

□ 원 저 □

## 객담 결핵균 도말검사가 음성일때 중합효소연쇄반응검사의 진단적 신뢰도에 관한 연구

한림대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실

백승훈, 이재명, 강민중, 손지웅, 이승준, 김동규  
이명규, 현인규, 정기석, 이경화\*, 조현찬\*

= Abstract =

How Reliable is Sputum PCR Test in the Diagnosis of Pulmonary  
Tuberculosis When Sputum Smear is Negative?

Seung Hoon Baek, M.D., Jae Myung Lee, M.D., Min Jong Kang, M.D.,  
Jee Woong Son, M.D., Seung Joon Lee, M.D., Dong-Gyu Kim, M.D.,  
Myung Goo Lee, M.D., In Gyu Hyun, M.D., Ki-Suck Jung, M.D.,  
Kyung Wha Lee, Ph.D.\*, Hyun Chan Joe, M.D.\*

Department of Internal Medicine, Clinical Pathology\*, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

**Backgrounds :** Recent technological developments have introduced a new method to identifying *M. tuberculosis complex* DNA in clinical samples directly. The direct amplification test (DAT) is approved for identifying *M. tuberculosis complex* in respiratory specimens that are smear-positive for acid-fast bacilli (AFB). When there is a discrepancy between the AFB smear and DAT, no information on their clinical utility is currently available. In this study, the diagnostic reliability of DAT was investigated in suspected pulmonary tuberculosis patients whose sputum AFB smear was negative.

**Methods :** From June 1, 1998 through May 30, 1999, 909 patients with presumed active pulmonary tuberculosis were enrolled. A sputum AFB stain, culture, DAT and/or biopsy were performed. Using the criteria of clinical tuberculosis or confirmed tuberculosis, the positive predictive value of DAT in diagnosing pulmonary tuberculosis was investigated.

---

Address for correspondence :

Ki-Suck Jung, M.D.

Division of Pulmonary Medicine Hallym University Sacred Heart Hospital

#896 Pyung Chon-Dong, Dongan-Ku, Anyang Kyungki, 431-070, Korea

Phone : 031-380-3717 Fax : 031-380-3975 E-mail : pulmoks@www.hallym.or.kr

**Results :** The positive predictive value of DAT was 82.1% by the clinically active tuberculosis criteria. However, it decreased to 61.5% when diagnosis was restricted to only to culture positive or biopsy proven cases. The false positive rate of DAT was 18.0%.

**Conclusion :** The DAT is a valuable diagnostic method in suspected patients whose sputum AFB is was negative. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 222-228)

**Key words :** AFB stain, PCR, Tuberculosis.

## 서 론

빠르고 정확한 결핵 진단을 위하여 결핵균이 생성하는 가스를 검출하거나 산소의 소모를 측정하여 결핵 유무를 확인하는 방법과 배양조건을 달리하여 배양기간을 단축하는 방법을 사용하여 결핵의 진단기간이 짧아졌지만 여전히 20일 정도의 기간이 필요하다<sup>1</sup>. 분자생물학적 방법의 발달로 검체에서 직접결핵균을 검출하는 진단방법(direct amplification test ; DAT)이 새롭게 도입되어 상용화되었으며 결핵의 신속한 진단을 위하여 널리 사용되고 있다<sup>2-4</sup>. DAT는 최근 1년 내에 결핵 약을 복용한 적이 없거나 검사당시 7일 이상 결핵 약을 투약하지 않은 객담 항산균 도말 양성 환자에서 DAT양성인 경우 폐결핵으로 진단 할 수 있다고 인정되었다<sup>5</sup>. 그러나 객담 항산균 도말과 DAT결과가 일치하지 않는 예도 적지 않다. 실제로 객담 항산균 도말 음성인 활동성 폐결핵 환자의 비율이 50-60%에 이르고 있고 이러한 객담 항산균 도말 음성환자에서 DAT의 유용성에 대한 임상연구는 지금까지 국내에서는 보고되지 않았다<sup>6,7</sup>. 본 연구는 폐결핵이 의심되는 환자에서 객담 항산균 도말검사는 음성이나 DAT는 양성인 경우 DAT가 폐결핵의 진단에 얼마나 신뢰성이 있는가를 밝히고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1998년 6월1일부터 1999년 5월30일 까지 한림대학교 의료원을 방문한 폐결핵이 의심되는 909명을 대상

