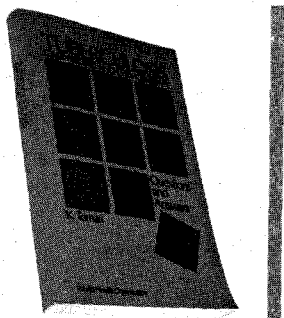


# 결핵의 발견과 화학요법

## 항결핵화학요법 (26)

권 동 원 / 본회 역학부장, 결핵전문인



이글은 WHO가 발행한 토만저 「결핵의 발견과 화학요법」을 번역한 글이다.

### 도말검경을 얼마나 신뢰할 수 있는가?

도말검경의 신뢰성을 양적으로 평가하려면 다음의 질문에 대한 답이 필요하다.

1. 저농도, 중간농도 및 고농도의 균을 함유하고 있는 가검물로부터 제작한 도말표본속에서 각각 항산성균을 발견하거나 혹은 못할 확률은 얼마인가?

2. 결핵균이 없는 가검물로부터 제작한 표본에 대하여 (위)양성결과를 보고할 수 있는 확률은 얼마인가?

3. 동일한 가검물로부터 제작한 도말표본에 대한 결과를 보고할 때 검경자들이나 혹은 실험실간에 의견이 일치되는 빈도는 얼마인가?

질문 1에 대한 답의 일부는 “도말검경상 양성인 객담가검물에 얼마나 많은 결핵균이 있는가?”라는 제목하에 있는 표 1에 나타나 있다. 그표에 있는 숫자들은 부분적으로는 실험에서 발견된 것으로서 균이 전가검물에 균등히 분포되어 있다. 즉 개개의 가검물 표본이나 루우프속에는 도말표본에 균등히 도말될 동일한 양의 균이 있다는 가정하에 외삽되었다. 그러나 균의 용량이 표본마다 다르므로 많은 수의 가검물을 가지고 배양결과를 표준으로 삼아 추정해야 한다. 과거에 실시한 연구에서 도말의 균수를 동일한 가검물로부터 제작한 배양에서 자란 균집락 수와 비교해 보았다.

동일한 가검물로부터 만든 여러 표본들의 균집락 수는 표본마다 다르다는 것이 8개의 실험실이 참여한 합동연구에서 확인되었다. 그렇지만 일반적으로 이러한 상이성은 임의로 있지 않고 어떤 범위내에서 있었다.

서로 다른 가검물로 만든 표본들 사이에 균집락 수가 다른 것은 이러한 표본들 속에 있는 균의 농도가 다양하다는 사실에 주로 기인되었다. 그러므로 가검물내에 있는 배양가능한 균의 농도와 상응하는 도말표본에 있는 항산성균의 수 및 그들이 검경에 의하여 발견될 수 있는 확률 사이에는 긍정적인 상관관계가 있다고 결론지어 졌다. 예상했던 대로 도말에서 항산성균을 발견할 수 있는 확률은 가검

물내에 있는 균의 농도가 높을 수록 높다는 결과가(표 1) 나타났다. 이러한 자료들로 도표를 그리면 완만한 곡선을 얻는데 이어 의하면 도말에서 항산성균을 발견할 수 있는 50%의 확률은 ml 당 균수가 약 6,000마리 일 때 발생한다는 것을 보여주고 있다. 이와 유사한 결과가 Carvalho와 Cruickshank에 의하여 이미 보고된 바 있었다.

그들이 발견한 것들을 대조조사(Cross-check)하기 위하여 David등은 생존수 검사(Viability count)로 추정한 다양한 농도의 균에 대하여 도말에서 항산성균을 발견할 수 없는 빈도(확률)를 측정하려고 하였다. 그들은 세계의 독립된 실험에서 431개의 가검물을 조사하였다. 균의 농도는 ml당 1,500에서 300,000개 이었다.

개개의 검경원은 일단의 선별된 환자로부터 얻은 모든 가검물로 제작한 도말 표본을 조사하도록 하였다. 연구계획안은 참여하는 실험실간에 있어서 도말표본 제작의 기술적 과정 및 검사방법이 일치하도록 보장하였다. 조사방법은 어떤 검경자도 다른 검경자의 결과나 혹은 가검물의 출처를 알지 못하도록 하였고 편견을 야기시킬 수 있는 어떤 다른 정보도 접할 수 없도록 설계하였다.

