

□ 원 저 □

Tuberculin PPD RT23 2 TU를 이용한 투베르쿨린 피부반응 검사의 의의

한림대학교 의과대학 내과학교실

양종욱, 전만조, 김성중, 이항림, 이승준, 이명구,
김동규, 박명재, 강민중, 현인규, 정기석

=Abstract=

Usefulness of Tuberculin Skin Test by Tuberculin PPD RT23 2 TU

Jong Wuk Yang, M.D., Man Jo Jeon, M.D., Sung Jung Kim, M.D.,
Hyang Lim Lee, M.D., Seung Jun Lee, M.D., Myoung Goo Lee, M.D.,
Dong Gyu Kim, M.D., Myoung Jae Park, M.D., Min Jong Kang, M.D.,
In Gyu Hyoen, M.D., Ki Suck Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chunchon, Korea

Background : Tuberculin skin test is a method to examine M. tuberculosis infection and has been used all over the world. But various factors make it difficult to understand testing results. In 2000, the American Thoracic Society recommended that skin test results should be decided by considering risk factors of the tested. In Korea, high tuberculosis infection rate and BCG vaccination rate make it difficult to differentiate current infection, past infection, and no infection by the skin test. This study was attempted to examine a negative predictive value of the skin test to understand how the skin test acts on deciding administration of anti-tuberculosis drug.

Method : From Mar. 1 to Jul. 31 in 2001, the test was performed for patients hospitalized in Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chunchon, Korea by administering Tuberculin PPD RT23 2 TU (0.1 ml) to them that has been currently used in Korea based on Mantoux method. They were decided to be infected with tuberculosis bacilli by following diagnostic standard: 1) tuberculosis bacilli was cultured in sputum by microbiological diagnostic standard or Acid-fast bacilli was proven on a microscopic

Address for correspondence :

Man Jo Jeon, M.D.

Department of Internal medicine, Hallym University College of Medicine

153 Kyodong, Chunchon, Kangwon, 200-704, Korea

Phone : 033-252-9970(810) Fax : 033-256-4291 E-mail : manfrsp@empal.com

examination or 2) tuberculosis bacilli was not proven in the aforesaid microbiological test by clinical diagnostic standard, while there was opinion or symptom suitable for tuberculosis by radiographic or histological standard so the doctor decided to apply the tuberculosis treatment.

Results : In this study, total 210 patients except 20 patients (8.7%) among 230 hospitalized patients were evaluated. Their average age was 60 ± 16.8 years, and male-female rate was 1.28 : 1 (male: 118, female: 92). Number of patient, who was diagnosed and decided as tuberculosis, was 53(25.2%). Pulmonary tuberculosis was found in 45 patients (84.9%); 22 patients were decided to be positive in the Acid-fast bacilli smear test by microbiological examination (culture positive: 13, culture negative: 9), and 23 patients were decided to be tuberculosis patients by clinical diagnosis standard. Tuberculosis pleuritis was found in 8 patients (15.1%); 4 patients were diagnosed and decided by histological standard, and 4 patients were decided and treated by clinical standard. In differentiating patients into 'Negative' and 'Positive' by the skin test standard of the American Thoracic Society, negative predictive value 92.3%, positive predictive value 47.3%, sensitivity and specificity were 83%, 68.8%, respectively.

Conclusion : In hospitalized respiratory patients, there was high negative predictive value 92.3% by tuberculin skin test, therefore skin test would be a important factor for deciding administration of anti-tuberculosis drug on negative skin test patient. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 53:401-408)

Key words : Tuberculosis, Tuberculin skin test, Tuberculin PPD RT23.