으로 하였다. 이들은 내원 전 1년간 폐결핵 치료 병력이 없고 객담검사 전에 항결핵제를 투여하지 않은 환자들이었다. 또한 투약 후 3개월 이상 임상경과 관찰이 가능하였던 환자들을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 이들 환자들은 내원 당시는 모두 활동성 폐결핵이 의심되어 진단적 검사 및 항결핵 치료를 시행하였다. 이후 3개월 이상의 결핵약 투여 후 시행한 임상경과 관찰과 결핵배양 검사 결과 등을 근거로 하여 이들 환자들은 최종적으로 활동성과 비활동성 결핵으로 분류되었다. 대상환자 모두에서 객담 항산균 도말 및 객담 결핵균 배양검사를 시행하였고 진단적 필요에 따라 조직검사를 시행하였다. 또한 모든 환자에서 객담 결핵균 중합효소연쇄반응검사(polymerase chain reaction ; PCR)를 결핵약 투여 전에 2회 이상 시행하였다. 확진된 폐결핵은 결핵균 배양 양성이거나 조직학적으로 건락성 육아종이 증명된 경우로 정의하였다. 임상적 폐결핵은 방사선 소견에서 결핵성 폐침윤이 의심되고 폐렴, 폐암 등이 배제된 환자로 결핵균 항산균 도말 및 배양검사는 음성이나, 항결핵제를 3개월 이상 투여 후 증상 및 방사선 소견상 호전이 있는 경우로 정의하였다. 비활동성 폐결핵은 방사선 소견에서 결핵성 폐침윤이 의심되고 폐렴, 폐암 등이 배제된 환자로 결핵균 배양 음성이고, 항 결핵제 3개월 이상 투여 후 증상의 호전이나 방사선 소견상 변화가 없는 경우로 정의하였다.

### 2. 임상검체의 처리

DAT검사를 위하여 객담에서 결핵균 DAN를 분리하는 방법은 다음과 같다. 객담 500  $\mu$ l 에 hydrolysis

buffer 50  $\mu$ l 을 가하여 액화시키고 이중 200  $\mu$ l 을 취하여 6,000rpm에서 5분간 원심분리 하였다. 상층액은 버리고 침전물을 500  $\mu$ l 의 washing solution 에 부유시킨 후 다시 6,000rpm에서 2분간 원심분리 하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 상층액은 버리고 침전물을 50  $\mu$ l 의 1x lysis buffer에 부유시킨 다음 microwave oven에 넣고 5분간 처리한 다음 13,000rpm에서 원심분리한 후 상층액 2  $\mu$ l 를 취해 PCR에 사용하였다.

### 3. PCR 방법

본 연구에서 시행된 DAT검사는 *Mycobacterium tuberculosis complex*(*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, and *M. microti*)에 특징적으로 존재하는 insertion sequence(IS6110)의 특정 부위만을 특이적으로 증폭시킬 수 있는 TB-CRkit™(한국생공, 대전)를 이용하였으며, 특이도를 높이기 위해 nested PCR검사를 시행하였다. TB-CRkit™는 IS6110의 특정부위를 증폭시키는 1st PCR primer (5'-CTCAAGGAGCACATCAGC, 5'-TCATAGGAGCTTCCGACC)와 nested PCR을 위한 2nd PCR primer (5'-CTACGGTGTTCACGGTGCCC, 5'-TAGGCGTCGGTGACAAAGGC)가 10pM의 농도로 들어있고 2.5U taq polymerase와 10mM dNTP, 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 40mM KCL, 10mM Tris Hcl (pH8.3)로 조성되었다. tube에 18  $\mu$ l 의 8-methoxypsoralane(8-MOP)용액을 가하고 검체에서 추출한 DNA 2  $\mu$ l 을 가하여 잘 섞이준 뒤 5분간 원심분리한 후 mineral oil을 가해 PCR을 시행하였다. PCR의 cycle은 94도에서 1분, 60도에서 1분, 72도에서 1분씩 30cycle을 시행하고 nested PCR을 시행하였다. nested PCR은 18  $\mu$ l 의 18-MOP에 1st PCR 반응물 2  $\mu$ l 을 첨가하여 1st PCR 과 같은 조건으로 PCR을 수행하였다. 1st, 2nd PCR 반응물의 크기는 각각 547bp, 285bp였다. PCR 반응이 끝난 후 PCR 용액을 자외선 투조기 위에 올려놓고 5-10분간 불활성화시켜 잔효

