

□ 원 저 □

폐결핵에 있어서 기관지폐포세척액 결핵균검사 및 PCR의 진단적 가치

구포성심병원 내과

박문환 · 최춘한 · 김남진

= Abstract =

The Diagnostic Value of Bronchoalveolar lavage fluid microscopic study and PCR in Pulmonary tuberculosis

Moon Hwan Park M.D., Choon Han Choi M.D., Nam Jin Kim M.D.

Department of Internal Medicine, Gupo Sungshim Hospital, Pusan, Korea

Background : We can diagnose pulmonary tuberculosis with sputum AFB smear and culture, but sputum AFB smear has low sensitivity and culture needs long period, and they are not available in the patients who can not expectorate effectively. Recently developed, PCR is a fast diagnostic tool in tuberculosis, but false positive and false negative are important problems. So, we studied the diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid AFB smear, culture, PCR through the bronchoscopy.

Methods : The 67 pulmonary tuberculosis patients and 43 non-pulmonary tuberculosis patients were analyzed with their sputum specimen AFB smear and culture. Also, bronchoscopy and bronchoalveolar lavage were done, and bronchoalveolar lavage fluid AFB smear, culture and PCR were done.

Results :

1) In the cases of pulmonary tuberculosis, the sensitivity of sputum AFB smear and culture were 32.8% and 57.4%, respectively. And the sensitivity of bronchoalveolar lavage fluid AFB smear and culture were 47.8% and 80.6%. respectively.

2) In the cases of pulmonary tuberculosis, the sensitivity and the positive predictive value(for predicting a positive culture) of PCR were 80.6% and 81.5%, respectively.

3) In the cases of sputum AFB smear-negative and culture-negative pulmonary tuberculosis, the sensitivity of bronchoalveolar lavage fluid AFB smear, culture, PCR, and the positive predictive value(for predicting a positive culture) of PCR were 23.1%, 100%, 88.5%, and 82.4%, respectively.

4) The specificity of bronchoalveolar lavage fluid PCR was 77.0%.

5) The median number of days between obtaining a specimen and starting therapy was 5 days for sputum AFB smear, 9 days for bronchoalveolar lavage fluid AFB smear, 26 days for

bronchoalveolar lavage fluid PCR, 32 days for sputum culture, 56 days for bronchoalveolar lavage fluid culture.

Conclusion : The sensitivity of bronchoalveolar lavage fluid AFB smear and culture are higher than sputum AFB smear and culture. So, the bronchoscopy must be considered for evaluating suspected cases of pulmonary tuberculosis in patients from whom smears of expectorated sputum do not reveal mycobacteria or from whom no sputum can be obtained. Especially, combined with PCR, it is expected that pulmonary tuberculosis can be diagnosed more rapidly and more accurately, so bronchoalveolar lavage fluid AFB smear and PCR can be helpful in the early treatment of pulmonary tuberculosis.

Key Words : Tuberculosis, Bronchoscopy, PCR

서 론

대상 및 방법

결핵은 비록 흉부 X-선상 특이적인 소견으로 나타나기는 하지만 일반적인 세균성 폐렴의 양상으로 나타나기도 하고, 그 진단이 균주를 발견하는 것이다¹⁾. 또한 최근에는 초감염 결핵의 경우에도 약제내성균의 빈도가 높아 균배양을 통한 약제감수성 검사의 필요성이 강조되고 있다²⁾. 하지만 객담 도말검사는 효과적인 객담채취가 되지 못할 경우나 균수가 적을 경우에는 위음성의 경우가 많아 민감도가 50-60% 정도이고, *nocardia*나 *corynebacterium* 일부에서도 양성으로 나타나 배양검사로 확인을 하여야 하며 배양검사는 시일이 오래 걸리는 단점이 있다³⁾. 최근에는 결핵의 진단에 민감도가 높은 PCR이 여러가지 가검물에서 시행되어 진단에 기여하고 있지만 보고자에 따라서 민감도가 55-100%까지 다양하게 나타나 있고 오염에 의한 위양성과 임상 가검물의 20%에서 발견되는 PCR의 억제인자 등에 의한 위음성이 문제가 되어 실제 임상에서 검사결과를 해석하는데 어려움이 있다⁴⁾⁷⁾. 저자들은 흉부 X-선상의 이상소견이나 각혈, 국소적 천명음 등이 있어, 그 진단을 위하여 또는 동반된 질환의 규명을 위하여 기관지내시경을 시행한 예증, 결핵군 객담 도말검사 및 배양검사 그리고 기관지폐포세척액에서 결핵균 도말검사 및 배양검사, PCR 등을 시행한 110예를 대상으로 그 성적을 고찰하였다.

