear is positive. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2004, 56:268-279)

Key words : Tuberculin test, Pulmonary tuberculosis, Atypical mycobacteria, Diagnosis, Korea.

서론

폐결핵은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 발생하는 질병이므로 폐결핵의 진단은 호흡기 검체로부터 미생물학적으로 결핵균을 분리하는 것이 가장 확실한 방법이다¹⁻⁴. 하지만 결핵균 배양 검사는 수 주 이상의 시간이 필요하다. 객담 항산균 도말검사는 저렴하고 간편한 검사이며, 검사 결과를 빨리 얻을 수 있지만, 50-80%의 폐결핵 환자에서만 도말 검사가 양성이어서, 도말 검사가 음성일 때 폐결핵을 배제할 수 없다는 단점이 있다^{3,5}. 따라서 증상과 흉부 방사선 사진에서 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 검사가 음성인 환자에서 활동성 폐결핵을 진단하거나 배제하는 것이 임상적으로 항상 쉬운 일은 아니다²⁻⁵.

투베르쿨린 검사(tuberculin test)는 결핵균 감염 여부를 확인하기 위한 검사로 주로 잠복결핵(latent tuberculosis)의 진단에 사용되고 있으며, 성인 폐결핵의 진단에는 많이 사용되지 않고 있다²⁻⁴. 그런데 최근 국내외에서 임상적으로 폐결핵이 의심이 되지만 객담 도말 음성인 환자에서 투베르쿨린 또는 비씨지 검사를 이용하여 그 결과가 음성인 경우에는 폐결핵을 배제할 수 있다는 연구결과가 보고되

어, 폐결핵을 진단하는데 피부반응검사가 유용할 수 있음을 시사하였다^{6,7}.

또한 객담 항산균 도말검사는 전통적으로 폐결핵의 진단에 가장 중요한 검사로 여겨져 왔지만¹⁻⁴, 결핵균과 비결핵성 마이코박테리아(nontuberculous mycobacteria, NTM)를 구별할 수 없다는 제한점이 있다^{3,5}. NTM 폐질환의 빈도가 상대적으로 높은 미국과 호주의 일부 지역에서는 도말 양성 객담의 30-50%까지 결핵균이 아닌 NTM이 분리되고 있으며⁸⁻¹⁰, 최근 국내에서도 10%의 도말 양성 객담에서 NTM이 분리되고 있다고 밝혀져, 국내에서도 객담 도말 양성 환자에서 폐결핵과 NTM 폐질환의 감별이 필요함을 시사하였다¹¹.

미국에서는 객담 도말 검사에서 양성일 때 결핵균에 대한 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test) 결과에 따라 폐결핵과 NTM 감염을 구별할 것을 권장하고 있지만¹², 국내에서는 시설과 비용 등의 문제로 이러한 진단적 접근 방식을 사용하지 못하고 있다. 객담 도말 양성 환자에서 폐결핵과 NTM 폐질환의 감별에 투베르쿨린 검사의 유용성에 대해서는 아직까지 연구된 바가 없는 실정이다.

본 연구는 첫째, 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 음성인 환자에서 투베르쿨린 검사가 폐결핵을 진

단하거나 배제하는 것에 도움이 되는 지와 둘째, 객담 도말 양성 환자에서 폐결핵과 NTM 폐질환을 감별하고자 할 때 투베르쿨린 검사가 도움이 되는 지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2002년 10월 1일부터 2003년 8월 31일까지 삼성서울병원 호흡기내과 병동에 입원한 환자 중 증상 및 징후, 흉부 방사선 검사 소견 등을 기초로 담당 의사가 초기 감별진단에 폐결핵을 포함하여 객담 검사와 함께 투베르쿨린 검사를 시행한 258명을 대상으로 하였다.

2. 투베르쿨린 검사

투베르쿨린 검사는 purified protein derivatives (PPD) RT 23 TU 0.1 ml (2 TU)를 왼쪽 아래팔 전면 내측부위에 피내 주사하였다. 환자에게 검사의 목적을 설명하였으며, 주사 후 48-72 시간 후 사전 훈련을 받은 호흡기내과 간호사가 주사 부위에 발생한 경결(induration)을 촉진으로 감지한 후, 팔의 길이와 직각이 되는 가장 긴 직경을 mm 단위로 측정하였으며^{3,13}, 경결의 크기가 10 mm 이상인 경우를 양성 반응으로 해석하였다. 투베르쿨린 검사의 해석에 비씨지 반흔 여부는 고려하지 않았다¹⁴.

