

혈청학적 방법을 이용한 결핵 진단 방법의 효용성

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소

김덕겸, 권성연, 이석영, 박계영, 정경해, 이춘택, 유철규, 김영환, 한성구, 심영수

= Abstract =

The Usefulness of Serologic Diagnosis for Tuberculosis with Two Rapid Immunochromatographic Assay Devices

Deog Kyeom Kim, M.D., Sung Youn Kwon, M.D., Suk Young Lee M.D.,
Gye Young Park, M.D., Kyung Hae Jung, M.D., Chun Taek Lee, M.D.,
Churl Gyoo Yoo, M.D., Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D.,
Yong-Soo Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine and Lung institute, SNUMRC, Seoul, Korea

Background : Many diagnostic tests have developed to diagnose tuberculosis and other mycobacterial diseases but the diagnosis of tuberculosis relies largely on radiological findings and acid-fast staining of sputum and/or culture. Recently, new serologic diagnostic methods, which are safe and easy to use have been introduced into Korea. In this study, the usefulness of serologic diagnosis for tuberculosis and the disease pattern induced variation of the test were evaluated.

Methods : Serological assay was performed upon 108 patients with two test kits, the ICT tuberculosis and the BioSign™ TB, which are based upon a rapid immunochromatographic assay technique, capable of being interpreted within 15 minutes. The case groups consisted of 61 patients with active pulmonary tuberculosis(36 patients), extrapulmonary tuberculosis(3 patients), or both(22 patients). Control groups consisted of 47 patients with inactive old pulmonary tuberculosis(17 patients), nontuberculous pulmonary disease(16 patients) and nonpulmonary cardiac disease(14 patients).

Results : The diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value

Address for correspondence :

Young Whan Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine and Lung institute, SNUMRC.

28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul, 110-744, Korea.

Phone : 02-760-2856 Fax : 02-762-9662 E-mail : ywkim@snu.ac.kr

(NPV) of the ICT tuberculosis were 64.3%, 91.5%, 90.0% and 68.3% respectively. The diagnostic sensitivity, specificity, PPV and NPV of the BioSign™ TB were 76.5%, 95.3%, 94.1% and 78.8% respectively. Differences in sensitivity were not significant between patients with previous history of tuberculosis or patients without prior history of tuberculosis. The ICT tuberculosis test showed higher sensitivity in pulmonary tuberculosis patients (76.5%) than extrapulmonary tuberculosis patients (33.3%). There was no difference in sensitivity between patients with or without cavitory lesion by chest X-ray.

Conclusion : Considering high specificity and PPV, serologic diagnosis using a rapid immunochromatographic assay device is another helpful diagnostic method in the diagnosis of tuberculosis, when combined with previous diagnostic methods such as chest X-ray, microbiologic study but it has limitation in terms of confirming the diagnosis for tuberculosis as the only diagnostic method because of relatively low sensitivity and NPV. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 586-594)

Key words : Serological diagnosis, BioSign™ TB, ICT tuberculosis, Mycobacterial infection, Tuberculosis, 38kDa antigen.

서 론

결핵은 전 세계적으로 매년 천만 명 이상의 환자가 발생하고, 3백만 명 이상의 사망자가 발생하는 감염성 질환의 한가지로¹, 지속적으로 감소하던 유병률이 1980년대 이후로 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 감염 환자의 증가와 더불어 증가하고 있다. 특히, 한국에서는 흉부 방사선 검사에서 나타난 활동성 폐결핵 유병률이 아직도 전체 인구의 1.03%에 해당하는 높은 빈도를 나타내어², 보건학적으로 해결해야 할 중요한 분야의 하나로 남아있다.

