

결핵성 늑막염의 진단시 늑막액의 Tb PCR 및 ADA활성도에 관한 연구

황재준*·최영호*·김욱진**·신재승*·손영상*·김학제*

=Abstract=

Significance of Pleural Fluid PCR and ADA Activity in the Diagnosis of Tuberculous Pleurisy

Jae Joon Hwang, M.D.*; Young Ho Choi, M.D.*; Wook Jin Kim, M.D.**;
Jae Seung Shin, M.D.*; Young Sang Sohn, M.D.*; Hark Jei Kim, M.D.*

Background: Tuberculous pleurisy is the leading cause of pleural effusion in Korea. And differential diagnosis of tuberculous pleurisy with other cause is clinically very important. Traditional diagnostic methods such as routine analysis of pleural fluid, staining for acid-fast bacilli or pleural biopsy have major inherent limitation. This study was designed to evaluate the significance of pleural fluid polymerase chain reaction(PCR) and adenosine deaminase(ADA) activity in early diagnosis of tuberculous pleurisy. **Material and Method:** Between March 1996 and July 1997, 198 patients with pleural effusion reviewed retrospectively. The study group included 112 cases with tuberculous effusions and 86 cases with non-tuberculous effusions, whose diagnoses were confirmed by pleural biopsy, microbiological methods, or cytology. We compared the results of PCR and pleural fluid levels of ADA between tuberculous and non-tuberculous effusions. **Result:** Mean age was 47.54 ± 19.52 years(range 2 to 85 years). The positive rate of PCR was significantly higher in tuberculous group than non-tuberculous group($p < 0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value(PPV), and negative predictive value(NPV) for PCR were 31.7, 90.9, 83.0, and 48.8%, respectively. Mean ADA activity was significantly higher in tuberculous group than non-tuberculous group(83.2 U/L vs 49.8 U/L)($p < 0.05$). With diagnostic thresholds of 40 U/L, the sensitivity, specificity, PPV, and NPV of ADA for tuberculosis were 75.9, 70.9, 77.3, and 69.3% respectively. At a level of 70 U/L, the sensitivity, specificity, PPV, and NPV of ADA for tuberculosis were 70.1, 75.9, 82.9, and 60.3% respectively. **Conclusion:** PCR is very highly specific, but less sensitive methods in diagnosis of tuberculous pleurisy. But ADA level of pleural fluid has acceptable sensitivity and specificity in diagnosis of tuberculous pleurisy.

*고려대학교 부속 구로병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Guro Hospital, Korea University

**청주 한국병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hanguk Hospital, Cheong Ju

논문접수일 . 1999년 12월 13일 심사통과일 . 2000년 7월 31일

책임저자 : 최영호(152-050) 서울 특별시 구로구 구로동 80번지. (Tel) 02-818-6073, (Fax) 02-866-6377, E-mail: kuhcs@chollian.net

본 논문의 저작권 및 전자매체의 저작소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

ADA activity is more useful test in the evaluation of pleural effusions.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:669-75)

Key words : 1. Tuberculosis
2. Pleurisy

서 론

결핵성 흉막염은 우리나라에서 가장흔한 흉막삼출의 원인으로 생각되고 있다. 그러나 흉막삼출에서 항상성 간균을 직접 검정하기는 매우 어려우며 결핵균 배양의 경우도 약 20~25%정도에서만 양성으로 보고되고 있다. 가장 성적이 좋은 진단방법은 늑막생검으로 이 또한 60~80%정도의 양성을 보여주는 정도이다. 그러나 이러한 진단방법 조차도 고연령층이나 면역기능이 저하 또는 악제된 환자, 간기능부전, 신기능부전 등의 환자에서는 기존의 진단방법으로는 감별진단이 더욱 어려워 진단 및 치료에 어려움을 겪고있는 실정이다. 또한 결핵성 흉막삼출로 확진이 되지 않은 상태에서 시험적 항결핵제 복용은 장기간 약물을 복용해야하며 결핵약의 부작용이 적지 않음을 비추어 볼 때 바람직하지 않은 방법이다. 따라서 정확하고 신속한 흉막삼출의 원인에 대한 진단방법이 절실히 요구되고 있다.

