

폐결핵의 진단

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

송 정 섭

Diagnosis of the Pulmonary Tuberculosis

Jeong Sup Song, M.D.

Departments of Internal Medicine, The Catholic University of Korea,
Collage of Medicine, Seoul, Korea

폐결핵의 진단은 주로 환자의 증상, 흉부 X-선, 객담의 균도말 및 배양검사에 의존하며 이는 과거와 크게 차이가 없으나 최근에는 좀더 효율적인 객담배출을 위한 방법, 분자생물학적 기법을 동원한 결핵균의 진단 및 결핵균항원 또는 항체를 혈액 등에서 측정하는 방법 등이 개발되어 결핵의 진단 율을 높이는데 기여하고 있다.

임상증상

폐결핵은 대개 가벼운 기침 등의 증상을 수반하지만 대개는 증상이 경미하거나 만성적이어서 환자가 못 느끼는 경우도 많고, 기침이 진행되면 객혈을 호소하기도 하나 반면에 무증상의 환자가 의외로 상당히 진행된 경우도 종종 보게 된다. 폐결핵은 다른 폐염등의 호흡기 질환과 증상이 비슷한 경우가 많은데 그래도 통계적인 차이는 활동성 폐결핵환자에서 체중감소와 밤에 식은땀을 흘리는 경우가 많다고 한다¹⁾. 결핵성 늑막염은 대개 일측성이며 늑막의 통증을 호소하거나 미열, 호흡곤란 등을 호소한다.

흉부 X-선

폐결핵이나 결핵성 늑막염을 의심하는 증상이나 이학적 소견이 있으면 흉부 X-선을 PA view와 lateral view로 촬영하여야 한다. 폐첨부나 심장 뒤의 병소가 의심되면 apical-lordotic view나 oblique view가 도움이 될 수 있다. 흉부의 CT는 폐의 nodule, cavity, cyst나 석회화가 있을 때 폐암 등과 감별에 도움이 필요하다. 폐의 초감염인 경우에는 어른에서도 아이들에서와 같이 폐실질의 침윤이 동측의 림프절비대를 수반한다. 폐실질의 병소는 폐의 어느 부위에도 올 수 있으며 폐문 또는 종격동의 림프절의 비대를 수반하는 보통 일 측인 점이 유육종증(sarcoidosis)에서와 다르다.

많은 경우에 성인에서는 상엽의 apical 과 posterial segment 또는 하엽의 superior segment를 침범한다. 하지만 어느 segment에서도 발견될 수 있으며 병소의 특징은 결절성(nodular)침윤이 제일 많고 면역억제환자를 제외하고는 공동의 형성도 흔하다. 노인에서는 하엽에 공동이 없는 결절성 침윤을 관찰할 수

있고, 그 외에 atelectasis와 폐문의 retraction과 fibrotic scarring을 관찰할 수 있다. 속립성 결핵의 경우에는 직경이 약 2 mm 되는 작은 결절들이 고르게 전폐에 분포되어 있다. 이상의 소견은 결핵에서 관찰되는 흔한 소견이지만 폐결핵은 어떤 다른 형태로도 나타날 수 있고 특히 endobronchial Tb나 AIDS환자에서는 흉부 X-선에서 정상으로 보일 수도 있으므로 주의를 요한다²⁾. 한 장의 흉부 X-선으로 폐결핵의 속성을 단정지을 수는 없다. 즉, "old" 또는 "fibrotic" 이라는 결정을 한 장의 X-선으로 하는 것은 실수하기 쉬우며 3개월 내지 4개월간의 간격으로 촬영한 병소의 변화가 없을 때에 "old"라고 할 수 있다.