1. 대 상

흉부 X-선상의 이상소견, 각혈, 국소적 천명음 등이 있어 진단적 목적이나 동반된 질환의 규명을 위해 기관지내시경을 시행한 예증 객담 결핵균 도말검사 및 배양검사 그리고 기관지폐포세척액에서 결핵균 도말검사 및 배양검사, PCR 등을 시행한 110예를 대상으로 하였다. 대상이된 110예는 6개 군으로 나눌 수 있었는데, 첫째 흉부 X-선상 활동성폐결핵이 의심되는 군으로 객담 결핵균 도말검사상 음성인 예가 35예였고 객담배출이 없어서 객담을 이용한 결핵균 객담도말검사 및 배양검사를 시행하지 못한 예가 6예였다. 둘째, 최근에 각혈이 있었던 예가 41예였는데 활동성폐결핵으로 진단된 예가 18예, 비활동성폐결핵으로 진단된 예가 8예, 폐암으로 진단된 예가 3예, 기관지확장증으로 진단된 예가 3예였으며 기관지염으로 진단된 예는 9예였다. 셋째, 임상증상 및 흉부 X-선소견이 폐렴을 의심하게 하나 적절한 항생제의 사용에도 호전이 없었던 예가 13예였는데 6예는 폐결핵으로 진단되었고 7예는 폐렴으로 진단되었다. 넷째, 흉부 X-선상 고립성 폐결절이나 종괴음영 등이 있어서 폐암이 의심되는 예가 6예였는데 5예는 폐암으로 진단되었고 1예는 결핵종으로 진단되었다. 다섯째,

이학적 소견상 국소적 천명음이 있거나 흉부 X-선상 폐엽허탈소견 등이 있어서 기관지병변이 의심되는 경우가 6예였는데 4예는 기관지결핵이었고 2예는 비활동성폐결핵에 의한 것이었다. 여섯째, 기관지결핵의 추적관찰로 시행한 비활동성폐결핵이 3예였다.

객담 혹은 기관지폐포세척액에서 결핵균 도말검사 혹은 배양검사에서 양성인 58예와, 세균학적 검사상 음성이지만 임상증상이 폐결핵을 의심하게 하고 흉부 X-선소견이 2인의 방사선과 전문의의 판독상 폐결핵에 적합하고 3개월간의 항결핵제 투여로 임상증상 및 흉부 X-선소견상 호전이 있는 9예 등을 폐결핵으로 진단하였는데, 전부 67예로 남자 41예 여자 26예였고 연령 분포는 15-78세로 평균 38세였다. 결핵이외의 질환은 NTA분류법¹⁸⁾에 의한 비활동성 폐결핵 16예를 포함한 43예로 남자 22예 여자 21예였으며 연령분포는 15-80세로 평균 50세였다.

2. 방 법

객담 및 기관지폐포세척액 결핵균 도말검사는 Ziehl-Neelsen법으로 염색한 후 현미경으로 관찰하였고, 객담 및 기관지폐포세척액 결핵균 배양검사는 Ogawa배지에 8주까지 배양하여 균이 자라지 않을때 배양음성으로 판정하였다.

기관지내시경은 펜탁스사의 EB-2000 flexible video bronchoscope을 사용하였으며, Devilbis nebulizer를 통한 2% lidocaine의 흡입으로 국소마취를 하고 시행하였다. 기관지내시경상 염증이나 종괴, 출혈, 혈괴, 분비물 등의 가시병변이 있는 부위에서 5cc의 생리식염수로 2-3회에 걸쳐서 세척을 시행하여 세척액을 채취했으며, 또한 흉부 X-선상 병변이 보이는 엽상기관지에 기관지내시경을 위치시키고 5cc의 생리식염수로 3-5회에 걸쳐서 세척을 시행하여 세척액을 채취하였다. 기관지내시경상 가시병변이 없는 경우에는 흉부 X-선상 병변이 보이는 엽상기관지에 기관지내시경을 위치시키고 5cc의 생리식염수로 3-5회에 걸쳐서 세척

을 시행하여 세척액을 채취하였다.

PCR은 nested PCR을 시행했는데, DNA분리는 GuSCN/Silica법을 사용하였고 primer는 392 DNA/RNA 합성기(Applied Biosystem. U.S.A)를 이용하여 IS6110 유전자부위를 선택하여 합성한 후 1차 PCR 및 nested PCR에 이용하였으며, 증합효소연쇄반응을 automated thermal cycler(GeneAmp PCR system 9600, Perkin Elmer Cetus Inc.)를 이용하여 실시한 후 Agarose gel 전기영동 및 DNA band의 분석을 하였다.