중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction: PCR)은 특정한 DNA의 특정부위를 연속적으로 복제할 수 있는 방법으로, 분자생물학의 여러 분야에서 유용하게 사용되고 있으며 최근 의학계에서도 진단이 어려운 질병의 진단에 사용되어 많은 성과를 올리고 있는 첨단의 방법이다 특히 기존의 미생물학적, 면역혈청학적인 방법으로 진단이 어려운 병원체의 진단에 많은 도움을 주고 있다. 결핵균을 이용한 PCR은 Brisson 등¹⁾이 1989년 383 base pair DNA를 이용한 TB-1, TB-2 primer를 이용하여 처음 시도한 이래 예민도가 뛰어난 primer를 개발하였으며, 흉막삼출에서 결핵균을 검증한 이용은 Brisson 등 이외에 Pao, de Wit, Patel 등^{2~4)}이 결과를 발표하였다. 그러나 이러한 결과는 대부분이 결핵균 도말 또는 배양과 비교를 한 것이고 임상에의 실제결과와 비교하지 않았으며, 그 검체수도 극히 적은 실험적인 시도로 여겨진다. 따라서 실제 임상에서의 결핵성 흉막삼출을 위한 진단적 가치를 충분히 검증하였다고 보기 어려운 실정이다. 그 외 흉막삼출이 있는 환자에서 PCR의 효용성에 대하여 연구 발표한 경우가 있으나, 이는 기존의 진단방법중의 하나인 ADA(adenosine deaminase)의 활성도와 PCR의 결과와 비교하여 PCR의 특이도와 민감도에 역점을 두었으므로, 흉막삼출에 대한 전체적인 진단방법의 검증 및 각각의 방법과 비교하여 PCR의 진단

적인 기준을 마련하였다고 보기 어렵다.

따라서 본 연구에서는 흉막삼출이 있는 환자를 대상으로 기존의 진단방법인 항산성균 도말 및 배양, 일반흉수분석 및 임파구분획, ADA 활성도, 흉막생검을 실시함과 동시에 흉수를 이용하여 PCR을 실시하여 결핵성 흉막삼출을 진단하는데 있어 PCR의 유용성을 알아봄과 동시에 결핵성 흉막삼출의 진단에 있어서 기존의 진단방법의 기준치를 검증 및 신뢰성을 나타낼 수 있는 기준을 정하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1996년 3월부터 1997년 7월까지 Tb PCR결과와 ADA 활성도가 측정된 총 198명의 늑막액 환자를 대상으로 후향적으로 임상분석을 실시하였다. 연구군은 112명의 결핵성 환자군과 86명의 비결핵성 환자군으로 나누었고, 이들의 확진 방법은 흉수의 일반검사, 항산성균 도말 및 배양, 흉막생검 등이 있다. 이상의 검사로 확진하기 어려운 일부환자에서는 결핵약에 대한 반응 등의 임상적 소견을 토대로하였다. 결핵성 환자군과 비결핵성 환자군의 PCR 및 ADA활성도 측정 결과를 비교 분석하였다.

1) 흉수의 일반 검사

흉막 삼출이 있는 환자에서 멀균적인 방법으로 흉수천자 또는 흉강삽관을 시행하여 흉수를 배액하여 즉시 일반적인 검사를 실시하였다. 일반검사에는 흉수의 육안관찰 색깔, 탁도, 비중, pH, 적혈구의 수, 백혈구의 수, 임파구분획 등을 검사하였다. 또한 흉수의 당분 농도 및 흉수와 혈장내의 LDH 농도를 측정하였다.

2) 흉수의 항산성균 도말 및 배양

흉수를 원심분리하여 침전물을 사용, 일반적인 도말 및 항산성균 배양의 방법에 따라 시행하였다.