객담 결핵균 도말검사

객담에서 결핵균을 도말 검사하거나 배양해서 결핵균을 증명하는 것은 현재까지도 임상에서 가장 많이 이용되는 방법이다. 이의 양성율을 높이기 위해서는 검체의 채취과정이 가장 중요하다고 할 수 있다. 이를 위하여 환자에게 기침을 한 후에 객담을 채취하도록 하고 타액은 객담이 아니라는 것을 환자에게 주지시킨다. 객담은 최소한 3회 매일 이른 아침에 깨끗한 용기에 받도록 하며 객담배출이 어려운 환자에게는 3% 식염수를 nebulizer로 20분간 흡입시키면 기침이 유발되어 객담검사가 용이해질 수 있다. 객담도말검사에서 결핵균이 증명되는 경우는 전체 폐결핵환자의 50-80%이며 객담 1 ml당 10,000 마리 이상의 결핵균이 존재할 때 현미경으로 관찰이 가능하다.

객담 결핵균 배양검사

객담에서 결핵균의 도말 검사가 음성이고 흉부 X-선에서는 결핵의 감염이 의심될 때는 결핵균 배양검사를 하게되는데 실제로 결핵균이 객담 1 ml당 10마리 이내인 경우, 도말 검사에서는 음성으로 나오지만 배양 검사에서는 양성으로 나올 수 있으며 즉 예민도가 도말 검사에 비하여 배양검사가 훨씬 높다. 결핵균배양

배지에서 결핵균의 배양되기까지는 약 4주에서 8주의 기간을 요하며 colony의 숫자에 따라 그 정도를 다음과 같이 기술한다.

50-100 colonies	+
100-200 colonies	++
200-500 colonies	+++
>500 colonies	++++

폐결핵환자의 약 62-92%에서 결핵균 배양검사에 양성으로 나오며 즉, 평균 약 20%의 폐결핵환자에서 배양에서도 음성으로 나온다.

Radiometric Technology

결핵균의 배양검사가 훨씬 예민한 검사이지만 6주 이상을 기다려야 하므로 임상에서는 불편한 점이 많은데 결핵균의 조기배양을 관찰하는 것으로 BACTEC system이 있다. 이는 동위원소인 ¹⁴C을 palmitic acid에 붙인 특수배지를 이용하는데 살아있는 결핵균이 존재시 ¹⁴CO₂를 분배하므로 배지에 분비되는 ¹⁴CO₂를 정량 하여 평균 5일째에 결핵균의 성장을 확인할 수 있고 6일째에 결핵균의 감수성검사를 할 수 있다³⁾. 결핵균의 빠른 성장을 확인 가능하게 하는 BACTEC에 인형결핵균에 특이한 ribosomal RNA sequence에 대한 DNA probe를 이용하면 1-3 주에 결핵균을 확인할 수 있다⁴⁾.

PCR(polymerase chain reaction)을 이용한 결핵균 DNA의 증폭

결핵균을 신속하게 진단하는데 가장 이상적인 것은 PCR을 이용하여 인형결핵균에만 반복적으로 존재하는 DNA sequence인 IS6110/IS986, mtp40, 38-kd과 65-kd 단백질을 encoding하는 DNA, MPB64를 증폭하거나 ribosomal RNA를 encoding하는 DNA sequence를 증폭하는 방법 등이 있다. 현재까지의 결

Table 1. Diagnostic yield of the tests employed in the diagnosis of pleural Tb.

Method	Sensitivity	Specificity
AFB stain	14%	100%
AFB culture	52%	100%
ADA	86%	98%
PCR	81%	98%

과를 보면 결핵균 염색체 DNA에 여러 copy로 존재하는 IS6110과 rRNA를 표적으로 하는 PCR이 민감도가 가장 높다.