일반적으로 결핵의 진단은 검경이나 배양을 통하여 결핵균을 증명하는 것이 원칙이나, 객담 도말 검사에서 진단 감수성이 46-78% 정도로 비교적 낮고 검사 실이나 도말 표본 제작 과정에 따라서 감수성이 다양한 단점이 있으며, 배양 결과를 확인하는데 특수 배지를 사용하더라도 최소 2-4주 이상 걸리는 단점이 있어, 치료가 늦어지거나 경험적 치료에 의존하게 되는 경향이 있다. 따라서 좀더 빠르고 정확한 검사 방법이 필요하게 되었으며, 이러한 목적으로 PCR (polymerase chain reaction) 및 ELISA (enzyme link-

ed immuno-absorbent assay) 등의 분자 생물학적 방법에 관심이 커지게 되었다. 그 중 하나로 정제된 결핵 특이 항원을 이용한 ELISA 방법을 통하여 체내의 항체를 발견함으로써 결핵을 진단하려는 시도가 있어왔다. 대표적인 항원으로 38kDa를 비롯하여 antigen 60(A60), 10kDa, 16kDa, 24kDa 항원 등이 이용되었으며³, 이중 38kDa, antigen 60 등을 이용한 kit가 상품화되어 일부에서는 높은 감수성 및 특이성을 나타내는 것으로 보고 되고 있다^{4,5}.

BCG 예방 접종을 소아시기에 대부분 시행하는 특수성과 함께 높은 결핵 유병률을 보이며, 다제 약제 내성 결핵균 감염이 많은 국내의 현실에서 결핵균 특이 항원에 대한 항체 검출 방법이 임상적으로 결핵의 조기 진단 및 치료 방침 결정에 어느 정도의 역할을 할 수 있는가에 대한 연구는 최근에 ICT tuberculosis kit를 이용하여 장 등이 보고한 것이 전부로⁶, 본 연구에서는 서로 다른 두 가지 kit를 이용하여 전체적인 민감도, 특이도 및 질병 양상에 따른 검사 성적의 차이를 조사함으로써, 혈청학적 결핵 진단 방법이 기존의 결핵 진단 방법들의 문제점을 해결할 수 있는지를 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1998년 12월 1일 이후부터 1999년 4월 30일까지 서울대학교 병원 내과에 입원한 환자들 중에서 다음 조건에 따라서 환자군과 대조군으로 구분하였다.

환자군은 결핵의 침범 부위 및 정도에 따라 폐결핵만 있는 환자군, 폐외결핵만 있는 환자군 및 폐결핵과 폐외결핵이 함께 있는 경우로 세분하여 아래 조건에 해당하는 경우만을 포함시켰다.

1) 폐결핵만 있는 환자군

-Pulmonary TB(PTB) only group

- ① 객담이나 기관지 세척액 결핵균 도말 검사에서 1회 이상 결핵균이 발견되었거나 배양된 경우 또는,
- ② 경피적 또는 기관지 내시경을 통한 폐조직 검사에서 건락성 괴사를 포함한 육아종 소견이나 항산균 염색 양성 등, 결핵에 합당한 병리학적 병변을 보이는 경우
- ③ 객담 도말 및 배양 검사 음성이나 단순 흉부 방사선 또는 단층 촬영 상에서 공동성 병변을 포함한 폐침윤이 있는 경우

2) 폐외 결핵만 있는 환자군

-TB(EPTB) only group

- ① 결핵성 흉막염-흉수 검사에서 림프구가 주를 이루는(전체 백혈구의 50% 이상) 여출액으로 adenosine deaminase가 50U/L 이상이면서, 세포병리학적 검사에서 악성 세포가 발견되지 않은 경우
- ② 결핵성 림프절 병변-림프절 종대가 있고, 림프절 조직 검사에서 결핵균이 발견되거나 결핵에 합당한 병리학적 소견을 보이는 경우
- ③ 기타-해당 부위의 체액이나 조직 검사에서 결핵균이 증명되거나 결핵에 합당한 병리학적 소견을 보인 경우

3) 폐결핵 및 폐외 결핵이 함께 있는 경우

-PTB and EPTB group

1)과 2)의 소견을 동시에 만족시키는 경우

환자군과는 별도로 같은 시기에 입원한 환자들 중에서 다음 조건을 만족하는 대상을 대조군으로 정하였으며, 세가지 군으로 세분하였다.