서 론

결핵의 진단에는 여러 가지 방법이 있다. 그 중에서 투베르쿨린 피부반응 검사(피부반응 검사)는 결핵균 감염을 확인하기 위한 방법으로, 현재 세계적으로 널리 사용되는 방법이다. 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)에서는 피부반응 검사 결과의 양성 및 음성을 판정하기 위한 지침을 마련하여 권장하고 있다¹⁻³. 그러나 우리나라는 결핵 감염률, 유행률, 감염 위험률, 그리고 질병 발생률 등이 미국과 많이 다르고, 국가결핵관리의 일환으로 많은 경우에 있어서 어릴 적에 BCG 백신 접종을 받기 때문에 2000년도 미국흉부학회의 지침을 임상에서 그대로 적용하는데 어려움이 있을 것으로 예상된다.

본 연구는 우리나라에서 호흡기 증상을 주소로 내원하여 입원한 성인 환자를 대상으로 실시한 투베르쿨린 피부반응 검사의 결과가 항결핵 약제의

투여에 얼마나 도움이 되는가를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2001년 3월 1일부터 7월 31일까지 5개월 간 한림대학교 부속 춘천성심병원의 호흡기 내과에 호흡기 증상을 주소로 하여 입원한 성인 환자를 대상으로 하였다. 위 기간 중에 재입원 하였거나 타과에 입원 중 전과되어온 경우 그리고 중환자실에 입원 중인 경우는 대상에서 제외하였다.

Mantoux 검사에 따라 대상 환자에게 입원 기간 중 전박부의 굴측 (volar surface)에 Tuberculin PPD RT23 SSI (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) 0.1 ml (2 TU)를 피내 주사하였다. 과민반응의 결과는 주사 후 48 시간과 72 시간 두 번에 걸쳐 전박부의 장측에 수직되는 경결의 크기만을 재어 각각 기록하였다. 검사 결과의

Table 1. Guideline for determining a positive tuberculin skin test reaction³

Induration $\geq 5\text{mm}$	Induration $\geq 10\text{mm}$	Induration $\geq 15\text{mm}$
HIV-positive persons	Recent arrivals(<5yr) from high-prevalence countries	Persons with no risk factors for TB
Recent contacts of TB case	Injection drug users Residents and employees* of high risk congregate settings: prisons and jails nursing and other health care facilities, residential facilities for AIDS patients, and homeless shelters	
Fibrotic changes on chest radiograph consistent with old TB	Mycobacteriology laboratory personnel Persons with clinical conditions that make them high-risk: silicosis, diabetes mellitus, chronic renal failure, some hematologic disorders (e.g., leukemias and lymphomas), other specific malignancies (e.g., carcinoma of the head or neck and lung), weight loss of >10% of ideal body weight, gastrectomy, jejunioileal bypass	
Patients with organ transplants and other immunosuppressed patients (receiving the equivalent of >15mg/d Prednisolone for > 1mo)	Children < 4 yr of age or infants, children, and adolescents exposed to adults in high-risk categories	

*For persons who are otherwise at low risk and are tested at entry into employment, a reaction of > 15mm induration is considered positive.

판정은 2000년 미국흉부학회³의 지침³에 따라 판정하였다(Table 1).

대상 환자를 결핵으로 판정하는 진단기준은 첫 번째로는 세균학적 진단기준으로 임상검체에서 결핵균이 배양되거나 현미경 검사로 항산균을 증명한 경우, 두 번째는 임상적 진단기준으로 상기 세균학적인 검사에서 결핵균을 증명하지 못하였으나, 방사선학적 또는 조직학적으로 결핵에 합당한 소견이나 증상이 있어서 진료의사가 결핵치료를 시행하기로 결정한 경우로 하였다⁴.

결 과

1. 결핵 및 비결핵 환자에서의 피부반응 검사의 미국흉부학회 지침에 따른 분석

등록된 환자 230명중에서 재입원 및 다른 과에 입원 중 전과되거나 중환자실에 입원한 환자 20명(8.7%)을 제외한 총 210명의 환자를 대상으로 평가하였다. 환자의 평균연령은 60 ± 16.8 세였고, 남녀비는 1.28 : 1 (남118명, 여92명)이었다(Table 2).