3) ADA 활성도의 측정

흉수 10cc를 분주하여 흉수내 ADA의 활성도를 측정한다. ADA 활성도 측정은 몇 가지 방법 중 표준적인 방법으로 측

정하였다. 즉 암모니아를 NaCl과 반응시켜 염화 암모늄을 만들고, 이를 phenol과 반응시켜 생성되는 indophenol을 spectrophotometer로 측정하여 표준곡선과 비교하여 환산하였다.

4) 흉막생검

흉수의 양이 많지 않은 환자에서는 Cope나 Vim-Silverman 바늘을 이용하여 시행하였고, 흉수의 양이 많은 환자에서는 흉강삽관을 시행함과 동시에 조직감자율 이용하여 흉막조직 생검을 시행하였다. 채취된 조직은 포르말린에 고정한 뒤 염색하여 혈미경하에서 전락성 괴사나 granuloma가 존재하는지를 확인하였다. 그러나 흉수의 양이 매우 적거나, 염증등의 징후가 우려되는 농흉 환자, 출혈이 우려되는 환자 등에서는 실시하지 않았다.

5) PCR 방법

멸균적으로 채취한 흉수를 PCR을 위하여 2 ml씩을 멸균된 시험관에 분주하여 즉시 -70°C의 냉동고에 보관하였다.

a. DNA의 추출

냉동된 검체를 실온에서 녹인 뒤, 2 ml screw tube에 흉수 500 μl를 넣은 후 원심분리 하였다. 침전물을 분리하여 lysis buffer(0.1 mol/L NaOH, 1.0 mol/L NaCl, 0.5% sodium dodecyl sulfate)에 넣어 세포를 파괴하고 24시간 동안 37.5°C의 수조 (water bath)에서 incubation하였다. 그 뒤 검체에 동량의 phenol-chloroform-isoamyl alcohol을 섞은 뒤 1200 RPM에서 5분간 원심분리하여 상층액만 분리하였다. 상층액에 동량의 100% 알코올을 섞은 뒤 다시 원심분리하여 상층액만 분리하였다. 이 상층액을 30 μl의 tris-ethyleneglycol buffer에 녹인 뒤, 추출된 DNA를 -20°C의 냉동실에 보관하였다.

b. PCR의 시행

본 연구에서는 Roche사의 AMPLICOR® PCR 검출 키트를 사용하였다. 증폭(amplification)방법은 mycobacteria의 16S ribosomal RNA gene 부위에 위치한 genus specific primer를 사용하여 584 base pair sequence로 시행되었다. 흉수에서 분리한 DNA의 양을 측정하여 DNA 10 μl를 PCR에 적용하였다. 10 텀의 PCR buffer, dNTP, DNA 등으로 구성된 반응혼합물 (reaction mixture)에서 DNA를 증폭하였다. 그 뒤 Thermal reactor내에서 95°C에서 1.5분간 변성, 60°C에서 2분간 annealing, 72°C에서 2분간 extension을 시행하여 총 37회의 증폭을 반복하였다.

c. 전기영동과 검출

증폭된 산물 10 μl를 1.5% agarose gel에서 50volt하에 2~3시간 전기영동하여 원하는 항상성군의 DNA band가 증폭되었는지를 확인하였다. 양성대조군으로는 매양된 항산성균인 *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*에서 분리한 DNA를 사용하

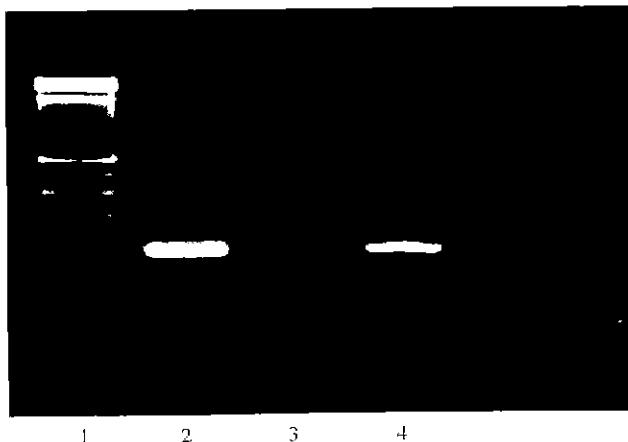


Fig. 1. Representative result of amplification for tuberculosis using an Ethidium bromide-stained 1.5% agarose gel(Lane 1: Size marker, Lane 2: positive control, Lane 3: negative control, Lane 4: positive patient's sample)