3. 원인질환의 진단

모든 환자는 객담 항산균 도말 및 배양 검사를 3회 이상 시행하였다. 객담 항산균 도말 검사는 carbol-fuchsin을 이용한 Ziehl-Neelsen 염색법을 이용하였다. 도말 검사 결과는 정량적으로 판정하였으며, 100 시야에서 항산균이 1-9개 관찰되는 1+ 이상을 도말 양성으로 정의하였다³. 객담에서 오염

균 제거를 위한 전처치는 N-acetyl-L-cystein 2% NaOH 처리법을 사용하였다. 배양검사를 위한 고체배지는 3% Ogawa 배지(대한결핵협회 결핵연구원, 서울, 대한민국)를 이용하였고, 1주일에 한번씩 배지를 관찰하여 균주의 성장여부를 확인하였고 최종적으로 8주까지 배양한 후 결과를 판정하였다.

담당의사의 판단에 따라 흉부전산화단층촬영, 기관지내시경을 통한 기관지세척 또는 경기관지 폐생검(transbronchial lung biopsy), 경흉부 흡인생검(transthoracic aspiration biopsy) 등을 시행하였고, 객담 또는 기관지 세척액 등 호흡기 검체를 대상으로 Amplicor Mycobacterium tuberculosis Test (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA)를 이용하여 결핵균에 대한 핵산증폭검사를 시행하였다^{3,12}.

최종 진단명은 폐결핵, NTM 폐질환, 세균성 폐렴, 폐암 등으로 분류하였다. 폐결핵이 의심되는 방사선학적 병변이 있으면서 호흡기 검체에서 결핵균이 배양되거나 결핵균에 대한 핵산증폭검사가 양성인 경우 그리고 상기 미생물학적 진단기준을 만족하지 못하지만 흉부 전산화단층촬영에서 공동, 소엽성 경화(lobular consolidation), 다발성 소결절이나 나뭇가지에 싹이 나는 모양(tree-in-bud appearance)의 세기관지염을 시사하는 병변 등 활동성 결핵을 시사하는 소견^{15,16}이 있고, 항결핵 치료 후 임상적, 방사선학적 호전이 있는 경우를 폐결핵으로 진단하였다. 그리고 객담 또는 기관지 세척액 등 호흡기 검체에서 NTM이 반복적으로 분리되면서 1997년 미국 흉부학회의 NTM 폐질환의 진단 기준을 만족하는 경우를 NTM 폐질환으로 진단하였다¹⁷.

기침, 가래, 발열 등의 급성 호흡기 감염을 시사하는 증상이 있으며 신체검사 및 단순 흉부 방사선 촬영에서 폐렴을 시사하는 소견이 있고 동시에 객담 항산균 도말 및 배양 검사가 모두 음성이면서 항생제 사용 후 임상적, 방사선학적 호전이 있는 경우를 세균성 폐렴으로 진단하였다^{18,19}. 폐조직

Table 1. Final diagnosis of the 258 patients in whom active pulmonary tuberculosis was initially included in the differential diagnosis on admission

Diagnosis	Number of patients
Lung cancer	89 (34.5%)
Pulmonary tuberculosis	59 (22.9%)
Bacterial pneumonia	33 (12.8%)
NTM* pulmonary disease	24 (9.3%)
Bronchiectasis	19 (7.4%)
Others	34 (13.2%)
Total	258 (100%)

* nontuberculous mycobacteria

또는 호흡기 검체로부터 암세포를 확인한 경우는 폐암으로 진단하였다²⁰.

4. 통계분석

투베르쿨린 검사 결과가 폐결핵을 진단하는데 유용성이 있는가를 평가하기 위해 전체 환자를 폐결핵과 비결핵성 폐질환으로 나누어 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 구하였으며²¹, 객담 도말 검사 결과에 따라 객담 도말 음성인 환자를 폐결핵과 비결핵성 폐질환으로 그리고 객담 도말 양성인 환자를 폐결핵과 NTM 폐질환으로 나누어 따로 분석하였다.

통계분석은 Windows용 SPSS 프로그램(SPSS Release 10.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 실시하였다. 각 군간 투베르쿨린 양성률의 차이는 chi-square test로 비교하였고, 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 최종진단

대상 환자는 남자가 156명, 여자가 102명이었고 평균 연령은 57.5세 (범위 19-84세)였다. 최종 진단은 빈도 순으로 폐암 89명(34.5%), 폐결핵 59명(22.9%), 세균성 폐렴 33명(12.8%), NTM 폐질환

24명(9.3%) 등이었고 이외에 과거 결핵의 반흔 9명(3.5%), 양성 폐결절 7명(2.7%), 폐 사르코이드증(pulmonary sarcoidosis) 5명(1.9%), 전이성 암 3명(1.2%), 호산구성 폐침윤 3명(1.2%), 폐섬유화증 2명(0.8%), 진폐증 2명(0.8%), 폐혈전색전증 2명(0.8%), 폐분리증(pulmonary sequestration) 1명(0.4%) 등의 순이었다(Table 1).