결 과

1. 객담을 채취할 수 있었던 폐결핵 61예 중 객담 결핵균 도말검사상 20예에서 양성으로 민감도는 32.8%였고, 배양검사는 35예에서 양성으로 민감도는 57.4%였으며, 객담 결핵균 도말검사 및 배양검사에서 모두 음성인 환자는 26예였다(Table 1). 그리고, 기관지내시경을 시행한 폐결핵 67예중

Table 1. Results of sputum bacteriology in the 67 patients with pulmonary tuberculosis

AFB Smear	Tb Culture	No. of patients
+	-	0
+	+	20
-	+	15
-	-	26
Not taken	Not taken	6
Total		67

기관지폐포세척액 결핵균 도말검사상 양성을 보인 환자는 32예로 47.8%의 민감도를 나타내었고, 배양검사는 54예에서 양성을 보여 80.6%의 민감도를 나타내어 기관지폐포세척액검사가 객담검사보다 도말검사 및 배양검사의 민감도가 유의하게 높았다($\chi^2=32.83$, $P<0.05$) (Table 2).

2. 기관지내시경을 시행한 폐결핵 67예의 기관지폐포세척액검사는 PCR과 배양검사가 각각 54예에서 양성으로 민감도가 80.6%로 같았고, 배양검사가 양성인 54예중 PCR은 44예에서 양성으로 PCR

의 배양검사에 대한 양성예측율은 81.5%였다. 또한 67예중 13예에서 PCR음성으로 PCR의 위음성율이 19.4%였으며, 기관지폐포세척액 결핵균 도말검사 및 배양검사 그리고 PCR에서 모두 음성인 예도 3예가 있었다(Table 2).

Table 2. Results of bronchoscopy in the 67 patients with pulmonary tuberculosis

AFB Smear	Tb Culture	PCR	No. of patients
-	+	-	6
-	+	+	16
+	+	-	4
+	+	+	28
-	-	+	10
-	-	+	3
Total			67

3. 객담 결핵균 도말검사 및 배양검사상 음성을 보인 26예의 폐결핵환자에서 시행한 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척액검사상 결핵균 도말검사는 6예에서 양성으로 민감도가 23.1%였으며, 26예 모두 배양검사는 양성으로 민감도는 100%였으며, PCR은 23예에서 양성으로 민감도는 88.5%로 배양검사의 민감도 보다는 다소 낮았으며, 배양검사가 양성인 17예중 PCR은 14예에서 양성으로 PCR의 배양검사에 대한 양성예측율은 82.4%였다. 그러나 기관지폐포세척액 결핵균 도말검사 및 배양검사에서는 음성이나 PCR에서 양성인 경우도 9예가 있었다(Table 3).

Table 3. Results of bronchoscopy in the 26 patients with pulmonary tuberculosis who were negative on sputum microscopy and culture.

AFB Smear	Tb Culture	PCR	No. of patients
-	+	-	2
-	+	+	9
+	+	-	1
+	+	+	5
-	-	+	9
Total			26

4. 객담 도말검사는 음성이나 객담 배양검사상 양성인 15예중, 기관지폐포세척액에서 도말검사 및 배양검사가 양성인 예는 3예였고 이들 모두 PCR도 양성이었으며, 기관지폐포세척액 도말검사는 음성이나 배양검사상 양성인 예는 9예로 이중 4예는 PCR양성이었으며, 기관지폐포세척액 도말검사 및 배양검사에서 모두 음성인 예는 3예로 PCR도 모두 음성이었다(Table 4).

Table 4. Results of bronchoscopy in the 15 patients with pulmonary tuberculosis who were negative on sputum microscopy but positive on culture.

AFB Smear	Tb Culture	PCR	No. of patients
-	+	-	4
-	+	+	5
+	+	-	0
+	+	+	3
-	-	+	0
-	-	-	3
Total			15

5. 활동성 폐결핵 이외의 질환을 가진 환자는 43예로 비활동성 폐결핵 16예, 폐암 8예, 기관지염 9예, 폐렴 7예, 기관지확장증 3예 등이었으며 이중 PCR이 양성인 예는 비활동성 폐결핵 5예, 기관지염 2예, 폐렴 2예, 기관지확장증 1예 등 모두 10예로서 PCR의 특이도는 77.0%였다(Table 5).