1. IS6110을 이용한 PCR

대부분의 결핵균에는 IS6110 으로 부르는 DNA sequence가 6-15 copy 존재하므로 이를 PCR로 증폭하여 전기영동후 ethidium bromide로 염색하여 예상되는 분자량에 band를 확인하는 방법은 다른 PCR을 이용한 방법에 비하여 예민도와 특이도가 높고 DNA probe와 hybridize 시킬 필요가 없기 때문에 단순하므로 일상 검사로 쓰일 수 있다. 이 방법은 결핵균 도말 양성인 객담 46 예에서 100% 예민도를 보였고 결핵균 도말 음성인 객담 68예에서 99%의 특이도를 보였다⁵⁾. 일반적으로 객담에서 이방법의 예민도는 약 83-100%, 특이도는 98-100%이며 결핵균 배양에서 1마리 내지 10마리만 있어도 결핵을 진단할 수 있다⁵⁾. 객담배출이 없는 환자이거나 결핵균도말검사서 음성이지만 흉부 X-선 등에서 폐결핵이 의심되는 환자에서는 기관지폐포세척액 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)을 이용하여 결핵균도말이나 배양검사를 하게되는데 BALF에서의 결핵진단의 예민도는 결핵균 도말, 배양, PCR이 각각 20, 38, 40%로 역시 PCR이 가장 높았고 PCR의 특이도는 95%, positive predictive value는 89%로서⁶⁾, BALF에서의 PCR이 객담배출이 어려운 환자의 폐결핵진단에 특히 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 임상에서 늑막결핵의 진단은 늑막액의 결핵균의 도말 및 배양검사가 음성인 경우가 많으므로 진단에 어려운

경우가 많은데 IS6110 sequence의 123bp를 이용한 PCR은 늑막액의 ADA 측정과 비슷한 정도의 81%의 예민도와 98%의 특이도를 보인다⁷⁾(Table 1).

2. Gen-Probe[®] MTD(Mycobacterium tuberculosis Direct Test)

검체에서 DNA intermediate를 매개로 하여 특이한 ribosomal RNA를 증폭한 후 이 증폭된 RNA sequence(amplicon)는 nucleic acid hybridization에 의해서 검출된다. Chemiluminescent single-stranded DNA probe는 amplicon과 결합하여 안정된 RNA : DNA hybrid를 만든다. Labeled RNA/DNA hybrid는 luminometer로 측정한다. 이는 매우 예민하여 배양한 결핵균이 10 colony-forming unit/ml 정도만 있어도 발견할 수 있으며⁸⁾ 이는 10, 000마리의 균이 있어야 auramine/rhodamine 도말 검사에 양성을 보인다는 보고와 비교하면 감수성에 매우 차이가 있음을 알 수 있다. 많은 보고에서 MTD 방법의 예민도는 71-98%, 특이도는 95-100%, positive predictive value는 71-76%, negative predictive value는 99% 정도이며⁹⁾ 최근에 Bradley들¹⁰⁾은 MTD의 예민도가 93.6%, 특이도가 97.8%이며 현재에 결핵치료를 받고 있는 환자에서보다 진단을 받지 않은 환자에서 진단율이 높은 것을 보고하였다.

3. Amplicor[®] M. tuberculosis test(Roche)

Amplicor[®] MTB test는, sample을 NaOH등으로 처리한 후 PCR 증폭하는데 결핵균 genome은 16s

Table 2. Performance of Gen-Probe[®] MTD and Roche Amplicor[®] MTB in smear positive versus smear-negative-patients. Data reviewed by FDA.

	Overall	Smear-positive	Smear-negative
	(%)	(%)	(%)
Sensitivity	77/80	95/96	48/53
Specificity	96/99	100	96/99
PPV	57/85	100	24/58
NPV	99	86/90	99

*PPV=positive predictive value NPV=negative predictive value

rRNA를 encode하는 약 1500 nucleotide 부분이 있는데 이 부분의 일부에 상보적인 biotinylated primer를 이용하여 약 584 nucleotide를 PCR 증폭하고 증폭된 biotinylated amplicon을 denature시켜 single strand로 분리한 후 MTB에 특이인 결합을 보이는 probe와 hybridize시킨다. Hybridize후 avidin-horseradish peroxidase conjugate를 가하여 발색반응으로서 양성여부를 판정하게 된다. Amplicor PCR 분석에서의 예민도를 관찰한 실험에서는 객담의 결핵균 배양이 42 CFU만 되도 PCR에서 양성으로 발견된다고 한다¹¹⁾. 결핵이 확진되거나 의심되는 환자들의 객담을 채취하여 Amplicor[®] MTB test 결과를 결핵균 배양과 비교하였을 때 Amplicor[®] MTB의 예민도는 91.9%, 특이도는 99.8%이며 결핵균 배양검사의 예민도는 95.3%, 특이도는 100%라 하여¹²⁾ 비교적 결핵균 배양검사에 필적할만한 검사방법임을 보여주고 있다. Bergman들은¹³⁾ 결핵균도말 양성인 환자에서의 Amplicor[®] MTB의 예민도와 특이도, positive predictive value, negative predictive value는 각각 97.6, 100, 100, 90.9% 이고 객담 결핵균도말 음성인 환자에서는 각각 40.0, 99.5, 69.2, 98.7% 라고 보고하였다.