Table 2. Characteristics of subjects

	No.
Sex(male : female)	118 : 92
Mean age(years)	60
Risk factor	
recent contact of TB case	3
fibrotic change on chest x-ray consistent with old TB	37
immunosuppressed patients	37
Clinical condition with high-risk	73
silicosis	3
DM	36
CRF	2
hematologic disorders(lymphoma 2)	3
specific malignancies(lung cancer 24)	26
gastrectomy	3

*TB: Tuberculosis, DM: Diabetes mellitus, CRF: Chronic renal failure

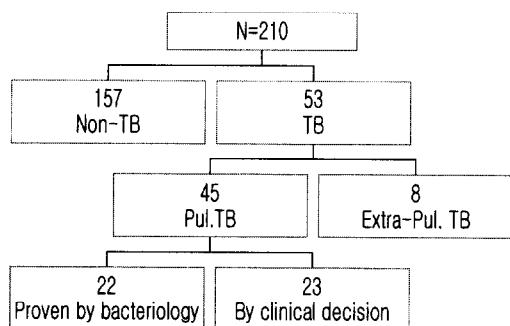


Fig. 1. Result of tuberculin skin test(TB vs Non-TB)

*TB: Tuberculosis, Non-TB: Non-tuberculosis, Extra-Pul. TB: Extrapulmonary tuberculosis

결핵으로 진단된 환자는 53명(25.2%)이었다. 폐결핵이 45명(84.9%)으로, 세균학적 검사에서 진단된 경우가 22명으로 모두 항산균 도말 양성이었다. 이 중에서 13명이 배양 양성, 9명은 배양 음성이었다. 임상적인 기준으로 진단된 경우는 23명이었다. 결핵성 흉막염이 8명 (15.1%)으로, 조직학적으로 진단된 경우가 4명, 임상적으로 판단되어 치료한

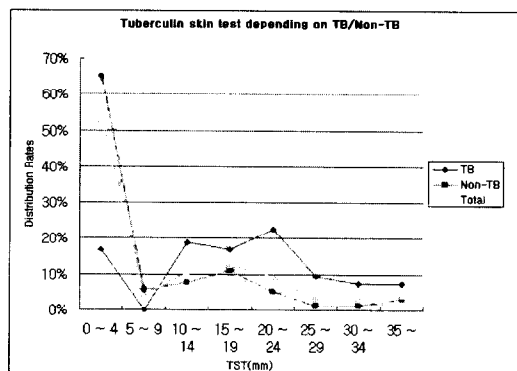


Fig. 2. Tuberculin skin test depending on TB/Non-TB

*TST: Tuberculin skin test, TB: Tuberculosis, Non-TB: Non-tuberculosis

경우가 4명이었다(Fig. 1).

결핵 및 비결핵 환자군에서 피부반응 검사의 구간별 발생 비율은 Fig. 2와 같았다.

각각의 대상 환자에서 피부반응 검사의 결과를 2000년도 미국흉부학회 지침의 판단기준에 따라 음성 및 양성으로 판정하였을 때 양성 반응이 93명(44%), 음성 반응이 117명(56%)이었다(Table 3).

Table 3. Results of tuberculin skin test(TB vs non-TB)

	TB(%)	Non-TB(%)	Total
Positive TST	44(83)	49(31.2)	93(44%)
Negative TST	9(17)	108(68.8)	117(56%)
	53	157	210