폐결핵으로 진단된 환자 59명 중 40명은 미생물학적으로 진단된 경우로서, 이중 35명은 결핵균 배양 양성이었다고 5명은 배양은 음성이었지만 객담 또는 기관지 세척액을 이용한 결핵균에 대한 핵산 증폭검사가 양성이었다. 이들 40명을 제외한 19명은 미생물학적 기준을 만족하지는 못하였지만 흉부 전산화단층 촬영에서 활동성 결핵을 시사하는 소견이 있고, 항결핵치료 후 임상적, 방사선학적 호전 반응을 보인 환자였다. 이들 19명 중 10명은 경기관지 폐생검, 경흉부 흡인생검 등 검사에서 육아종 등 마이코박테리아 감염에 합당한 병리조직학적 소견을 확인하였다.

2. 폐결핵과 비결핵성 폐질환 환자에서 투베르쿨린 양성률의 차이

먼저, 전체 환자를 폐결핵과 비결핵성 폐질환으로 나누어 투베르쿨린 검사 결과를 비교하였을 때 폐결핵 환자의 81.4%(48/59)와 비결핵성 폐질환 환자의 42.2%(84/199)가 양성을 보여 폐결핵 환자에서

Table 2. The results of tuberculin test in the 258 patients with clinical suspicion of pulmonary tuberculosis who underwent the tuberculin test

Tuberculin test	Tuberculosis	Non-tuberculosis	Total
Positive	48	84	132
Negative	11	115	126
Total	59	199	258

Sensitivity=48/59=81.4%; specificity=115/199=57.8%;
positive predictive value=48/132=36.4%; negative predictive value=115/126=91.3%

Table 3. The results of tuberculin test in the 208 patients with a negative sputum acid-fast bacilli smear

Tuberculin test	Tuberculosis	Non-tuberculosis	Total
Positive	25	77	102
Negative	11	95	106
Total	36	172	208

Sensitivity=25/36=69.4%; specificity=95/172=55.2%;
positive predictive value=25/102=24.5%; negative predictive value=95/106=89.6%

유의하게 양성 반응이 높게 나타났으며 ($p<0.001$), 민감도 81.4%(48/59), 특이도 57.8%(115/199), 양성 예측치 36.4%(48/132), 음성 예측치 91.3%(115/126)를 보였다(Table 2). 최종적으로 폐결핵으로 진단된 59명 중 투베르쿨린 반응 결과가 음성을 보인 환자는 11명(18.6%)으로, 이 중 65세 이상의 노인 환자가 7명(63.6%), 폐결핵 이외에 림프절 결핵, 심장막염(pericarditis) 등을 동반한 파종성 결핵 환자가 3명(27.3%)이었다.

3. 객담 도말 음성 환자에서 폐결핵과 비결핵성 폐질환에 따른 투베르쿨린 양성률의 차이

임상적으로 폐결핵이 감별진단에 포함되었지만 객담 도말 음성인 환자 208명을 대상으로 살펴보았을 때, 폐결핵 환자의 69.4%(25/36)와 비결핵성 폐질환 환자의 44.8%(77/172)에서 투베르쿨린 양성 반응을 보였다($p=0.007$). 객담 도말 음성 환자에서 투베르쿨린 양성 반응이 폐결핵을 예측하는 민감도와 특이도는 각각 69.4%(25/36)와 55.2%(95/172)였고, 양성 예측치는 24.5%(25/102)로 낮았으나, 음

성 예측치는 89.6%(95/106)로 상대적으로 높았다(Table 3).

4. 객담 도말 양성 환자에서 폐결핵과 NTM 폐질환에 따른 투베르쿨린 양성률의 차이

객담 도말 양성 환자 50명 중에는 폐결핵 환자가 31명, NTM 폐질환 환자가 19명이었다. 이 환자들에서 투베르쿨린 검사 결과를 비교하였을 때, 폐결핵 환자의 83.9%(26/31)와 NTM 폐질환 환자의 21.1%(4/19)에서 각각 양성을 보였다($p<0.001$). 객담 도말 양성 환자에서 투베르쿨린 양성 반응이 폐결핵을 예측하는 민감도와 특이도는 각각 83.9%(26/31)와 78.9%(15/19)였고, 양성 예측치와 음성예측치는 각각 86.7%(26/30)와 75.0%(15/20)로 나타났다(Table 4).