(1) 비활동성 폐결핵 환자군

-Old pulmonary TB group

- ① 흉부 단순 촬영상 석회화 결절이나 섬유화 소견 등을 보이면서
- ② 과거에 결핵 감염 병력이 있으나
- ③ 호흡기 증상 및 활동성 결핵의 증거가 없는 경우

(2) 폐결핵 이외의 폐질환군 - Non-tuberculous pulmonary disease group

- ① 병리학적으로 증명된 폐암이나
- ② 항생제 치료 후 호전을 보여, 임상적으로 증명된 폐렴
- ③ 기타-간질성 폐질환,

(3) 정상 흉부 방사선 소견을 보이는 심장질환 환자

-Non-respiratory disease group

울혈성 심부전증, 허혈성 심장질환, 고혈압 등의 질환을 가지고 있으나, 과거에 결핵을 앓은 병력이 없으며, 검사 당시에 시행한 흉부 방사선 소견에서 결핵을 의심할 병변이 없는 경우로 제한하였다.

2. 연구 방법

1) 검사 기구 및 검사 방법

혈청학적 진단 방법으로 사용된 기구는 기존에 알려진 결핵 항원을 유전학적 재조합에 의해 생산하여, 이를 이용하여 혈청 내에 존재하는 항체를 측정하기 위해 상품화된 것들로 각각의 구성 및 사용 방법은 다음과

같다.

첫번째 검사 방법으로 사용한 kit A (ICT tuberculosis test kit)는 호주의 AMRAD ICT에서 제작한 것으로, 양면으로 구성되어 한쪽 면에는 38 kDa 항원을 비롯한 5가지 항원을 포함한 항원선(antigen line)이 nitrocellulose strip (6mm×22mm)에 존재하고, nitrocellulose strip의 양끝에 혈청 패드(serum pad)와 이동 패드(transfer pad)가 붙어있다. 반대면에는 40nm 금(gold)이 부착된 5 μ l의 염소 항인간 항체 결합체(goat anti-human Ig G conjugate)가 포함된 결합 패드(conjugate pad)가 있는 형태로 이루어져 있다. 검사 방법은 제작회사에서 제시한 대로 70 μ l의 완충액(PBS-based wash buffer)를 결합 패드에 떨어뜨린 후에, 30 μ l의 혈청을 혈청 패드에 떨어뜨리고 나서 관찰한다. 혈청이 이동하여 혈청선을 통과하면, 20 μ l의 완충액을 이동 패드에 떨어뜨리고 검사 기구의 양면을 접어서 밀착시킨 후의 반응을 관찰하게 된다. 혈청 내에 38 kDa 등의 항원에 대한 특이 항체가 있는 경우에는 혈청선에 발색 반응을 보이게 되어 두개 이상의 붉은 선이 나타나게 된다.

두번째 검사도구인 kit B (BioSign™ TB)는 미국의 Priceton BioMeditech Co.(PBM)에서 제작하여 FDA 공인을 거친 것으로 반응기구 내에 포함된 Mouse monoclonal anti-*M. tuberculosis* antibody-dye conjugate, sheep anti-mouse Ig G와 반응 기구의 박막에 존재하는 *M. tuberculosis* 항원 사이의 반응을 보는 간접 고형 면역분석 기술을 이용하였다. 25 μ l의 혈청과 현상액을 표본창(sample)에 떨어뜨린 후 모세관 현상에 의해 항원선(antigen line)으로 이동하면서 대조선(control line) 및 반응선(test line)에 나타나는 색조의 변화로 양성 여부를 판단하였다.

검사에 사용한 검체(혈청)는 연구 대상의 전혈을 말초 정맥에서 채취한 후에, 즉시 또는 냉장 보관 상태로 최장 12시간 이내에 원심분리기를 이용하여 혈청을 분리하는 즉시 kit A와 kit B에 반응시켜서 양성 여부를 판단하였다.

2) 결과 판정

결과 해석은 15분 이내에 반응 여부를 판정하여 다음 기준을 만족하는 경우만을 양성으로 간주하였다.