(carry-over effect)로 인한 오염을 방지하였다. 이후 PCR 용액 10  $\mu$ l 를 1.2% agarose gel에 투여하여 TAE buffer에서 150V로 20분간 전기영동을 시킨 후 양성대조 검체 및 음성대조 검체와 비교하여 결과를 분석하였다.

## 결 과

대상 환자 909명중 객담 항산균 도말검사는 335명에서 양성(36.6%)이었으며, 객담 결핵균 PCR검사는 374명(41.1%)에서 양성으로 판명되었다. 객담 항산균 도말 양성이고 객담 결핵균 PCR도 양성인 환자는 331명(30.0%)으로 88.5%의 일치율을 보였다. 객담 항산균 도말은 음성인 반면 객담 결핵균 PCR은 양성인 환자는 39명(4.3%)으로 남자 22명, 여자 17명이고 평균연령은 남자 49.4세(21-92세), 여자 47.9세(18-80세)이었다(Table 1). 객담 결핵균 PCR 양성인 환자 39명중 폐결핵으로 최종 진단된 경우는 32명이었다. 이중 확진된 폐결핵은 결핵균배양검사에 의한 예가 17예, 조직검사에 의한 예가 7예로 모두 24예였다. 32명중 8명은 균이나 조직으로는 증명되지 않은 임상적 폐결핵으로 진단되었다. 나머지 7예의 객담 결핵균 PCR 양성 반응자는 비활동성 폐결핵 5예, 비소세포 폐암 2예였다. 39명의 객담 항산균 도말음성 및 결핵균 PCR 양성환자에서 폐결핵의 진단조건을 결핵균배양 혹은 조직검사에 의하여 확진된 24명으로 제한 할 때 결핵균 PCR의 양성예측도는 61.5%를 나타냈었다. 반면 폐결핵의 진단조건에 확진된 폐결핵뿐만 아니라 임상적으로 진단된 폐결핵도 포함하였을 때 결핵균 PCR 양성 39명중 32명이 폐결핵으로 82.1%의 높은 양성 예측도를 보였다. 비활동성 폐결핵 5예와 폐결핵이 아닌 2예로 인하여 39예중 7예에서 위양성을 보여 18.0%의 위양성율을 나타냈었다(Table 2).

## 고 안

서구사회에서 감소하였던 폐결핵의 증가추세, 다제내

Table 1. Sputum AFB smear and PCR test results.

Sputum tests for Tuberculosis	No. of patients(n=909)
AFB smear Positive	335/909 (36.6%)
PCR test Positive	374/909 (41.1%)
Both AFB smear & PCR test positive	331/909 (30.0%)
AFB smear negative and PCR test positive	39/909 (4.30%)*

\*;Concordance rate between AFB smear and PCR test = 88.5%

Table 2. Final Diagnosis in patients with negative a AFB smear and a positive PCR test

Activity of Tuberculosis	Number
Active Tuberculosis	32(82.1%)*
Confirmed tuberculosis	24(61.5%)*
Clinical tuberculosis	8
Not Active Tuberculosis	7(18.0%)
Inactive tuberculosis	5
lung Cancer	2
Total	39