객담 외의 가검물 즉, 늑막, 폐, 림프절등의 조직이나 늑막액, 뇌척수액, 복수 등의 체액에서의 Amplicor[®] MTB test 결과를 결핵균 도말이나 배양 및 임상적으로 판단하여 진단한 폐결핵과 비교하였을 때 이 검사의 예민도는 76.4%, 특이도는 99.8%,

positive predictive value는 92.8%, negative predictive value는 99.2%로 보고되어¹⁴⁾ 결핵성 늑막염이나 뇌막염의 진단에도 큰 도움을 줄 수 있다고 생각된다.

FDA에서는 Gen-Probe[®] MTD와 Roche Amplicor[®] MTB를 객담도말 양성과 음성인 환자의 객담에서 시행하여 특히 이들 검사가 객담도말 양성인 환자에서 진단적 가치가 매우 큼을 확인하였다(Table 2)⁸⁾.

혈청학적 진단

결핵균 항원에 대한 항체가 혈중에 존재한다는 생각하에 ELISA가 개발되어 현재 이용되는 추세에 있으며 이용되는 결핵균의 항원에는 여러 가지가 있으나 그중 널리 연구된 것은 antigen 60 IgG, 38Kda IgG, Kp90 IgA 등이 있다. 송들¹⁵⁾이 관찰한 혈청에서의 antigen 60 IgG로 결핵을 진단하는 검사에서 cut off치를 522 unit/ml로 하였을 때 예민도는 64.1%, 특이도는 84.4%, positive predictive value는 90.9%, negative predictive value는 49.1% 이었다. 또다른 보고에서는 cut off치를 340 unit로 하였을 때 예민도와 특이도가 각각 80.77%, 특이도가 88.4%라고 하였다¹⁶⁾. 549명의 환자를 대상으로 한 실험에서도 antigen 60을 이용한 방법이 38Kda 이나 Kp90을 이용한 방법보다 예민도와 특이도가 높은 방법이라고 하였다¹⁶⁾.

기관지내시경 검사

흉부 X-선에 폐결핵이 의심되지만 객담도말 검사에 음성이거나 객담을 배출을 못하는 환자들을 임상에서 종종 경험할 수 있다. 이러한 경우에 기관지내시경을 시행하여 기관지폐포세척술, 기도세척술, 경기관지생검 또는 기관지결핵의 경우에는 조직생검으로 결핵을 진단하는데 큰 도움을 얻을 수 있다. Kennedy들¹⁷⁾은 결핵균도말이 음성인 114명의 HIV가 양성이거나 음성인 환자들에서 기관지내시경을 시행하여 그중 약 38%에서 결핵을 즉시 진단할 수 있었다. Gracia들¹⁸⁾도 결핵균 도말이 음성인 20명의 환자에게 기관지내시경을 실시하였을 때 그중 11명은 기도세척술 및 기관지내시경을 시행후의 객담에서 결핵균을 증명할 수 있었고 17명은 기관지폐포세척술에서 결핵균 염색에 양성을 보여 기관지내시경을 시행할 때에는 기관지폐포세척술을 병행하는 것이 진단율을 더욱 높일 수 있다고 하였다. 최근에는 이러한 기관지폐포세척액에서 결핵균 PCR을 시행하여 더욱 높은 진단을 할 수 있음이 보고되고 있는데 Brugiere들¹⁹⁾은 기관지폐포세척액에서 sequence capture PCR을 시행하였을 때 모든 결핵환자에서 양성반응을 보였고 특히 결핵균 배양이 음성인 3명의 환자에서도 양성을 보이는 높은 감수성을 보고하였다.