Kit A (ICT tuberculosis) : 혈청 주입 후 15분 이내에 대조선(control line)에 선명한 붉은색의 발색 반응을 보이면서 항원선(antigen line) 중에서 적어도 하나 이상에서 붉은색의 선이 나타난 경우.

Kit B (BioSign™ TB) : 혈청 주입 후 15분 이내에 반응 도구의 끝까지 반응액이 완전히 확산되고, 대조선(control line) 및 반응선(test line) 모두에서 선명한 붉은색의 발색 반응을 보여 두개의 선으로 나타난 경우.

3) 통계 분석

SPSS (version 7.5) 프로그램을 이용하여 분석하였으며, χ^2 방법을 이용하여 통계적 유의성을 검증하였다.

결 과

연구 종료 시점에서, 연구에 포함된 대상은 모두 108명으로 환자군 및 대조군이 각각 61명과 47명이었다. 각군의 대상인원수, 성별 및 연령 분포는 Table 1과 같다. 환자군에 포함된 61명 중에서 남자가 각각 42명과 19명이었다. 이 중에서 폐결핵만을 가진 군, 폐외 결핵만을 가진 군 및 두 가지가 함께 있는 군이 각각 36명, 3명 및 22명이었다. 대조군에 포함된 47명 중에서 과거 결핵을 앓은 군, 결핵이외의 폐질환이 있는 군 및 폐질환이 없는 군이 각각 17명, 16명 및 14명이었다. 이들 중에서 환자군 56명과 대조군 47명에 대하여 kit A (ICT tuberculosis test)를 이용하여 검사를 시행하였으며, kit B (BioSign™ TB)의 경우는 환자군 43명, 대조군 43명에 대하여 검사를 시행하였다.

BioSign™ TB를 이용한 검사에서는 환자군 43명 중 32명인 74.4%에서 양성 반응을 보였으며, 대조군 43명 중 41명인 95.3%에서 음성 반응을 나타내었

Table 1. Age and sex distribution of the study population

Groups	Mean age (years)	Sex (M/F)	Total
Pulmonary Tb only(PTB)	54.0	25/11	36
Extrapulmonary Tb only(EPTB)	28.7	1/2	3
PTB and EPTB	41.3	16/6	22
Case (total)	48.2	42/19	61
Old PTB	58.7	11/6	17
Non TB pulmonary disease	55.1	11/5	16
Non respiratory disease	54.0	7/7	14
Control(total)	56.1	29/18	47

Table 2. The Results of the BioSign™ TB

Groups	Subgroups	Positive(%)	Negative(%)	Total
CASES	PTB only	21(80.8)	5(19.2)	26
	EPTB only	1(33.3)	2(66.7)	3
	PTB+ EPTB	9(64.3)	5(35.7)	14
	Total	32(74.4)	11(25.6)	43
CONTROLS	Old PTB	1(7.7)	12(92.3)	13
	Non TB pulmonary disease	1(6.3)	15(93.8)	16
	Non respiratory disease	0(0.0)	14(100)	14
	Total	2(4.7)	43(95.3)	43

PTB : pulmonary tuberculosis, EPTB : extrapulmonary tuberculosis.

다. 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 94.1%, 78.8% 이었다.(Table 2와 Table 4) ICT tuberculosis를 이용한 경우, 전체 환자군 56명중에서 36명인 64.3%에서 양성을 나타내었으며, 대조군 47명중에서 91.5%인 43명에서 음성 반응을 나타내었으며, 폐질환이 없는 군은 14명 모두에서 음성을 보였다. 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 90.0%, 68.3%이었다 (Table 3와 Table 4).

결핵의 감염 부위에 따라서 비교하여 보았을 때, Kit A (ICT tuberculosis test)를 사용한 경우, 폐결핵만 있는 군에서는 34명중 26명이 양성을 보여 76.