음성으로 보고된 도말의 비율은 표 2에 있다.

이 표에서는 도말에 있는 항산성균을 발견할 수 없는 확률은 가검물내에 있는 균의 농도가 증가할수록 꾸준히 낮아지는 것을 분명히 보여주고 있다.

균의 농도가 ml당 100,000개를 초과할 때 음성결과가 나올 수 있는 확률은

표 1 : 도말에서 관찰되는 항산성균 수, 객담 가검물내에 있는 배양가능한 균의 농도 및 양성결과가 나올 확률<sup>①</sup>

관찰되는 균수	가검물ml당 추정되는 균의 농도	양성결과 확률 <sup>②</sup>
100개 이상 <sup>③</sup> 시야에서 0개	1,000개 미만	10% 미만
300개 시야에서 1-2개	5,000-10,000	50%
100개 시야에서 1-9개	약 30,000	80%
10개 시야에서 1-9개	약 50,000	90%
시야당 1-9개	약 100,000	96.2%
시야당 10개 이상	약 500,000	99.95%

① David 방식

② 표시된 확률은 경험상으로 정한 것이다.

③ 균질화된 객담 약 0.01ml를 슬라이드위에 놓고 약 200mm<sup>2</sup>의 표면에 도말하였다. 유침하에서 1,000배 확대하였을 때 현미경 시야의 면적은 0.02mm<sup>2</sup>이다. 따라서 한개의 도말표본은 10,000개의 시야를 가지고 있다(도말검경상 양성인 객담 가검물에 얼마나 많은 결핵균이 있는가? 참조).

표 2 : 배양검사(균집락 수 검사)로 추정된 다양한 농도의 균을 함유하고 있는 가검물로 제작한 도말표본에 대하여 음성결과가 나올 수 있는 확률<sup>①</sup>

가검물 $ml$ 당 추정되는 균의 농도	실험번호			평균 (%)
	1	2	3	
1,500	—	85	92	88.5
3,000	84	83	77	81.3
15,000	25	28	6	19.6
30,000	16	30	6	17.3
150,000	0	0	5	1.6
300,000	0	0	0	0.0
연구된 도말 수	42	100	289	—

① H L David 등 인용, 미간행

0에 가깝다. 이것은 어떠한 검사에서도 항상 양성으로 발견되는 도말은 일반적으로  $ml$ 당  $10^5 - 10^6$ 개의 항산성균을 함유하고 있는 가검물로부터 제작된 것이라는 초기의 발견을 확인하는 것이다.

그러나 조사자들의 견해로는 객담내의 균수를 계산하기 위하여 배양 균집락 수를 세는 것은 한계가 있고 이 방법으로 정확한 결과를 얻는 것은 기술적으로 어렵다고 생각한다. 오히려 많은 수의 표본이 조사될 필요가 있고, 가검물의 덩어리 (aggregates) 내에 균수가 많을 때 발생하는 기술적 과오를 최소화하기 위하여 특별한 기술을 사용해야만 한다. (배양기에 있는 하나의 균집락이 단일 균에서 자란 것인지 균의 덩어리에서 자란 것인지 구별하는 것은 불가능하다.) 또 한편으로는 현미경하에서 보이는 항산성균이라고 배양에서 다 자랄 수 있는

것도 아니다. 왜냐하면 그들이 죽었거나 대사활동이 빈약할 수도 있기 때문이다. (객담도말검사상 위양성 혹은 위음성이 나타나는 주된 이유는? 참조). 그러므로 조사자들은 배양결과에 의존하지 않는 방법을 선택하였다.

도말검정 방법의 신뢰도(결과의 재현성)를 측정하는 것이 조사의 목적이므로, 동일한 가검물로부터 제작한 도말표본을 조사한 몇몇 유능한 검정자들의 보고를 비교하였다. 보고가 맞든 틀리든 관계없이 검정자들 간의 의견일치 혹은 불일치의 빈도를 측정하였다. 도말은 계획한 (protocol) 대로 엄밀히 독립적으로 판독하였다. 실험은 다음과 같이 준비하였다.