Table 5. Diagnosis of 43 patients with non TBC

Diagnosis	PCR(-)	PCR(+)	No. of patients
Inactive tuberculosis	11	5	16
Lung cancer	8	0	8
Bronchiectasis	2	1	3
Pneumonia	5	2	7
Bronchitis	7	2	9
Total	33	10	43

6. 폐결핵으로 진단된 67예 중 최초의 진단이 객담 도말검사로 진단된 예는 20예로 검사 후 평균 5일만에 치료를 시작할 수 있었고, 객담 배양검사로 진단된 예는 7예로 검사 후 평균 32일만에

치료를 시작할 수 있었으며, 기관지폐포세척액 도말검사로 진단된 예는 12예로 검사 후 평균 9일만에 치료를 시작할 수 있었고, 기관지폐포세척액 배양검사로 진단된 예는 2예로 검사 후 평균 56일만에 치료를 시작할 수 있었고, 기관지폐포세척액 PCR로 진단된 예는 26예로 검사 후 평균 26일만에 치료를 시작할 수 있었다(Table 6).

ent length polymorphism)에 대한 보고²⁶⁾도 있으나 이러한 방법들은 군수가 적은 임상검체에서는 예민도가 낮아서 군배양을 해야 할 필요가 있다. 그러나 군수가 적은 임상가검물에서 taq polymerase를 이용하여 균을 증폭시켜 검출하는 PCR이 개발된 후 신속성과 높은 민감도에 주목하게 되어

Table 6. Method of initial diagnosis and median number of days between examination and commencement of therapy.

Examination	No. of patients	Median no. of days before therapy
AFB Smear of Sp	20	5
Tb Culture of Sp	7	32
AFB Smear of BALF	12	9
Tb CT of BALF	2	56
PCR of BALF	26	26
Total		

Sp=sputum; BALF=bronchoalveolar lavage fluid

고 찰

폐결핵을 진단하는 가장 신속한 방법은 객담 도말검사이지만 40-50%의 폐결핵에서 음성으로 나타나는 민감도가 낮은 방법이고, 객담을 받을 수 없는 환자에서는 검사가 불가능한 단점이 있다^{1,3,19)}. 그러나 배양검사는 도말검사보다 30배 정도 민감한 검사로 알려져 있지만 결과를 알기까지는 4주 이상의 오랜 시간이 필요하기 때문에 초기치료가 지연되어 질환이 발전하거나 다른 사람에게 결핵을 전염시키는 폐단이 있어왔다¹⁸⁾. 그래서, 결핵에 대한 최근 연구의 관심은 빠른 진단술기에 모아지고 있다. 객담 도말검사가 음성인 예에서 기관지내시경을 시행하여 도말검사의 민감도를 높일 수 있었다는 보고들^{20,22)}이 있었고, Mahfouz등²³⁾과 Grange등²⁴⁾은 면역학적 진단에 관한 보고도 했었다. 최근에는 분자생물학의 발전으로 DNA probe를 이용하여 결핵균을 진단하는 방법²⁵⁾이 보고되었고, 결핵균의 DNA를 제한효소로 절단한 후 gel electrophoresis를 실시하여 나타나는 DNA분절의 크기를 비교하는 방법인 RFLP(restriction frag-

ment length polymorphism)에 대한 보고²⁶⁾도 있으나 이러한 방법들은 군수가 적은 임상검체에서는 예민도가 낮아서 군배양을 해야 할 필요가 있다. 그러나 군수가 적은 임상가검물에서 taq polymerase를 이용하여 균을 증폭시켜 검출하는 PCR이 개발된 후 신속성과 높은 민감도에 주목하게 되어

여러가지 검체를 이용한 연구들²⁷⁻³¹⁾이 시도되고 있다. Danek등²⁰⁾에 의하면 객담 도말검사가 음성이거나 객담채취를 할 수 없었던 41예에서 기관지내시경을 시행하여 34%인 14예에서 도말검사 양성결과를 얻었으나 기관지폐포세척액의 배양검사 양성율은 63%로 만족스럽지 않았는데 이것은 기관지내시경시 사용되는 국소마취제인 lidocaine의 영향때문이라고 하였으며, Fujii등²¹⁾에 의하면 객담 도말검사가 음성인 21예중 6예에서 기관지폐포세척액 도말검사 양성하였고 1예에서 조직검사가 양성으로 7예에서 기관지내시경을 이용하여 폐결핵의 조기진단이 가능하였다고 보고했으며, Jett등²²⁾은 기관지폐포세척액 배양검사서 94%의 양성율을 보고하였다. 그러나 Kvale등³²⁾은 객담검사로 진단되지 않는 폐결핵에서 기관지내시경은 반드시 필요한 것은 아니고, 객담 배양검사나 아침 식전에 nasogastric tube를 이용하여 위속의 가검물을 채취하여 도말검사나 배양검사를 시행하는 것으로 충분하다고 반론을 제기하기도 하였다. 저자들의 경우에는 기관지폐포세척액의 도말검사 양성율이 47.8%이고 배양검사의 양성율은 80.6%로서,