*TST: Tuberculin skin test, TB: Tuberculosis, Non-TB: Non-tuberculosis

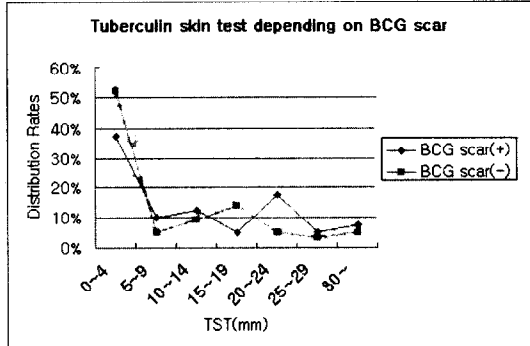


Fig. 3. Tuberculin skin test depending on BCG scar

*TST: Tuberculin skin test

Table 4A. Result of tuberculin skin test (BCG scar-positive group)

	TB	Non-TB	Total
positive TST	13	6	19
negative TST	1	18	19
other	0	2	2
	14	26	40

*TST: Tuberculin skin test,

TB: Tuberculosis, Non-TB: Non-tuberculosis

other: skin test was not done

2. BCG 백신 접종 여부에 따른 피부반응 검사의 분석

BCG 백신 접종 여부를 BCG 반흔 여부에 따라 판단하였을 때, 입적한 환자 230 명중에서 반흔 미확인으로 인해 BCG 백신 접종에 대한 판단이 불가능한 31명(13%)을 제외한 총 199명의 환자를 대상으로 평가하였다. BCG 반흔 양성 및 음성 환자군

Table 4B. Result of tuberculin skin test (BCG scar-negative group)

	TB	Non-TB	Total
positive TST	29	32	61
negative TST	8	78	86
other	3	9	12
	40	119	159

*TST: Tuberculin skin test,

TB: Tuberculosis, Non-TB: Non-tuberculosis

other: skin test was not done

이 각각 40명(21%), 159명(79%)이었다.

각각의 환자에서 피부반응 검사의 결과를 2000년 미국흉부학회 지침의 판단기준에 따라 음성 및 양성으로 판정하고 BCG 반흔 양성 및 음성 환자군 각각에서의 검사 결과를 분석하였다.

BCG 반흔 양성/음성 환자군의 피부반응 검사의 구간별 발생 비율은 Fig. 3과 같았다.

피부반응 검사에 따른 BCG 반흔 양성 환자군에서 음성 예측도는 95%였으며, 양성 예측도 68%, 민감도 및 특이도는 각각 93%, 75%였다(Table 4A). BCG 반흔 음성 환자군에서 음성 및 양성 예측도는 91%, 48%였으며 민감도 및 특이도는 78%, 71%였다(Table 4B).

고 찰

투베르쿨린 피부반응 검사는 결핵균 감염을 알아보고자 시행하는 검사로 현재 세계적으로 널리 사용되고 있다. 그러나 초기 평가 시 환청성 결핵 환자를 대상으로 실시된 연구에서 영양이나 전신상태, 급성 질환 또는 면역억제 상태로 인하여 가 음

성률이 25%로 보고⁵ 된 적이 있고, BCG 백신을 포함한 타 마이코박테리아에 감염된 개체는 가 양성 반응을 보인다^{6,7}. 따라서 피부반응 검사의 적절한 사용을 위해서는 검사에 사용되는 항원 (투베르쿨린)과 항원에 대한 면역학적 반응의 기본, 그리고 검사 방법 및 결과의 판독, 검사의 역학적 및 임상적인 경험에 대한 이해가 필요하다.

우리나라에선 공식적으로는 예방화학치료를 위하여 결핵환자의 가족 중 만 6세 미만의 어린이만을 대상으로 하여 PPD 2 TU를 사용하여 피부반응검사를 시행하고 있지만, 성인에서의 이용에 대한 언급은 없는 실정이다⁴.