5%의 민감도를 나타냈으며, 폐외 결핵만 있는 군은 33.3%, 두 가지 함께 있는 군은 47.4%를 나타내어 폐결핵만 있는 환자군에서 다른 군보다 민감도가 높았다($p=0.039$). Kit B (BioSign™ TB)를 이용한 경우에서도 폐결핵만 있는 환자군, 폐외 결핵만 있는 환자군 및 두 가지 함께 있는 군에서 각각 80.8%, 33.1% 및 64.3%를 나타내어 kit A와 비슷한 경향을 보였다.

환자군에서 과거에 결핵으로 치료한 병력이 있는 환자와 초발 환자를 비교한 결과에서 두 가지 kits 모두에서 민감도 및 특이도는 통계적으로 차이가 없는 것

Table 3. The Results of the ICT Tuberculosis

Groups	Subgroups	Positive(%)	Negative(%)	Total
CASES	PTB only	26(76.5)	8(23.5)	34
	EPTB only	1(33.3)	2(66.7)	3
	PTB+EPTB	9(47.4)	10(52.6)	19
	Total	36(64.3)	20(35.7)	56
CONTROLS	Old PTB	1(5.9)	16(94.1)	17
	Non TB pulmonary disease	3(18.8)	13(81.3)	16
	Non respiratory disease	0(0.0)	14(100)	14
	Total	4(8.5)	43(91.5)	47

PTB : pulmonary tuberculosis, EPTB : extrapulmonary tuberculosis

Table 4. The predictive values of the test kits

Results	Kits	ICT Tuberculosis	BioSign™ TB
Positive predictive value (%)		90.0	94.1
Negative predictive value (%)		68.3	78.8

으로 나타났다(BioSign™ TB 민감도 73.3% vs. 69.6%, $p > 0.05$).

대조군중에서 비활동성 폐결핵균의 검사 특이도는 비결핵성 폐질환을 가진 대조군과 통계적으로 유의한 차이는 없었다(BioSign™ TB 특이도 96.7% vs. 94.1%, $p > 0.05$).

흉부 방사선 소견 상의 특성에 따른 차이를 비교한 결과, 공동성 병변을 가진 환자는 ICT tuberculosis로 검사한 경우 14예로 이중 85.7%인 12명에서 양성을 보인 것과는 달리, 공동성 병변이 없는 경우는 41명중 56.1%인 23명에서만 양성을 보였다($p = 0.47$). BioSign™ TB의 경우에는 공동성 병변의 존재에 따른 민감도 차이는 없었다(75% vs. 72.7%, $p = 0.882$).

고 찰

결핵을 진단하기 위해서 전통적으로 이용해 온 방법

중에서, 직접적인 방법으로 Ziehl-Neelsen 염색법을 시행한 후에 현미경을 통한 검경이나 배양을 통하여 원인균을 확인하는 것이 결핵을 진단하는 정석이었으나, 현미경으로 균을 확인하기 위해서는 결핵균이 최소 5000-10000 bacteria/ml 이상 있어야 하고, 검사실 및 검체 처리 과정의 차이에 따라서 민감도가 차이가 나는 단점이 있다³. 배양을 통하여 진단을 내리는 경우, Bactec 460 radiometric system 등의 특수한 방법을 이용하더라도 2-4주의 시간이 소요되어 임상적으로 항결핵제 치료 시점을 결정하거나 경과 관찰하는데 제한이 있었다. 따라서, 빠르고, 쉽고, 비용 절감면에서 효과적인 검사 방법의 필요성이 제기되었으며, 그 중의 하나로 결핵균 감염에 대한 체내의 면역반응으로 나타나는 항체를 ELISA를 이용하여 측정함으로써 간접적으로 결핵균 감염의 증거로 삼고자 하는 노력이 계속되어 왔다. 초기에는 항원 정제의 문제로 특이성이 낮은 단점이 있었으나, 결핵균 항원을 발현하는 E. coli 클론으로부터 항원을 얻게 되고, 정