객담 도말검사의 양성율 32.8%와 배양검사의 양성율 57.4%보다 양성율이 유의하게 높았고, 객담 도말검사 및 배양검사상 모두 음성을 보인 폐결핵환자에서 시행한 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척액 도말검사상 양성율이 23.1%였고 배양검사상 양성율이 100%로서 외국의 보고와 비슷한 결과였다. 그러나 3예에서는 객담 도말검사 및 배양검사는 양성이지만 기관지폐포세척액의 도말검사 및 배양검사는 음성이었는데, 이것은 Danek 등²⁰⁾이 말한 기관지내시경시 사용되는 lidocaine의 결핵균 성장에 대한 억제효과로 보기는 어려웠고 기관지내시경의 술기상의 문제로 생각되었다.

Brisson 등³³⁾이 PCR을 이용하여 결핵균을 처음으로 진단한 이후, 최근 결핵진단에 있어서 PCR을 이용한 대부분의 연구들은 결핵균 DNA의 증폭시킬 목표를 IS6110으로 하고있는데, 이것은 M. tuberculosis complex(M. tuberculosis, M. microti, M. africanum, M. bovis)를 M. avium complex 등 다른 mycobacterium 속과 구분하는데 용이하기 때문이다³⁴⁾. 그래서 저자들도 결핵균 한 개체당 10-16번 반복 존재하는 것으로 알려진 IS6110 유전자 부위를 선택하여 primer를 합성하는 방법을 이용했으며 1차 PCR에 음성인 경우에는 내측 primer로 2차 PCR을 시행하는 nested PCR을 하여 민감도를 높이고자 하였다.

Eisenach 등¹⁰⁾이 폐결핵이 의심되는 162예를 대상으로 한 연구에 의하면 객담 도말검사 및 배양검사가 양성인 42예에서 PCR이 모두 양성이었으나 객담도말검사는 음성이나 배양검사가 양성인 2예에서는 단지 1예에서만 PCR이 양성으로, PCR이 배양검사보다 예민한 검사임을 입증하지는 못하였다. 그러나 Forbes 등³⁵⁾은 객담 도말검사는 음성이나 배양검사가 양성인 예를 대상으로 PCR을 시행했을 때 PCR의 민감도는 97.7% 특이도는 87.2%, PCR이 양성일 때 배양검사가 양성일 것으로 예측할 수 있는 PCR의 양성 예측율은 75%로 보고하였고, Clarridge 등¹⁴⁾은 PCR의 민감도는 83.5%, 특이도는 99.0%, 배양검사에 대한 양성예측율은 94.2%로 보고하였으며, Schluger 등¹²⁾은 PCR

의 민감도는 100%, 특이도는 70%, 배양검사에 대한 양성예측율은 62%였다고 보고하였다. 저자들의 연구에서는 외국의 연구들 보다 다소 성적이 좋지는 못했지만 환자군에 따라 PCR의 민감도는 80.6%-88.5%였고 특이도는 77.0% 배양검사에 대한 양성예측율은 81.5%-82.4%로서 PCR이 상당한 진단적 가치가 있음을 알 수 있었다.