고 찰

성인 폐결핵의 진단에는 객담 항산균 도말 및 배양 검사, 흉부 방사선 검사와 같은 세 가지 방법이

Table 4. The results of tuberculin test in the 50 patients with a positive sputum acid-fast bacilli smear

Tuberculin test	Tuberculosis	NTM* disease	Total
Positive	26	4	30
Negative	5	15	20
Total	31	19	50

* nontuberculous mycobacteria

Sensitivity=26/31=83.9%; specificity=15/19=78.9%;

positive predictive value=26/30=86.7%; negative predictive value = 15/20 = 75.0%

주로 사용되고 있다²⁻⁵. 객담 결핵균 배양 검사는 폐결핵을 확진할 수 있는 방법이지만, 수 주 이상의 오랜 시간이 필요하고 비용이 많이 든다는 단점이 있다. 객담 도말 검사는 저렴하고 간편한 검사이며, 검사 결과를 빨리 얻을 수 있어 환자관리에 편리하지만, 검사가 음성일 때 폐결핵을 배제할 수 없다는 단점이 있다^{3,5}. 또한 흉부 방사선 소견은 다른 질환과 중복될 수 있으며 그 자체만으로 폐결핵을 확진 하기 힘들다²⁻⁵. 따라서 증상과 흉부 방사선 사진에서 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 검사가 음성인 환자에서 항결핵제 투여 여부를 결정하는 것은 임상에서 흔히 마주치는 문제이다⁵. 우리나라에서 폐결핵으로 치료받는 환자의 50%가 균 음성이라는 사실은 아직까지도 많은 환자가 방사선학적 진단을 통해 항결핵치료를 받고 있음을 말해 준다²². 또한 폐결핵의 확실한 진단 기준으로 여겨지고 있는²⁴ 객담 항산균 도말 검사도 결핵균과 NTM을 구별할 수 없다는 제한점이 있으며³, 이것이 국내에서도 실제적인 문제가 되고 있음이 보고된 점¹¹ 등을 고려하면 전통적으로 폐결핵의 진단에 사용되어 왔던 객담 도말 검사와 배양 검사, 흉부 방사선 검사는 모두 어느 정도의 제한성을 가진 검사라고 할 수 있다.

투베르쿨린 검사는 결핵균의 감염 여부를 밝히기 위한 목적으로 주로 이용되고 있으며, 폐결핵이 의심되는 환자에서 진단적 목적으로는 사용이 제한되고 있다. 가장 중요한 이유는 위음성과 위양성 반응 때문이다¹⁴. 활동성 폐결핵 환자를 대상으로

하여 투베르쿨린 검사를 시행하였을 때 20-30% 내외의 환자들에서는 양성 반응을 보이지 않는다²³⁻²⁶. 이러한 무반응(anergy)은 환자의 연령, 영양상태 혹은 면역상태 등의 인자와 관련이 있다²³⁻²⁶. 또한 NTM 감염 혹은 과거 비씨지 접촉에 의해서 위양성 반응이 나타날 수도 있다¹⁴. 이러한 점은 폐결핵이 의심되는 환자에서 진단적 목적으로 투베르쿨린 검사를 사용하는데 제한점으로 여겨져 왔다.

본 연구에서도 투베르쿨린 양성 반응이 폐결핵 환자의 81.4%와 비결핵성 폐질환 환자의 42.2%에서 관찰되어 폐결핵 환자에서 양성 반응이 높다는 것을 확인할 수 있었고, 또한 이는 이제까지 보고되었던 것과 비슷한 정도의 위음성률이라는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 폐결핵으로 최종적으로 진단된 59명 중 11명(18.6%)에서 투베르쿨린 음성 반응을 보였는데, 이 중 7명(64%)이 65세 이상의 노인 환자였고, 3명(27%)은 폐결핵 이외에 림프절 결핵, 심장막염(pericarditis) 등을 동반한 과중성 결핵으로 이러한 요인이 투베르쿨린 검사에 영향을 미쳤을 것으로 사료된다.

그런데 최근 폐결핵이 의심이 되지만 객담 도말 검사가 음성인 환자에서 투베르쿨린 검사 등 피부 반응검사가 폐결핵을 배제하는 데 도움을 줄 수 있다는 국내외 연구 결과가 보고되었다. 2002년 국내 한 대학병원 호흡기내과에 입원한 환자들을 대상으로 한 연구에서 객담 도말 음성인 환자에서 투베르쿨린 검사 결과가 음성인 경우에는 폐결핵을 배제할 수 있는 가능성이 높다고 하였으며⁶,

2003년 인도에서 비씨지 검사를 이용하여 검사 결과가 음성인 경우에는 역시 폐결핵을 배제하는 데 유용성이 있다고 보고하였다⁷.