기타의 방법

결핵균의 세포벽성분인 tuberculostearic acid를 gas chromatography와 mass spectrometry로 발견하는 것은 결핵균 도말이 음성인 폐결핵환자에서 아주 예민하며 특히 검체가 기관지폐포세척액일때 객담에서와 비교하여 더욱 높은 양성율을 보였다 (Fig. 1)²⁰⁾. 하지만 특이도가 문제인데 그 이유는 tuberculostearic acid가 nontuberculous mycobacteria와 Actinomycetales에도 존재하기 때문이다⁴⁾.

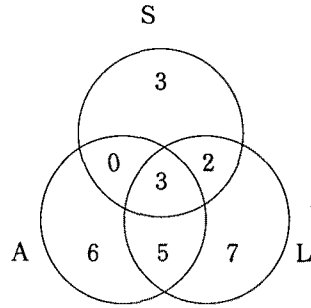


Fig. 1. Diagram showing positive tuberculostearic acid results in 26 patients confirmed to have active pulmonary tuberculosis, according to the type of specimen. S=sputum; A=bronchial aspirate; L=bronchoalveolar lavage.

맺 음 말

폐결핵은 환자의 임상증상과 흉부 X-선, 객담의 결핵균 도말 검사에 의존하여 진단하게 되는데 흉부 X-선에서 결핵이 의심되나 객담도말검사에 음성인 경우에는 객담의 결핵균 PCR을 하여 치료여부를 결정할 수 있다. 여기까지 에서도 진단이 안될 때는 기관지내시경을 하여 기관지폐포세척술, 경기관지폐생검, 기도세척등에서 결핵균도말검사나 PCR등에 의존하여 결핵을 진단할 수 있다. 또한 혈청의 ELISA 법으로 결핵균의 여러 항원에 대한 항체의 존재를 확인하는 것도 진단에 도움을 줄 수 있으며 그 외에 BACTEC을 이용하여 조기에 결핵균의 배양을 확인할 수 있으며 이상의 모든 방법에도 음성일 경우에는 약 8주 후에 알게되는 결핵균 배양검사를 기다리며 흉부 X-선을 1-2개월 간격으로 촬영하여 병변의 진행여부를 관찰하여 치료를 결정할 수도 있다(Fig. 2). 특히 과거에는 carry-over contamination의 문제, 위양성의 문제 등으로 PCR이 결핵의 진단에 크게 도움이 안될 것으로 생각되었으나 최근의 여러 보고에 의하면 PCR이 결핵의 조기진단에 크게 도움을 줄 것으로 생각된다. 앞으로도 더욱 예민도와 특이도, positive predictive value와 negative predictive value가 높

– Diagnosis of the pulmonarg tuberculosis –

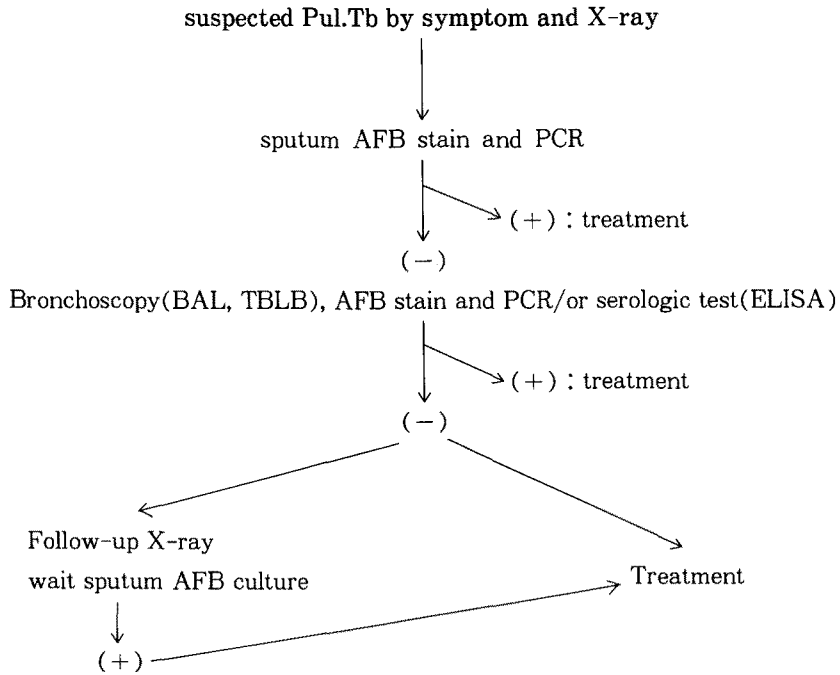


Fig. 2. Diagnostic flow chart of pulmonary tuberculosis.