도말검사나 배양검사가 음성이면서 PCR이 양성일 때는 세가지 경우를 생각할 수 있는데, 첫째는 활동성 결핵일 경우이고, 둘째는 오염에 의한 위양성일 경우로서 접촉오염 및 복제자오염 등으로 나누어지며, 셋째는 단지 결핵균에 감염되어 있는 상태이나 결핵에 이환된 상태가 아닌 경우 등이다. Schluger 등¹²⁾의 연구에 의하면 17예의 비활동성 폐결핵 중 12예에서 객담 PCR이 양성으로 나타났다고 보고하였고, 저자들의 경우에도 16예의 비활동성 폐결핵 중 5예에서 기관지폐포세척액 PCR이 양성으로 나타났다. 이들 비활동성 폐결핵에서 PCR 양성인 경우와 투베르쿨린반응 양성이면서 PCR도 양성이지만 배양음성인 경우 등은 결핵균에 감염되어 있는 상태이나 결핵에 이환된 상태가 아닌 경우일 수 있다. 대한결핵협회의 1990년도 결핵실태조사에서 발견된 균음성 환자를 1년후 추구조사한 결과를 보면 불과 3.4%만이 균양성으로 악화되었다는 보고가 있다¹⁾. 그러므로 이들에 있어서 PCR양성의 진정한 의미는 아직 알 수 없는 상태이고 이것을 규명하기 위해서는 많은 집단을 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 활동성 폐결핵이면서 PCR이 음성인 예가 10예 있었는데 이것이 위음성으로서 임상검체내에 균수가 너무 적은 경우와, PCR의 억제인자로 알려진 taq polymerase의 활성도를 저하시키는 hemoglobin, sodium dodecyl sulfate, phenol 등이 원인이 된다^{11,36,37,38)}.

Schluger 등³⁹⁾은 활동성폐결핵 8예의 혈액에서 PCR이 양성임을 보고하였고, 그외에도 조직표본, 뇌척수액, 흉막삼출액 등에서 PCR을 이용하여 결핵진단에 좋은 성적을 보고한 예들²⁷⁻³¹⁾이 있으며, Plikaytis 등⁴⁰⁾은 항생제내성과 관계되는 결핵균의

유전자를 PCR을 이용하여 증폭시켜서 다제내성균주를 신속히 검출하였으며, Telenti등⁴¹⁾은 rpoB gene의 mutation을 증폭시켜 rifampin에 내성인균의 감염을 진단하였다.

객담 도말검사는 음성이나 폐결핵이 의심되는 경우에 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척액의 도말검사 및 배양검사는 민감도가 높아서 폐결핵의 조기진단에 도움이 된다. 그러나 Schmidt등⁴²⁾은 1% lidocaine과 procaine에 결핵균의 활동이 억제됨을 보고하였고, Rimmer등⁴³⁾은 폐결핵환자에서 기관지내시경을 시행한 후에 결핵이 악화된 2예를 보고하기도 하였다. 그러므로 기관지내시경의 기술에는 질환에 이환되지 않은 기관지에 균을 전파시키지 않는 주의가 요구되고 가능한 한 적은 양의 국소마취제를 사용하여야 하며, PCR은 위양성과 위음성의 문제를 좀더 개선시킨다면 기도의 가검물 뿐만 아니라 다양한 임상가검물에서 검사를 시행할 수 있고, 단순히 결핵의 빠른 진단만이 아니라 약제내성의 여부를 신속히 확인할 수 있는 검사로서 유용하다고 할 수 있다.

요 약

연구배경: 폐결핵은 고전적인 방법인 객담 도말검사 및 배양검사로 진단할 수 있지만 객담 도말검사는 민감도가 낮고 배양검사는 시일이 오래걸리는 단점이 있고 효과적인 객담배출이 되지 않는 환자에서는 검사가 불가능하기도 하다. 또한 최근에 개발된 PCR법은 신속하기는 하지만 위양성과 위음성이 문제가 되고 있다. 그래서 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척액을 이용하여 세균학적 검사 및 PCR을 시행하여 폐결핵진단에 있어서 민감도와 예민도를 높이고 보다 신속한 진단을 할 수 있는지 연구하였다.

방법: 폐결핵 67예와 폐결핵이외의 폐질환을 가진 43예를 대상으로 객담 도말검사 및 배양검사를 시행하고, 기관지내시경을 시행하여 흉부 X-선상 병변이 보이는 염상기관지에 기관지내시경을 위치하고 생리식염수 5cc로 3-5회에 걸쳐서 세척을 시

행하여 세척액을 채취한 후 세균학적검사 및 PCR을 시행하였다.

결과:

1) 폐결핵환자의 기관지폐포세척액 결핵균 도말검사 및 배양검사의 민감도는 각각 47.8% 및 80.6%로서, 객담 도말검사 및 배양검사의 민감도인 32.8% 및 57.4%보다 유의하게 높았다.

2) 폐결핵환자의 기관지폐포세척액 PCR의 민감도는 80.6%로서 배양검사의 민감도와 같았고, PCR의 배양검사에 대한 양성예측율은 81.5%였다.

3) 객담 도말검사 및 배양검사상 음성을 보인 폐결핵환자에서 시행한 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척액 도말검사의 민감도는 23.1%였으며, 배양검사의 민감도는 100%였고, PCR의 민감도는 88.5%였으며, PCR의 배양검사에 대한 양성예측율은 82.4%였다.