폐결핵이 의심되는 환자에서 가장 먼저 확인할 수 있는 검사는 객담 도말 검사이다. 그리고 객담 도말 검사 결과에 따라 임상외사의 접근은 두 가지로 나눌 수 있을 것이다. 객담 도말 음성인 환자에서는 도말 음성 폐결핵으로 진단하고 항결핵제 치료를 시작 할 것인지 아니면 추후 배양 결과를 기다릴 지 여부를 결정해야 할 것이다. 그리고 객담 도말 양성인 환자에서는 도말 양성 폐결핵으로 진단하고 바로 항결핵제 치료를 시작 할 것인지 아니면 NTM 폐질환의 가능성을 고려해서 추가적인 검사를 시행할 것인지 여부를 결정해야 할 것이다. 이러한 점을 고려하여 본 연구는 객담 도말 검사 결과에 따라 투베르쿨린 검사의 진단적 유용성을 따로 알아보았다.

우선 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 음성인 208명의 환자에서 투베르쿨린 검사 양성인 폐결핵을 진단하는 민감도와 특이도는 각각 69.4%와 55.2%이고 양성 예측치는 24.5%로 매우 낮지만, 투베르쿨린 검사가 음성일 때 폐결핵을 배제할 수 있는 음성 예측치는 89.6%로 상대적으로 매우 높음을 보여주었다. 이는 앞서 언급한 기존의 국내외 연구와 같은 결과이다^{6,7}. 양 등의 연구에서 전체 210명의 환자 중 폐결핵이 53명(25.2%)이었고⁶, Mathur 등의 연구에서는 전체 104명의 환자 중 폐결핵이 18명(17.3%)으로⁷, 본 연구 대상 환자에서의 폐결핵 유병률 22.9%(59/258)과 크게 다르지 않았다는 점 또한 비슷한 음성 예측치를 보인 것과 관련되었을 것이다. 이러한 결과는 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 음성인 환자에서 고령이나 면역저하상태, 심한 영양결핍 상태 등 투베르쿨린 검사 무반응의 위험인자가 없고 임상적으로 안정된 상태의 환자라면, 바로 항결핵치료를 시작하지 않고 배양 결과를 기다리거나 다른 질환의 가능성을 좀

더 고려해야 함을 시사하는 것이라 할 수 있다.

본 연구에서는 객담 도말 양성 환자 50명에서 투베르쿨린 검사 양성인 폐결핵을 진단하는 민감도와 특이도는 각각 83.9%와 78.9%이고, 양성 예측치가 86.7% 그리고 음성 예측치가 75.0%로 나타났다. 이는 앞서 객담 도말 음성 환자에서와 달리 양성 예측도가 상대적으로 높은 결과로, 객담 도말 양성 환자에서는 투베르쿨린 검사가 양성이면 폐결핵의 가능성이 높고 반대로 투베르쿨린 검사가 음성이면 NTM 폐질환의 가능성이 높음을 시사한다.

배양 결과를 확인하기 이전에 객담 도말 검사에서 양성을 보인 환자를 폐결핵과 NTM 폐질환으로 구별하기 위한 방법은 결핵균에 대한 핵산증폭검사가 현재까지 유일하게 권장되는 방법이라고 할 수 있다. 2000년 미국 질병관리센터는 객담 항산균 도말 검사에서 양성을 보인 경우에 핵산증폭검사를 시행하여 도말과 핵산증폭검사가 모두 양성이면 폐결핵으로 잠정진단하고, 만일 도말 양성이고 핵산증폭검사가 음성이면 NTM에 감염된 것으로 잠정진단 후 최종 진단은 배양결과를 가지고 판단하도록 권장하고 있다¹². 이러한 이유 때문에 미국에서는 폐결핵의 진단에 핵산증폭검사가 상대적으로 광범위하게 이용되고 있다²⁷. 하지만 시설과 비용, NTM 폐질환의 규모 등을 고려할 때 이러한 접근방법을 아직까지는 국내에서는 사용하기 힘든 실정으로 사료된다.

아직까지 국내에서는 NTM 폐질환의 가능성을 크게 고려하지 않고 있어, 객담 도말 검사에서 2회 이상 양성이거나, 1회 양성이면서 흉부방사선촬영상 폐결핵에 합당한 이상 소견이 있으면 “도말양성 폐결핵”으로 진단하고 치료를 하도록 하고 있다^{2,13}. 하지만 국내에서도 NTM 폐질환의 발생이 점차 증가하고 있고, 최근에는 도말 양성 객담의 10%까지 결핵균이 아닌 NTM이 분리되고 있음을 고려하면¹¹, 국내에서도 앞으로는 도말 양성 환자에서 폐결핵과 NTM 폐질환의 감별이 필요하게

될 수 있을 것이다. 이때 미국과 같이 결핵균에 대한 핵산증폭검사를 시행해야 할 지 그리고 시행할 수 있을 지는 현재 국내 의료기관의 결핵균 검사실의 시설과 장비 등을 고려할 때 고려해야 할 점이 많을 것이다. 이런 상황에서 투베르쿨린 검사가 폐결핵과 NTM 폐질환의 감별에 임상적 유용성이 있는 지에 대해서는 현재까지 연구결과가 발표된 적이 없다.