\*;Positive predictive value of PCR test in AFB smaer negative cases

\*;False positive rate of PCR test in AFB smear negative cases

성 폐결핵의 급격한 증가 및 HIV 양성환자에서 폐결핵의 발병의 증가 등으로 인하여 신속한 폐결핵의 진단이 더욱 절실하게 되었다<sup>8</sup>. 검체에서 직접결핵균을 검출하는 진단방법 중의 하나인 DAT가 임상에서 적용되어 결핵균의 RNA를 검출하는 GenProbe MTD® (Gen-Probe Incorporated, San Diego, CA)와 DNA를 검출하는 AMPLICOR M. tuberculosis test® (Roche Diagnostic Systems, Inc., Branchburg, NJ)같은 상업적 키트가 개발되어 사용되고 있다. 이와 같은 상품화된 키트나 연구실 자체의 PCR방법 등을 이용한 여러 연구에서 폐결핵의 진단에 DAT는 민감도와 특이도에서 만족할 만한 결과를 보이고 있다<sup>5,8</sup>. 앞의 두가지 상업적 키트를 사용하여 연구한 결과를 살펴보면 항산균 도말 양성인 객담 검체에서 민감도, 특이도 및 양성예측도가 각각 95-96%, 100% 및 100%를 보이는 반면 객담 항산균 도말 음성인 경우 DAT의 민감도, 특이도 및 양성예측

도는 각각 48-53%, 96-99% 및 24-58%로 보고되었다<sup>5</sup>. 이 연구에서 폐결핵의 진단기준은 객담 검체에서 결핵균이 배양된 경우로 하였다. 이 연구와 마찬가지로 이제까지의 대부분의 연구가 객담 항산균 도말 양성 혹은 배양양성의 환자에서 DAT의 유용성을 알아본 것이어서 미국식품 의약청은 DAT사용 적응증을 객담 항산균 양성 환자로 제한하고있다. DAT의 임상적 적용에 있어서 문제점은 첫째, 50-60%에 이르는 객담 항산균 도말검사 음성인 결핵환자에서 DAT를 사용하여 폐결핵 진단에 얼마나 도움을 줄 수 있는지에 대한 연구가 거의 없다는 것이다.<sup>6,7</sup> 둘째, 결핵균이 배양되지 않는 활동성 폐결핵 환자가 20% 정도로 보고되고 있는 실정인데 이들 환자에서 폐결핵의 진단 기준이 명확하지 않아서 실제 폐결핵환자에서 DAT의 민감도와 특이도 판정에 어려움이 많다. 더욱이 외국 논문의 경우 후천성 면역결핍증 환자가 대상 환자의 반 이상을 차지하고있고 비정형 마이코박테리

아에 의한 감염율이 상대적으로 높아서 우리나라와는 실정이 다르다. 셋째, 적절한 폐결핵치료에 좋은 반응을 보이는 환자에서도 수개월 후 혹은 치료종료 후에도 DAT가 양성으로 나올 수 있어 환자의 치료경과 관찰에는 적절하지 않다는 보고가 있다<sup>10-12</sup>. 이러한 문제점들을 고려하여 폐결핵 치료여부를 결정할 때 객담 항산균 도말이 양성이고 객담 DAT가 양성이면 폐결핵으로 진단이 가능하다. 객담 항산균 도말이 양성이고 DAT가 음성이면 1) 비정형 마이코박테리아에 의한 감염, 2) DAT 위음성, 3) 항산균 도말 위양성의 가능성이 있다. 이 경우 확진 및 치료 여부는 폐결핵 가능성의 정도와 그 사회에 존재하는 비정형 마이코박테리아의 비율을 고려하여 결정하는 것이 적절하다고 생각된다. 객담 항산균 도말 음성이고 DAT가 양성인 경우는 임상연구가 드물어 결과의 해석에 논란이 많다. Pfyffer<sup>6</sup>와 Bennedsen<sup>7</sup>은 항산균 도말 음성, 결핵배양 양성 환자를 대상으로 시행한 연구에서 대상환자의 절반이상에서 DAT에 양성을 나타냈었다. 또 다른 보고는 객담 항산균 도말이 음성이고 DAT 양성인 33명중 19명에서 활동성 폐결핵으로 보고하여 객담 항산균 도말 음성이고 DAT 양성인 경우 활동성 폐결핵의 진단 가능성을 50%정도로 보고하였다<sup>14,15</sup>. 1998년 본 교실의 연구에 의하면 결핵 배양결과 만을 진단 기준으로 할 때 객담 항산균 도말 음성이면서 배양양성으로 폐결핵으로 진단된 24명중 11명에서 DAT양성을 보여 민감도 46%였다<sup>16</sup>. 치료적인 측면에서 살펴보면 객담 항산균 도말 음성이고 DAT양성인 경우 일부는 폐결핵의 치료시작을 권장하고 일부는 다음단계로 기관지 내시경등의 적극적인 검사를 권장하여 연구자에 따라 상반된 의견을 제시하고있다. 1998년 본 교실의 연구에서 객담 항산균도말 검사 음성인 환자에서 신속한 진단을 위하여 시행한 기관지 폐포 세척액의 항산균 도말검사의 민감도가 20%로 높지 않았다. 따라서 객담 항산균 도말 음성이고 객담 결핵 PCR 양성인 환자에서 기관지내시경 검사는 폐결핵의 신속한 진단에 추가로 많은 도움을 주지는 못 할 것으로 사료된다<sup>16</sup>. 저자들이 정한 임상