4) 기관지폐포세척액 PCR의 특이도는 77.0%였다.

5) 폐결핵의 최초 진단 후 치료시작까지의 기간은 객담 도말검사로 최초 진단이 된 경우가 평균 5일로 가장 빨랐고, 기관지폐포세척액 도말검사가 평균 9일, 기관지폐포세척액 PCR이 평균 26일이었으며, 객담배양검사는 평균 32일이었고, 기관지폐포세척액 배양검사는 평균 56일로 가장 길었다.

결론: 폐결핵환자에서 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척액의 결핵균 도말검사 및 배양검사는 객담을 이용한 검사보다 민감도가 높다. 그러므로, 객담을 배출하지 못하는 환자나 객담의 세균학적 검사가 음성인 환자에서 기관지내시경이 고려되어야 하며, 기관지폐포세척액의 PCR법까지 병행할 때에는 보다 신속하고 높은 진단율을 나타내므로, 조기에 적절한 항결핵제 투여에 도움이 될 것으로 기대된다.

감사의 글

본 논문의 작성에 도움을 주신 구포성심병원 박홍근 원장님께 깊은 감사의 뜻을 전합니다.

REFERENCE

- 1) 권동원, 김상재, 윤중섭, 홍영표: 결핵관리. 개정판, p43, 서울, 보건사회부 대한결핵협회, 1994
- 2) Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, Dansbury KG, Kelly GD, Driver CR, Snider DE: Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *J A M A* **271**:665, 1994
- 3) Schluger NW, Rom WN: Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **149**:264, 1994
- 4) Pierre C, Lecossier D, Boussougant Y, Bocard D, Joly V, Peni P, Hance AJ: Use of a reamplification protocol improves sensitivity of detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by amplification of DNA. *J Clin Microbiol* **129**:712, 1991
- 5) Shawar RM, El-Zaatari FAK, Nataraj A, Clarridge JE: Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by two-step polymerase chain reaction and nonisotopic hybridization methods. *J Clin Microbiol* **31**:61, 1993
- 6) Abe C, Hirano K, Wada M, Kazumi Y, Takahashi M, Fukasawa Y, Yoshimura T, Miyagi C, Goto S: Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens by polymerase chain reaction and Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *J Clin Microbiol* **31**:3270, 1993
- 7) Nolte FS, Metchock B, McGowan JE, Edwards A, Okwumabua O, Thurmond C, Mitchell PS, Plikaytis B, Shinnick T: Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum by polymerase chain reaction and DNA hybridization. *J Clin Microbiol* **31**:1777, 1993
- 8) Kox LFF, Rhienthong D, Miranda AM, Udomsantisuk N, Ellis K, van Leeuwen J, van Heusden S, Keijper S, Kolk AHJ: A more reliable PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J Clin Microbiol* **32**:672, 1994
- 9) Forbes BA, Hicks KES: Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* **31**:1688, 1993
- 10) Eisenach KD, Siffford MD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT: Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* **144**:1160, 1991
- 11) Brisson-Noel A, Aznar C, Chureau C, Nguyen S, Pierre C, Bartoli M, Bonete R, Pialoux G, Gicquel B, Garrigue G: Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice evaluation. *Lancet* **338**:364, 1991
- 12) Schluger NW, Kinney D, Harkin TJ, Rom WN: Clinical utility of the polymerase chain reaction in the diagnosis of infections due to *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* **105**:1116, 1994
- 13) Miyazaki Y, Koga H, Kohno S, Kaku M: Nested polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J Clin Microbiol* **31**:2228, 1993
- 14) Clarridge JE, Shawar RM, Shinnick TM, Plikaytis BB: Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a routine