본 연구결과는 도말 양성으로 폐결핵과 NTM 폐질환의 감별이 필요한 환자에서 투베르쿨린 검사가 진단에 도움이 될 수도 있음을 보여주고 있다. 만약 이전에 결핵균이 아닌 NTM이 분리된 적이 있는 환자이거나, 방사선 검사 특히 전산화단층촬영에서 기관지확장증에 동반된 다발성 결절 등의 소견^{17,28-32}이 있어 NTM 폐질환의 가능성이 있는 도말 양성 환자에서는 바로 항결핵치료를 시작하지 않고 추가 검사 즉, 결핵균에 대한 핵산증폭검사를 시행하거나 시행할 수 있는 의료기관으로 의뢰할 지 여부를 결정하는데 비교적 간편하고 비용이 저렴한 투베르쿨린 검사가 이용될 수 있는 가능성을 시사한다고 사료된다.

하지만, 이러한 본 연구결과는 조심스럽게 해석해야 할 것이다. 본 연구에서는 객담 도말 양성 환자 50명 중 31명(62.0%)이 폐결핵이고 19명(38.0%)이 NTM 폐질환이었다. NTM 폐질환의 비율이 이렇게 높은 이유는 NTM 폐질환이 의심되었던 환자는 기관지내시경을 통한 경피적 폐생검 등의 검사를 위해 입원이 필요한 경우가 많았고, 이와는 달리 폐결핵 환자는 많은 경우 외래에서 진단되고 치료를 받았으며 동반질환이나 중증도가 심한 소수의 환자가 입원하였을 것이기 때문이다. 3차 의료기관이라 하더라도 많은 폐결핵 환자는 외래에서 진단되고 치료되고 있으며, 입원이 필요한 폐결핵 환자는 동반질환 또는 폐결핵의 중증도가 심한 소수의 환자이다³³. 따라서 객담 도말 양성 환자 중 38%가 NTM 폐질환 환자인 본 연구의 대상환

자는 전체 객담 도말 양성 환자를 대표할 수 없다고 할 것이다. 객담 도말 양성 환자에서 폐결핵과 NTM 폐질환의 감별에 투베르쿨린 검사가 도움이 될 수 있을 지에 대해서는 향후 외래에 내원하는 환자들을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다.

본 연구에서는 투베르쿨린 검사의 양성을 경결의 크기가 10 mm 이상인 경우로 정의하였다. 성인을 대상으로 잠복결핵의 진단을 위해 사용하는 투베르쿨린 검사의 양성기준은 아직 국내에서는 마련되지 않은 상태이고, 미국에서는 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus) 감염이나 장기이식 등 면역억제상태가 아닌 환자에서 최근 감염(recent infection)이 의심되거나 결핵의 위험이 높은 군에서는 10 mm를 양성의 기준으로 하고 있다¹⁴. 과거 비씨지 접종을 받은 경우에는 투베르쿨린 검사가 음성보다 양성이 나올 가능성이 높은 것이 사실이지만³⁴, 비씨지 접종 특히 1세 이전 신생아 시기 접종으로 유도된 양성 반응은 시간이 경과함에 따라 감소하며, 반응크기가 작다³⁵⁻³⁷. 이 때문에 미국흉부학회와 미국질병관리예방센터는 비씨지 접종 여부에 상관없이 동일한 판정기준을 사용하도록 권장하고 있다¹⁴. 최근 약 5,000명의 비씨지 접종 성인을 포함한 60,000명 이상의 성인을 대상으로 한 이탈리아에서의 연구에서도 비씨지 접종 여부에 상관없이 10 mm를 양성 반응의 기준으로 하는 것이 적절하다고 보고되었다³⁸.

고려해야 할 또 다른 측면은 성인에서의 비씨지 접종률이다. 우리나라에서 비씨지 접종률은 최근 들어 90%를 넘고 있지만 1965년 전국결핵실태조사에 의하면 0-4세의 신생아 또는 유아연령군 접종률은 10% 미만³⁹으로 현재 내과를 찾는 40-50세 이상 성인 환자의 다수는 비씨지 접종을 받지 않았음을 시사한다. 이는 양 등의 연구에서 평균연령 60세의 성인 환자 210명 중 비씨지 반흔 여부를 확인할 수 있었던 199명에서 비씨지 반흔 양성은

40명(21%) 뿐이라는 사실에서도 확인할 수 있다⁶. 본 연구는 이러한 연구결과를 참고로 하여 비씨지 접종 여부에 상관없이 투베르쿨린 양성을 10 mm를 기준으로 하여 연구를 진행하였다.