제 방법의 발달로 최근에는 특이성이 향상되었다³. 활동성 결핵이 있는 경우에 약 200여 가지 항원이 나타나며, 이중에 소수 항원은 매우 특이적인 것으로 알려져 있다. 가장 많이 사용되어지고 있는 항원으로는 단백질 항원인 38kDa, 30kDa, 16kDa 항원 및 Antigen 60과 비단백질 항원인 lipoarabinomannan (LAM) 항원, Cord factor 항원 등이 있다⁷. ELISA 검사를 이용하여 38kDa 항원에 대한 항체를 측정한 결과, 민감도는 64-89%이며, 특이도는 81-100% 정도로 보고되어 임상적 유용성이 대두되었다⁷⁻¹⁰. 이중에서 38kDa 항원은 결핵균 복합체(*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microli*)에 특이적으로 존재하는 세포외 지단백(lipoprotein)의 하나로 인산 대사 과정에 관여하는 것으로 알려져 있는데⁴, 최근에는 38kDa 항원을 이용한 immunochromatographic assay kit들이 개발되어 이용되고 있다. Cole 등⁴과 Zhou 등⁵에 따르면, 중국의 활동성 결핵 환자를 대상으로 immunochromatographic assay kit인 ICT tuberculosis test를 사용하여 연구한 결과, 객담 양성 환자에서는 89%, 객담 음성 환자에서는 74%를 나타내었으며, 전체적인 특이도는 93%이고, BCG 예방 접종이 큰 영향을 미치지 못하는 것으로 발표하였다.

본 연구에서는 검사 kit의 민감도나 특이도를 판정하는 데, 정확성을 높이기 위하여, 활동성 결핵 환자를 객담 양성이거나 흉부 방사선 상에서 공동성 병변을 가지거나 조직검사에서 결핵으로 밝혀진 경우만으로 한정하여 시행하였으며, 두 가지 kit를 이용하여 혈청학적 검사방법의 효용성을 비교하고자 하였다. 두 검사의 일치율은 82.15%였으며, 통계적으로 일치율은 높았다(=0.66). 두 가지 kit에서 각각 63.6%, 76.5%의 민감도를 나타내었고, 91.5%, 95.3%의 특이도를 보였다. 특히, 과거 결핵 병력이 없으면서 폐 병변이 없는 대조군에서는 두 가지 kit 모두가 특이성이 100%이었고, 전체적인 특이도도 외국의 보고와 비슷하게 높았다. 대조군 중에서 결핵 병력이 없는 비소세포성 폐암 환자 1명, 결핵 병력이 없는 폐렴 환자

2명 및 과거 결핵 병력이 있는 환자 1명이 위양성으로 나타났다. 폐렴 환자 2인은 외래 추적 결과, 지속적으로 객담 결핵균 도말 및 배양 검사 음성이었으며, 흉부 방사선 상 뚜렷한 호전이 있어 활동성 결핵을 배제할 수 있었다.

결핵의 침범 부위에 따른 차이를 보면, 외국의 보고에서는 폐외 결핵에서도 38kD 항원을 이용한 혈청학적 검사가 폐결핵과 비슷한 정도의 감수성을 나타낸 것과는 달리^{5,11,12}, 본 연구에서는 폐결핵만 있는 환자군에서 폐외 결핵만 있는 환자군이나 두 가지 모두 있는 환자군보다 더 높은 감수성을 보였다. 이러한 결과는 연구 대상 중에서 세균 총량(bacterial burden)이 많은 진행성 폐결핵 환자가 폐결핵 환자군에 많이 포함되어 있는 반면에, 폐외 결핵 환자군에서는 결핵균 도말 음성인 결핵성 흉막염 환자나 결핵성 임파선염 환자가 주로 포함되어 있었던 점 때문인 것으로 판단된다. 즉, 세균 총량이 많은 진행성 폐결핵 환자가 많이 포함된 폐 결핵 환자군에서 혈중 항체 역가가 높게 나타나서 폐외 결핵 환자군보다 민감도가 높은 것으로 생각된다. Cole 등⁴의 보고에 따르면, 결핵균 도말 양성 환자에서 도말 음성 환자보다 더 높은 감수성을 나타내는 것으로 나타났으며, 이러한 사실도 같은 맥락으로 설명할 수 있다. 폐외 결핵 환자 중 2명은 속립성 결핵 환자로 두 가지 kit 모두에서 음성 반응을 나타내었다. 일반적으로 속립성 결핵이 체내 면역 체계의 장애가 있을 때 호발하는 점을 고려할 때, Thybo 등¹³이 HIV 감염군에서 ELISA를 이용한 혈청학적 검사의 진단적 유용성이 떨어지는 것으로 보고한 것과 같이 숙주의 면역체계가 떨어져 있는 속립성 또는 미만성 결핵 환자에서는 혈청학적 검사의 유용성은 낮을 것으로 생각된다.