- mycobacteriology laboratory. J Clin Microbiol 31:2049, 1993
- 15) Miller N, Hernandez SG, Cleary TJ: Evaluation of Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test and PCR for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens. J Clin Microbiol 32:393, 1994
 - 16) Soini H, Skurnik M, Liippo K, Tala E, Viljanen MK: Detection and identification of mycobacteria by amplification of a segment of the gene coding for the 32-kilodalton protein. J Clin Microbiol 30:2025, 1992
 - 17) Noordhoek GT, Kolk AHJ, Bjune G, Catty D, Dale JW, Fine PEM, Godfrey-Fausett P, Cho SN, Shinnick T, Svenson SB, Wilson S, van Embden JDA: Sensitivity and specificity of PCR for detection of Mycobacterium tuberculosis: a blind comparison study among seven laboratories. J Clin Microbiol 32:277, 1994
 - 18) 한용철: 임상호흡기학. p177, 서울, 일조각, 1990
 - 19) Gordin F, Slutkin G: The validity of acid-fast smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Arch Pathol Lab Med 114:1025, 1990
 - 20) Danek SJ, Bower JS: Diagnosis of pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis 119:677, 1979
 - 21) Fujii H, Ishihara J, Fukaura A, Kashima N, Tazawa H, Nakajima H, Ide H, Takahashi T: Early diagnosis of tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. Tubercle 73:167, 1992
 - 22) Jett JR, Cortese DA, Dines DE: The value of bronchoscopy in the diagnosis of mycobacterial disease. Chest 80:575, 1981
 - 23) Mahfouz OM, Fraser CE: An immunofluorescence test for detection of antibodies to mycobacterium tuberculosis. Tubercle 61:1, 1980
 - 24) Grange JM, Gibson J, Nassau E, Kardjito T: Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA): A study of antibodies to mycobacterium tuberculosis, sarcoidosis and Crohn's disease. Tubercle 61:145, 1980
 - 25) Drake TA, Hindler JA, Berlin OGW, Bruckner DA: Rapid identification of Mycobacterium avium complex in culture using DNA probes. J Clin Microbiol 25:1442, 1987
 - 26) Shoemaker SA, Fisher JH, Jones WD, Scoggin CH: Restriction fragment analysis of chromosomal DNA defines different strains of Mycobacterium tuberculosis. Am Rev Respir Dis 134:210, 1986
 - 27) 김호중, 현인규, 이명구, 정기석, 안혜경: 경부 임파절에서 Polymerase Chain Reaction (PCR)을 이용한 결핵균의 진단에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 42:35, 1995
 - 28) Lassence A, Lecossier D, Pierre C, Cadranel J, Stern M, Hance AJ: Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of the polymerase chain reaction comparison of two protocols. Thorax 47:265, 1992
 - 29) Kaneko K, Ondera O, Miyatake T, Tsuji S: Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction(PCR). Neurology 40:1617, 1990
 - 30) Shankar P, Manjunath N, Mohan KK, Prasad K, Behari M, Sheriniwas, Ahuja GK: Rapid diagnosis of tuberculous

- meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet* **337**:5, 1991
- 31) 김선택, 강창운: 흉막 삼출액에서 중합효소 연쇄반응(PCR)을 이용한 *M. tuberculosis*의 검출. *결핵 및 호흡기질환* **42**:695, 1995
 - 32) Kvale PA, Johnson MC, Wroblewski DA: Diagnosis of tuberculosis: routine cultures of bronchial washings are not indicated. *Chest* **76**:140, 1979
 - 33) Brisson-Noel A, Gicquel B, Lecossier D, Levy Frebault V, Nassif X, Hance AJ: Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples. *Lancet* **4**:1069, 1989
 - 34) Hermans PWM, Schuitema ARJ, Van Soolingen D, Verstynen CP, Bik EM, Kolk AH, van Embden J: Specific detection of mycobacterium tuberculosis complex strains by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* **28**:1204, 1990
 - 35) Forbes BA, Hicks KES: Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* **31**:1688, 1993
 - 36) Bocart D, Lecossier D, Lessence AD, Valeyre D, Battesti J, Hance AJ: A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* **145**:1142, 1992
 - 37) Fidler H, Rook GAW, Johnson NM, McFadden JJ: Search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* **147**:777, 1993
 - 38) 김호중, 김영환, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철: 흉막삼출액에서 Polymerase Chain Reaction(PCR)을 이용한 결핵균의 검출에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* **40**:509, 1993
 - 39) Schluger NW, Condos R, Lewis S, Rom WN: Amplification of DNA of *Mycobacterium tuberculosis* from peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. *Lancet* **344**:232, 1994
 - 40) Plikaytis BB, Marden JL, Crawford JT, Woodley CL, Butler WR, Shinnick TM: Multiplex PCR assay specific for the multidrug-resistant strain W of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* **32**:1542, 1994
 - 41) Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, Matter L, Schopfer K, Bodmer T: Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* **341**:647, 1993
 - 42) Schmidt RM, Rosenkranz HS: Antimicrobial activity of local anesthetics: Lidocaine and Procaine. *J Infect Dis* **121**:597, 1970
 - 43) Rimmer J, Gibson P, Bryant DH: Extension of pulmonary tuberculosis after fiberoptic bronchoscopy. *Tubercle* **69**:57, 1988