적 폐결핵도 확진된 폐결핵에 포함하여 치료대상 폐결핵으로 한다면, 항산균 도말 음성, DAT양성 환자에서는 82.1%의 양성 예측도를 보여 이런 예에서는 항결핵치료를 시작하는 것이 안전할 것으로 사료되었다. 그러나 객담 항산균 도말 음성, DAT양성인 경우 폐결핵진단에 있어 위양성율은 18%로 이런 환자는 결핵치료를 헛되이 받을 위험이 있어 향후 좀 더 연구되어야 할 부분으로 사료된다. 현재까지 DAT는 가장 이상적인 검사는 아니더라도 새로운 진단 방법이 개발되기 전까지는 치료개시에 참고가 되는 중요한 지표임에는 틀림이 없다 하겠다. 그러나 치료 결정에는 반드시 18%의 위양성율을 고려하여야 할 것이다. 이런 관점에서 DAT검사는 기존의 폐결핵진단방법을 완전히 대체 할 수 있는 이상적인 검사는 아닌 것으로 보인다. 그러나 결론적으로는 DAT 검사는 객담 항산균 도말 음성일 때 폐결핵의 조기진단율을 높이는 쪽으로 기여를 하며 이를 근거로 항 결핵제를 투여할 수 있으리라 판단된다.

## 요 약

### 목 적 :

객담 항산균 도말 양성환자에서 direct amplification test(DAT)양성이면 폐결핵으로 확진이 가능하다. 그러나 객담 항산균 도말음성이고 DAT는 양성인 경우에는 DAT 결과가 얼마나 신뢰성이 있는지 의문이었다. 따라서 저자들은 폐결핵이 의심되는 환자에서 객담 항산균 도말 음성이고 DAT 양성일 때 폐결핵진단에 있어서 DAT의 유용성을 살펴보고자 하였다.

### 방 법 :

1998년 6월1일부터 1999년 5월30일 까지 한림대학교 의료원에서 폐결핵이 의심되어 결핵균 항산균 도말, 배양검사 및 DAT를 시행한 909명을 대상으로 하였다. 활동성 폐결핵의 확진은 결핵균 배양 양성이거나 조직학적으로 건락성 육아종이 증명된 경우로 정의하였다. 임상적 폐결핵의 진단 조건은 방사선 소견상 결핵성 폐침윤이 의심되고 폐렴, 폐암 등이 배제된

환자로 결핵균 배양은 음성이나, 항결핵제 3개월 이상 투여 후 증상 및 방사선 소견상 호전이 있는 경우로 정의하였다. DAT는 *Mycobacterium tuberculosis complex*에 특징적으로 존재하는 insertion sequence (IS6110)의 특정 부위만을 특이적으로 증폭시킬 수 있는 TB-CRkit™(한국생공, 대전)를 이용하였으며, 특이도를 높이기 위해 nested PCR검사를 시행하였다.

#### 결 과 :

대상 환자 909명 중 객담 항산균 도말검사는 335명에서 양성(36.6%)이었으며, 객담 결핵균 PCR이 374명에서 양성(41.1%)으로 판명되었다. 객담 항산균 도말 음성이면서 객담 결핵 PCR 양성인 환자는 39명(4.3%)으로 남자 22명, 여자 17명이었다. 객담 결핵 PCR 양성인 환자 39명중 32명에서 폐결핵으로 진단되었다. DAT는 확진된 결핵환자만을 대상으로 할 때 61.5%의 양성 예측율을, 확진된 폐결핵환자와 임상적으로 진단된 결핵환자를 대상으로 할 때 82.1% 양성 예측율을 나타냈었고 위양성율은 18.0%였다.