피부반응 검사에 사용되는 Tuberculin은 각국의 사정에 따라 각기 다른 제품이 사용되고 있으며, Tuberculin PPD-S 5 TU를 Mantoux 방법으로 시행하여 나온 검사 결과를 피부반응 검사의 판정 기준으로 하고 있다. 이번 검사에는 PPD-S 5 TU와 동일한 생물학적 동등성을 갖고 있는 것으로 인정되는 nonionic tween 80을 0.005% 함유한 PPD RT23 2 TU이 사용하였다⁸⁻¹⁰. 검사방법에 있어서도 이번 검사에서는 표준이 되는 Mantoux 방법이 이용되었으나 각국의 사정에 따라 heaf test나 Tine test등 Mantoux 방법 이외의 다른 검사 방법이 채택되어 이용되고 있다. 피부반응 검사의 결과를 판정하는데 있어서도 검사 후 24시간의 반응이 판정에 도움이 된다는 보고도 있으나¹¹, 검사 후 48시간에서 72시간에 판정하는 것이 표준으로 인정¹²되고 있으며 국내 소아 대상의 검사에서도 검사 후 72시간을 기준으로 하고 있다. 이번 검사에서는 48시간과 72시간의 반응을 측정하여 기록하고 판정하였다.

전체 대상 환자에서의 피부반응 검사의 평균치는 9.26 mm였고 10 mm 이상의 반응을 보인 환자는 전체의 47%이었다. 이러한 결과는 1965년 이래 실시되어온 국가결핵실태조사¹³에서 9 mm 이상의 반응이 전체에서 차지하는 비율이 1965년, 1970년, 1975년, 1980년, 1985년, 1990년에 각각 33.7%,

26.1%, 15.9%, 12.6%, 8.9%, 8.1%, 3.4%이었던 것과 많은 차이를 보이지만 국가결핵실태조사가 BCG 백신 접종 반흔이 없는 5-9세 인구를 대상으로 Tuberculin RT23 1 TU를 사용하였다는 것을 고려할 때 직접적인 비교가 불가능하다고 생각되어진다.

이번 연구의 결핵 환자군에서 평균치는 18.23 mm였고 10 mm 이상은 83%였으며 비결핵 환자군에서 평균치는 6.2 mm였고 10 mm 이상은 29%였다. 이것은 국가결핵실태조사의 일환으로 1975년과 1990년에 결핵으로 판정된 인구만을 대상으로 Tuberculin RT23 1 TU를 이용하여 실시된 피부반응 검사에서 평균 경결의 크기가 각각 18.4 mm, 15.1 mm인 결과와 비교하면 비슷하거나 약간 큰 결과를 보였다.

이번 연구에서 각 대상 환자를 위험요소에 따라 분류하고 2000년도 미국흉부학회에서 제시한 판정 기준에 따라 반응 결과를 음성 및 양성으로 판정하였을 때, 민감도와 특이도는 각각 83%와 68.8%였고 양성 예측도는 47.3%로 낮았으나 음성 예측도는 92.3%로 매우 높았다. 이러한 연구 결과로 볼 때 호흡기 증상으로 내원한 성인 환자에서 다른 검사나 방법으로 결핵과 비결핵을 판정하기 곤란한 경우 투베르쿨린 피부반응 검사를 실시하고 환자의 위험요소를 고려하여 검사 결과를 판정하였을 때 피부반응 검사가 음성인 경우 항결핵 약제의 투여를 재고하는 것이 바람직하다고 생각되어진다.

요 약

목 적 :

투베르쿨린 피부반응 검사는 결핵균 감염을 조사하는 방법으로, 전 세계적으로 널리 사용되고 있다. 그러나 여러 가지 요소에 의해 검사 결과의 판독에 어려움이 따른다. 2000년 미국흉부학회에서는 피검사자의 위험요소를 고려하여 피부반응 검사의

결과를 판단하도록 권장하였다. 우리나라의 경우 높은 결핵 감염율과 BCG 백신 접종률로 인해 피부반응 검사를 통해 현감염, 과거감염, 그리고 비감염을 구별하기 어렵다. 본 연구는 항결핵 약제의 투여를 결정하는데 피부반응 검사가 얼마나 도움이 되는지 알아보기 위해, 피부반응 검사의 음성 예측도를 조사하였다.