또한 본 연구는 투베르쿨린 반응의 크기에 따른 분석을 시행하지 않았다. 이는 본 연구의 목적이 우리나라에서 성인 잠복결핵을 진단하기 위한 투베르쿨린 검사의 적절한 양성 기준을 찾고자 하는, 특히 비씨지 접종 여부에 따른 적절한 역치(threshold)를 구하고자 한 연구가 아니기 때문이다. 본 연구의 주된 목적은 10 mm라는 양성반응 기준을 이용한 투베르쿨린 검사가 성인 폐결핵이 의심되는 환자에서 폐결핵을 진단하거나 배제하는데 임상적 유용성이 있는가를 알아보하고자 하는 것이었기 때문이다.

결론적으로 투베르쿨린 검사는 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 음성인 환자에서 폐결핵을 배제하는 데 그리고 도말 양성 환자에서는 폐결핵과 NTM 폐질환을 감별하는 데 임상적 유용성이 있을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

결핵균 감염을 확인하는 방법으로 투베르쿨린 검사가 사용되고 있으나, 폐결핵을 진단하거나 배제하는데 유용성이 있는 지에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않았다. 본 연구는 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 음성인 환자에서 투베르쿨린 검사가 폐결핵을 진단하거나 배제하는 것에 도움이 되는지와, 객담 도말 양성 환자에서 폐결핵과 NTM 폐질환을 감별하고자 할 때 도움이 되는 지를 알아보하고자 하였다.

방 법 :

2002년 10월부터 2003년 8월까지 삼성서울병원 호흡기내과에 입원한 성인 환자 중 폐결핵이 감별진

단에 포함된 환자 258명을 대상으로 투베르쿨린 검사를 시행하여 그 결과를 분석하였다.

결 과 :

남자가 156명, 여자가 102명이었고 평균 연령은 57.5세였다. 최종진단은 폐암 89명(34.5%), 폐결핵 59명(22.9%), 폐렴 33명(12.8%), NTM 폐질환 24명(9.3%) 등이었다. 투베르쿨린 검사는 폐결핵 환자의 81.4%(48/59)와 비결핵성 폐질환 환자의 42.2%(84/199)에서 양성을 보였다($p<0.001$). 객담 도말 음성 환자 208명 중 결핵 환자의 69.4%(25/36)와 비결핵성 폐질환 환자의 44.8%(77/172)에서 양성을 보여($p=0.007$), 투베르쿨린 검사 양성인 폐결핵을 예측하는 민감도와 특이도는 각각 69.4%(25/36)와 55.2%(95/172)였고, 양성 예측치와 음성 예측치는 각각 24.5%(25/102)와 89.6%(95/106)였다. 폐결핵 환자 31명과 NTM 폐질환 환자 19명 등 객담 도말 양성 환자 50명에서는 폐결핵 환자의 83.9%(26/31)와 NTM 폐질환 환자의 21.1%(4/15)에서 양성을 보여($p<0.001$), 민감도와 특이도는 각각 83.9%(26/31)와 78.9%(15/19), 양성 예측치와 음성 예측치는 각각 86.7%(26/30)와 75.0%(15/20)였다.

결 론 :

투베르쿨린 검사는 폐결핵이 의심되지만 객담 도말 음성인 환자에서 폐결핵을 배제하는 데 그리고 도말 양성 환자에서는 폐결핵과 NTM 폐질환을 감별하는 데 임상적 유용성이 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구에 많은 도움을 주신 삼성서울병원 호흡기내과 병동 이창관 수간호사님, 박희성 간호사님 그리고 다른 모든 간호사들께 깊은 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. 김상재. 제10장 결핵균 검사. 대한결핵협회, 대