환자군 중에서 과거에 결핵으로 치료한 병력이 있는 환자와 초발 환자를 비교한 결과, 장 등⁶의 보고와는 다르게 본 연구에서는 ICT tuberculosis kit를 사용한 환자로 결핵 병력이 있던 환자 22명 중에서 17명인 77.3%에서 양성을 나타내어 과거 병력이 없는 초발 환자에서의 민감도(54.5%)보다 높았으나 통계적

유의성은 없었고($p=0.086$), BioSign™TB의 경우에도 75.0%와 73.7%로 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 이는 과거 결핵을 앓았던 환자들이 평균 17.4년 전에 결핵을 앓았던 점과, Ig G항체가 치료시작 첫 3개월 동안 증가하다가 12-16개월 후 서서히 감소하는 점등을 고려하면, 과거 결핵으로 생성된 항체가 진단과정에 크게 영향을 미치지 못하여 두 군간에 차이가 없었던 것으로 판단된다.

Kit B (BioSign™TB)의 경우 사용한 항원의 종류를 알 수 없어, ICT tuberculosis test나 다른 검사 결과와 직접 비교할 수는 없으나, ICT tuberculosis test와 비슷한 정도의 감수성 및 특이도를 나타내었다.

국내 결핵 유병률이 높고, 객담 결핵균 검사 과정에서 소요되는 시간을 고려할 때, 혈청학적 검사 방법은 특이도가 높으며, 간편하고, 특별한 장비가 필요하지 않고, 빠른 시간 내에 판단이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 그러나, 본 연구의 검사 결과에 따라 판단할 때, 비교적 높은 특이도에 비하여 전체적인 민감도와 음성 예측도가 낮고, 특히 폐외 결핵이 단독 또는 공존하는 경우에 민감도는 더욱 낮으므로, 결핵 진단에서 혈청학적 방법 한가지로 결핵을 조기에 확진하고, 이에 따라서 신속한 치료 방침을 결정하는 데에는 한계가 있는 것으로 판단된다. 따라서, 단독 사용보다는 객담 도말 및 배양 검사 등의 기존 방법과의 상보적 사용이 결핵 진단에 더 도움이 될 것으로 생각되며, 앞으로 특이도와 함께 민감도를 향상시킬 수 있는 새로운 항원의 개발이 선행되어야 혈청학적 진단 방법이 기존의 검사 방법을 대체할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구 배경 :

객담 도말 및 배양 검사나 방사선학적 검사 등의 기존의 결핵 진단 방법은 낮은 민감도와 진단까지 소요되는 기간이 길다는 단점이 있어서 결핵의 조기 진단 및

치료에 제한점이 있었다. 최근에 혈청학적 진단 방법의 하나로 개발된 immunochromatographic assay 기구들이 소개되고, 외국에서 비교적 높은 진단율을 보여, 결핵 유병률이 높은 국내에서 그 유용성을 평가하고, 질병 양상에 따른 차이점을 조사하여, 기존의 결핵 진단 방법들의 문제점을 해결할 수 있는지 알아보고자 하였다.