방 법 :

2001년 3월 1일부터 7월 31일까지 한림대학교 부속 춘천성심병원의 호흡기 내과에 입원한 환자를 대상으로, 현재 국내에서 사용되고 있는 Tuberculin PPD RT23 2 TU (0.1 ml)를 Mantoux 검사에 따라 시행하였다. 결핵의 진단기준은 1) 세균학적 진단기준으로 객담에서 결핵균이 배양되거나 현미경 검사로 항산균을 증명한 경우 2) 임상적 진단기준으로는 상기 세균학적 검사에서 결핵균을 증명하지 못하였으나, 방사선학적 또는 조직학적으로 결핵에 합당한 소견이나 증상이 있어서 진료의사가 결핵치료를 시행하기로 결정한 경우로 하였다.

결 과 :

등록된 환자 230명중에서, 재입원 및 다른 과에 입원 중 전과되거나 중환자실에 입원한 환자 20명 (8.7%)을 제외한 총 210명의 환자를 대상으로 평가하였다. 환자의 평균연령은 60 ± 16.8 세였고, 남녀비는 1.28 : 1 (남118명, 여92명)이었다. 결핵으로 진단된 환자는 53명(25.2%)이었다. 폐결핵이 45명(84.9%)이었고, 세균학적 검사에서 항산균 도말 양성인 22명(배양 양성 13, 배양 음성 9)이었고, 임상적 진단기준으로 판단한 경우가 23명이었다. 결핵성 늑막염이 8명(15.1%)이었고, 조직학적으로 진단된 경우가 4명, 임상적으로 판단되어 치료한 경우가 4명이었다. 미국흉부학회의 피부반응 검사의 판단기준에 따라 각각의 환자를 음성 및 양성으로 판정하였을 때, 음성 예측도는 92.3%, 양성 예측도는 47.3%, 민감도와 특이도는 각각 83%, 68.8%이었다.

결 론 :

입원한 호흡기 내과 환자를 대상으로 시행한 투베르쿨린 피부반응 검사는 92.3%의 높은 음성 예측도를 보였으며, 피부반응 검사가 음성으로 판단된 환자에서 항결핵 약제의 투여 여부를 결정하는데 중요한 단서를 제공할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. Am J Respir Dis 1990;142:725-35.
2. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.
3. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
4. 보건복지부. 결핵관리사업지침. 2000
5. Holden, M., M. R. Dubin, and P. H. Diamond. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med 1971;285:1506-9.
6. Daniel, T. M. and B. W. Janicki. Mycobacterial antigens : a review of their isolation, chemistry, and immunological properties. Microbiol Rev 1978;42:84-113.
7. Harboe, M. Antigens of PPD, old tuberculin, and autoclaved Mycobacterium bovis BCG studies by cross immunoelectrophoresis. Am Rev Respir Dis 1981;124:80-7.
8. World Health Organization. The WHO standard tuberculin test. WHO/TB/Technical Guide/3; Geneva; WHO 1963.
9. Guld J, Bentzon MW, Bleiker MA, Griep

- WA, Magnusson M, Waaler H. Standardization of a new batch of purified tuberculin (PPD) instead for international use. Bull World Health Organ 1958;19:945-51.
10. Juan M. Munoz-Barret, Alejandro E. Macias-Hernandez, Isabel Hernandez-Ramos et al. Comparative tuberculin reactivity to two protein derivatives. Rev Invest Clin 1996;48:377-81.
11. Howard TP, Solomon DA. Reading the tuberculin skin test. Who, when, and how? Arch Intern Med 1988;148:2457-9.
12. Huebner RE, Scheir MF, Boss JB. The tuberculin test. Clin Infect Dis 1993;17:968-75.
13. 보건복지부, 대한결핵협회. 제7차 전국결핵실태 조사결과. 1995.
-