- 한결핵 및 호흡기학회. 결핵. 4판. 서울: 대한결핵협회, 대한결핵 및 호흡기학회; 1993. p 96-117.
2. 대한결핵 및 호흡기학회. 폐결핵 진료의 기준, 1997. 결핵 및 호흡기질환 1997;44:1447-53.
3. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
4. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2003.
5. Iseman MD. Chapter 6. Clinical presentations: Pulmonary tuberculosis in adults. In: Iseman MD editor. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 129-44.
6. 양종욱, 전만조, 김성중, 이향림, 이승준, 이명구 등. Tuberculin PPD RT23 2 TU를 이용한 투베르쿨린 피부반응 검사의 의의. 결핵 및 호흡기질환 2002;53:401-8.
7. Mathur ML, Raman S. Potential utility of BCG test in excluding tuberculosis in adults. Respir Med 2003;97:528-32.
8. Anargyros P, Astill DS, Lim IS. Comparison of improved BACTEC and Lowenstein-Jensen media for culture of mycobacteria from clinical specimens. J Clin Microbiol 1990;28:1288-91.
9. Stone BL, Burman WJ, Hildred MV, Jarboe EA, Reves RR, Wilson ML. The diagnostic yield of acid-fast-bacillus smear-positive sputum specimens. J Clin Microbiol 1997;35:1030-1.
10. Wright PW, Wallace RJ Jr., Wright NW, Brown BA, Griffith DE. Sensitivity of fluoro-chrome microscopy for detection of *Mycobacterium tuberculosis* versus nontuberculous mycobacteria. J Clin Microbiol 1998;36:1046-9.
11. 고원중, 권오정, 유창민, 전경만, 서지영, 정만표 등. 항산균 도말양성 객담에서 비결핵성 마이코박테리아의 분리 비율. 결핵 및 호흡기질환 2003;54:22-32.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. MMWR 2000;49:593-4.
13. 국립보건원. 2002년 결핵관리지침. 서울: 국립보건원; 2002.
14. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S221-47.
15. Lee KS, Im JG. CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. AJR 1995;164:1361-7.
16. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. Chest 1996;110:977-84.
17. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-S25.
18. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:1618-24.
19. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with com-

- community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997;336:243-50.
20. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC: American College of Chest Physicians. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. Chest 2003; 123(Suppl 1):S129-36.
21. 박병주. 진단법의 평가. 신영수, 안윤옥. 의학연구방법론. 1판. 서울: 서울대학교 출판부; 1997. p. 123-47.
22. 국립보건원, 대한결핵협회 결핵연구원. 결핵환자 신고현황 연보 2002.1-2002. 12. 서울: 국립보건원, 대한결핵협회 결핵연구원. 2003
23. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med 1971;285:1506-9.
24. Rooney JJ Jr, Crocco JA, Kramer S, Lyons HA. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. Am J Med 1976;60:517-22.
25. Nash DR, Douglass JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. Chest 1980;77:32-7.
26. Huebner RE, Schein MF, Cauthen GM, Geiter LJ, Selin MJ, Good RC, et al. Evaluation of the clinical usefulness of mycobacterial skin test antigens in adults with pulmonary mycobacterioses. Am Rev Respir Dis 1992;145:1160-6.
27. Schluger NW. Changing approaches to the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2020-4.
28. Primack SL, Logan PM, Hartman TE, Lee KS, Muller NL. Pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium avium-intracellulare*: a comparison of CT findings. Radiology 1995;194: 413-7.
29. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. Korean J Radiol 2002;3: 145-57.
30. 고원중, 권오정, 강은해, 전익수, 편유장, 함형석 등. *Mycobacterium avium* complex 폐질환 환자의 임상적 특징. 결핵 및 호흡기질환 2003; 54:33-44.
31. 고원중, 권오정, 강은해, 전익수, 편유장, 함형석 등. *Mycobacterium abscessus* 폐질환 환자 12명의 임상적, 방사선학적 특징. 결핵 및 호흡기질환 2003;54:45-56.
32. 전경만, 고원중, 권오정, 서지영, 정만표, 김호중 등. 비결핵성 마이코박테리아 폐질환의 진단에서 기관지 내시경술의 유용성. 결핵 및 호흡기질환 2003; 55(Suppl 2):108 (Abstract)
33. 고원중, 권오정, 김철홍, 안영미, 임성용, 윤종욱 등. 한 민간종합병원에서 진단된 폐결핵 환자의 특성과 치료성적. 결핵 및 호흡기질환 2003; 55:154-64.
34. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax 2002;57:804-9.
35. 김상재, 박종달, 홍영표, 강미경. 투베르쿨린 검사가 비시지유도 투베르쿨린 피부반응에 미치는 영향. 결핵 및 호흡기질환 1988;35:6-12.
36. 김상재, 홍영표, 장승철, 강미경. 투베르쿨린 반복검사에 의한 회상반응에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 1991;38:34-44.
37. Chee CB, Soh CH, Boudville IC, Chor SS, Wang YT. Interpretation of the tuberculin

- skin test in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:958-61.
38. Bugiani M, Borraccino A, Migliore E, Carosso A, Piccioni P, Cavallero M, et al. Tuberculin reactivity in adult BCG-vaccinated subjects: a cross-sectional study. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:320-6.
39. 보건복지부, 대한결핵협회. 제7차 전국결핵실태조사 결과. 서울: 보건복지부, 대한결핵협회. 1995
-