연구중인 54개의 가검물을 4명의 검정자들이 판독하였다. 각 가검물로부터 4개씩 도말표본(검정자당 1개)을 제작하여 독립적으로 조사하였다. 각 가검물에 대하여 얻은 4개의 결과들은 NTA 등급에 의하여 0, (±), 1+, 2+, 3+로 기록되었다. 각 가검물에 대한 결과들은 독립적으로 비교하고 한 검정자의 결과를 다른 세 검정자의 결과가 모두 가능한 순열로 비교하였다.

예 : 가검물 X에 대한 검정자 A, B, C, D의 결과는 각각 AX, BX, CX, DX이고 다음과 같이 비교하였다 :

	BX	AX
AX와 CX		BX와 CX
	DX	DX
	AX	AX
CX와 BX		DX와 BX
	DX	CX

표 3 : 한 검경자가 모든 다른 검경자들과 의견이 일치 혹은 불일치 되는 빈도<sup>①</sup>

한 검경자의 보고	모든 다른 검경자들의 보고 <sup>②</sup>				관찰 총수		
	0 (±)	1+	2+	3+			
0 <sup>③</sup>	233	25	8	2	0	268	} 309
(±) <sup>④</sup>	24	5	1	7	4	41	
1+	8	2	11	18	4	43	} 335
2+	2	8	16	39	550	115	
3+	0	4	4	49	120	177	
계	267	44	40	115	178	644	
	311		333				

① 표 2의 각주 참조

② 관찰수의 합이 311인 사각형안에 있는 숫자는 어떤 판독자든 양성 즉 1+, 2+, 혹은 3+로 보고한 판독이다.

③ 0 = 음성결과

④ (±) = 의심되는 결과 : 전체 도말에 1~2개의 항산성균이 있는 경우 : 재조사 필요하다.

따라서 각 가검물에 대하여 12개의 결과를 얻었다. 이러한 방법으로 4명의 검경자들 사이의 의견일치 및 불일치의 빈도를 나타내는 상관도표(표 3)를 만들 수 있었다. 비교의 총수는 648개 이었는데 그 중 4개는 보고되지 않았다.

표 3은 의견일치율이 제일 높았던 곳은 극단 점수인 0과 3+(모든 비슷한 결과들은 대각선에서 발견된다)라는 것을 보여주고 있다. 더구나 이 표에는 한 검경자가 0 혹은 (±)라는 결과를 보고할 때 309예중 단지 22예(7%)에서 다

개개의 검경원은 일단은 선별된 환자로부터 얻은 모든 가검물로 제작한 도말표본을 조사하도록 하였다. 연구계획안은 참여하는 실험실간에 있어서 도말표본 제작의 기술적 과정 및 검사방법이 일치하도록 보장하였다.

른 검경자들이 양성결과(1+, 2+, 혹은 3+)를 보고한다. 바꾸어 말하면 309예중 287예(93%)에서 검경자들 사이에 의견이 일치하고 있다는 것이 나타나고 있다. 이와 마찬가지로 만약 한 검경자가 양성결과를 보고하면 다른 검경자들과 의견이 일치될 확률은 335예중 311예(92.8%)이었다.

의견일치율이 제일 낮았던 곳은 결과가 의심으로 나왔을 경우 이었는데 한 검경자가(±)로 보고하였을 때 다른 검경자들과 의견이 불일치될 확률은 88%(41예 중 36예)이었다. 그러므로 도말에서 항산성균이 1-2개 발견되면 양성으로 간주하지 말고 판정미정(inconclusive)으로 간주하여 조사를 반복하는 것이 타당하다. 표 3에서 보듯이 한 검경자가(±)로 보고하면 다른 검경자들은 41예중 24예(59%)에서 음성결과를 보고 하였다.

이것은 호흡기 증세가 있는 환자에서 나온 객담 가검물이 도말에서는 단지 1-2개의 항산성균이 보일 때 4예중 3예에서 배양음성이었다는 다른 조사결과와 일치한다. †