#### 결 론 :

이상의 결과로 임상적으로 폐결핵이 의심되는 객담 항산균 도말 음성인 환자에서 객담 DAT 양성일 때 폐결핵의 조기 진단에 중요한 수단으로 이용 될 수 있을 것으로 사료되었다.

### 참 고 문 헌

1. Doern GV. Diagnostic mycobacteriology : where are we today?. J Clin Microbiol 1996;34:1873-6.
2. Dalovisio JR, Montenegro-James S, Kemmerly SA, Genre CF, Chambers R, Greer D, et al. Comparison of the amplified *mycobacterium tuberculosis* (MTB) direct test, Amplicor MTB PCR, and IS6110-PCR for detection of MTB in respiratory specimens. Clin Infect Dis 1996;23:1099-106.
3. Bradley SP, Reed SL, Catanzaro A. Clinical efficacy of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1606-10.
4. Dilworth JP, Goyal M, Young DB, Shaw RJ. Comparison of polymerase chain reaction for IS6110 and Amplicor in the diagnosis of tuberculosis. Thorax 1996;51:320-2.
5. Catanzaro A, Davidson BL, Fujiwara PI, Goldberger MJ, Gordin F, Salfinger M, et al. Rapid diagnostic tests for tuberculosis : what is the appropriate use? American Thoracic Society Workshop. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1804-14.
6. Pfyffer GE, Kissling P, Jahn EM, Welscher HM, Salfinger M, Weber R. Diagnostic performance of amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test with cerebrospinal fluid, other nonrespiratory, and respiratory specimens. J Clin Microbiol 1996;34:834-41.
7. Bennedsen J, Thomsen VO, Pfyffer GE, Funke G, Feldmann K, Beneke A, et al. Utility of PCR in diagnosing pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol 1996;34:1407-11.
8. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991;324:1644-50.
9. Bodmer T, Gurtner A, Schopfer K, Matter L. Screening of respiratory tract specimens for the presence of *Mycobacterium tuberculosis* by using the Gen-Probe Amplified *Mycobacterium Tuberculosis* Direct Test. J Clin Microbiol 1994;32:1483-7.
10. Yuen KY, Chan KS, Chan CM, Ho BS, Dai LK, Chau PY, et al. Use of PCR in routine diagnosis

- of treated and untreated pulmonary tuberculosis. J Clin Pathol 1993;46:318-22.
11. Walker DA, Taylor IK, Mitchell DM, Shaw RJ. Comparison of polymerase chain reaction amplification of two mycobacterial DNA sequences, IS6110 and the 65kDa antigen gene, in the diagnosis of tuberculosis. Thorax 1992;47:690-4.
  12. Schluger NW, Condos R, Lewis S, Rom WN. Amplification of DNA of *Mycobacterium tuberculosis* from peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. Lancet 1994;344:232-3.
  13. Cohen RA, Muzaffar S, Schwartz D, Bashir S, Luke S, McGartland LP, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis using PCR assays on sputum collected within 24 hours of hospital admission. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:156-61.
  14. Wong CF, Yew WW, Chan CY, Au LY, Cheung SW, Cheng AF. Rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis via fiberoptic bronchoscopy : utility of polymerase chain reaction in bronchial aspirates as an adjunct to transbronchial biopsies. Respir Med 1998;92:815-9.
  15. 모은경, 경태영, 김동규, 박명재, 이명구, 현인규, 정기석, 이경화. 객담 도말 음성인 환자에서 기관지폐포 세척액 결핵균 중합효소 연쇄반응 검사의 유용성. 결핵 및 호흡기 질환 1998;45:519-28.
  16. 경태영, 이준호, 채경수, 김동규, 모은경, 박명재, 이명구, 현인규, 남기형, 이경화, 정기석. 폐결핵에서 객담 결핵균 중합효소 연쇄반응검사의 누적 양성율. 대한내과학회지 1998;55:1049-56.