은 PCR 방법이 개발되어 폐결핵의 조기진단 뿐만 아니라 내성결핵 및 비전형 결핵의 조기진단에도 이용될 수 있을것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. El-Solh A, Mylotte J, Sherif S, Serghani J, Grant BJB : Validity of a decision tree for predicting active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care* 155 : 1711, 1997.
2. American Thoracic Society : Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 142 : 725, 1990.
3. Schluger NW, Rom WN : Currnet approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 264, 1994.
4. Barnes PF, Barrows SA : Tuberculosis in the 1990s : *Ann Intern Med* 119 : 400, 1993.
5. Eisenach KD, Sifford MD, Cave MD, Bates JH, Cawford JT : Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 144 : 1160, 1991.
6. 모은경, 경태영, 김동규, 박명재, 이명구, 현인규, 정기석, 이경화 : 객담도말 음성인 환자에서 기관지폐포세척액 결핵균 중합효소연쇄반응 검사의 유용성. *결핵 및 호흡기질환* 46 : 519, 1998.
7. Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, Farga MA, Gimeno C, Garcia-de-Lomas J : Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1977, 1995.
8. American Thoracic Society Workshop : Rapid diagnostic tests for tuberculosis. *Am J Respir Crit*

- Care Med 155 : 1804, 1997.
9. Abe C, K Hirano, M Wada, Y Kazumi, M Takahashi, Y Fukasawa, T Yoshimura, C Miyagi, S Goto : 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.
 10. 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* 153 : 1606, 1996.
 11. Yajko DM, C Wagner, VJ Tevere, T Kocagoz, WK Hadley, HF Chambers : Quantitative culture of *Mycobacterium tuberculosis* from clinical sputum specimens and dilution endpoint of its detection by the AMPLICOR PCR assay. *J Clin Microbiol* 33 : 1944, 1995.
 12. Tevere VJ, PL Hewitt, A Dare, P Hocknell, A Keen, JP Spadaro, KKY Young : Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by PCR amplification with pan-*Mycobacterium* primers and hybridization to an *M.tuberculosis*-specific probe. *J Clin Microbiol* 34 : 918, 1996.
 13. Bergmann JS, Woods GL : Clinical evaluation of the Roche AMPLICOR PCR *Mycobacterium tuberculosis* test for detection of *M.tuberculosis* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 34 : 1083, 1996.
 14. Shah S, Miller A, Mastellone A, Kim K, Colaninno P, Hochstein L, D'Amato R : Rapid diagnosis of tuberculosis in various biopsy and body fluid specimens by the AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* polymerase chain reaction test. *Chest* 113 : 1190, 1998.
 15. 송정섭, 이숙영, 권순석, 김영균, 김관형, 문화식, 박성학 : A60 항원을 이용한 ELISA로서 관찰한 결핵의 혈청학적 진단. *대한내과학회지* 47 : 611, 1994.
 16. Chiang IH, Suo J, Bai KJ, Lin TP, Luh KT, Yu CJ, Yang PC : Serodiagnosis of tuberculosis. A study comparing three specific mycobacterial antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 156 : 906, 1997.
 17. Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PJ : Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 102 : 1040, 1992.
 18. Gracia J, Curull V, Vidal R, Riba A, Orriols R, Martin N, Morell F : Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. *Chest* 93 : 329, 1988.
 19. Brugiére O, Vokurka M, Lecossier D, Mangiapan G, Amrane A, Milleron B, Maryaud C, Cadranel J, Hance AJ. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis using sequence capture polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1478, 1997.
 20. Pang JA, Chan HS, Chan CY, Cheung SW, French GL. A tuberculostearic acid assay in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 111 : 650, 1989.