연구 방법 :

환자군을 폐결핵 환자군(36명), 폐외결핵 환자군(3명) 및 두 가지 모두 이환된 군(22명)으로 나누었으며, 대조군은 과거 결핵 병력이 있는 비활동성 결핵 환자(17명), 결핵이외의 폐질환자(16명) 및 폐질환이 없는 심장 환자(14명)를 대상으로 38kDa 항체를 포함한 ICT tuberculosis 또는 BioSign™TB를 이용하여 혈청학적 검사를 시행하였다.

결 과 :

ICT tuberculosis를 사용한 경우, 환자군 56명 및 대조군 47명에 대하여 64.3%의 민감도 및 91.5%의 특이도를 나타내었으며, 폐결핵만 있는 환자군에서 76.5%의 민감도를 보여, 폐외 결핵만 있는 환자군(33.3%)나 두 가지 모두 이환된 군(47.4%)에 비하여 더 높은 민감도를 나타내었다($p=0.039$). BioSign™TB를 이용한 경우, 환자군 43명 및 대조군 43명에 대하여 74.4%의 민감도 및 95.3%의 특이도를 보였으며, 폐질환이 없는 환자군에서는 100%의 특이도를 나타내었다. 환자군중에서 초발환자 및 과거 폐결핵 병력이 있는 환자군 사이에는 민감도에 차이가 없었으며, 공동성 폐결핵 환자와 비공동성 폐결핵 환자사이에 검사상 민감도 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(73.3% vs. 69.6%, $p>0.05$).

결 론 :

혈청학적 방법의 하나인 immunochromatographic assay 기구는 높은 특이도와 양성 예측도를 보여 임상적 유용성이 기대되나, 상대적으로 낮은 민감도와 음성 예측도를 고려할 때, 단독 사용보다는 기존 방법과의 상보적 사용이 결핵진단에 더 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. World Health Organization. World Health Statistics Annual. Geneva : WHO;1989.p.11-12.
2. 보건복지부 대한결핵협회. 제7차 전국 결핵실태조사 결과. 1995.
3. Kox LFF. Tests for detection and identification of mycobacteria. How should they be used?. *Respiratory Medicine* 1995;89:399-408.
4. Cole RA, Lu HM, Shi YZ, Wang J, De-Hua T, Zhou AT. Clinical evaluation of a rapid immunochromatographic assay based on the 38kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis* on pulmonary tuberculosis in China. *Tubercle and Lung Disease* 1996;77:363-68.
5. Zhou AT, Ma WL, Zhang PY, Cole RA. Detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients with the 38-kDa antigen from *Mycobacterium tuberculosis* in a rapid membrane-based assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:337-41.
6. 장철훈, 손한철, 류기찬, 박순규, 이선희, 김성률 등. 결핵 진단에서 ICT Tuberculosis Test Kit의 효용성. *결핵 및 호흡기질환* 1999;46:473-80.
7. Yoshikawa M, Yoneda T, Tsukaguchi K, Narita N. Diagnosis of mycobacterial disease by biochemical and immunological parameters. *Nippon Rinsho* 1998;56:3057-61.
8. Gupta S, Bhatia R, Datta KK. Serodiagnosis of tuberculosis. *J Commun Dis* 1995;27:208-14.
9. Chiang IH, Suo J, Bai KJ, et al. Serodiagnosis of tuberculosis. A study comparing three specific mycobacterial antigens *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:906-11.
10. Thomas M. Daniel. Chapter 17. Immunodiagnosis of tuberculosis. William N. Rom, Stuart Garay. *Tuberculosis*. 1sted. Little, Brown and Company; 1996.p.223-31.
11. Ng TT, Strang JI, Wilkins EG. Serodiagnosis of pericardial tuberculosis. *QJM* 1995;88:317-20.
12. Munshi MM, Chiddarwar S, Patel A, Grover S. Serodiagnosis of extrapulmonary tuberculosis by ELISA. *Indian J Pathol Microbiol* 1993;36:356-60.
13. Thybo S, Richter C, Wachmann H, et al. Humoral response to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens in African tuberculosis patients with high prevalence of human immunodeficiency virus infection. *Tuber Lung Dis* 1995;76:149-55.