고, 음성대조군으로는 *Mycobacterium intracellulare*의 표준종에서 분리한 DNA와 DNA template가 없는 PCR액의 DNA를 사용하였다. 염색은 3% Ethidium Bromide 10 μl를 사용하였으며, 전기영동이 끝난 후 자외선 발광경하에서 염기대를 확인하고 사진을 찍었다(Fig. 1).

6) 통계처리

연구군에서 획득한 결과를 토대로, 각각의 검사방법에 대한 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율, 위양성을, 및 위음성을 등을 구하였다. 또한 결핵성군과 비결핵성군간의 각 검사방법에 대한 비교를 위하여 Student t-test를 시행하였고, p의 값이 0.05이하인 경우 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 가능한 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

전체 환자수는 198명(남자:140명, 여자:58명)이었고, 결핵성 환자군이 112명, 비결핵성 환자군이 86명이었다. 비결핵성 환자군의 진단은 악성흉수가 22명이었고, 염증성 혹은 반응성 흉수가 64명이었다(Table 1). PCR은 결핵성 환자군의 112명 중 39명에서(35%) 양성으로 나왔고, 비결핵성 환자군에서는 86명 중 8명에서(9.3%) 양성으로 나타났다. 흉수의 ADA 활성도 측정은 모든 환자에서 시행하였고, 평균 ADA 활성도는 결핵성 환자군이 83.24 ± 21.38 U/L, 비결핵성 환자군이 49.85 ± 5.27 U/L로 나왔다. 흉수의 일반검사도 모든 환자에서 실시하였으며, 평균 임파구 분획은 결핵성 환자군이 73.51±22.81%, 비결핵성 환자군이 47.34±18.29%이었다. 결핵성 환

Table 1. Diagnosis of Patients with Pleural Effusion

Diagnosis	No. of cases
Tuberculous	112
Non-Tuberculous	86
Benign effusion	64
Malignant effusion	22
Adenocarcinoma	7
Squamous cell carcinoma	3
Small cell carcinoma	6
Other Cancer	6
Total	198

자군에서 항산성균 도밀검사를 시행한 99명 중 5명에서(5%) 양성으로 나왔고, 결핵균 배양을 시행한 34명 중 7명에서(20%) 양성으로 나타났다. 흉막생검을 실시한 70명 중 57명에서(81%) 만성육아종성 염증으로 나왔다(Table 2). 임상 특성과 흉수의 여러 인자를 양군간에 비교한 결과 PCR, 연령, ADA 활성도, Lymphocyte분획, Protein치, 비중 등이 통계학적으로 유의한 결과를 보였다($p < 0.05$)(Table 3). 위의 결과를 토대로 계산한 각각의 진단방법에 따른 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율은 PCR의 경우, 31.7, 90.9, 83.0, 48.8%를 보였다. 늑막액의 평균 ADA 활성도는 결핵성 환자군에서 $83.24 \pm 21.38 \text{ U/L}$ 로 비결핵성 환자군의 $49.85 \pm 5.27 \text{ U/L}$ 보다 매우 높게 나타났으며, 통계학적 유의성이 있었다($p < 0.05$). 결핵성 진단에 있어 ADA 활성도를 40 U/L 로 잡았을 때, ADA의 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율은 각각 75.9, 70.9, 77.3, 69.3%를 보였다. 진단기준을 70 U/L 로 잡았을 때, ADA의 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율은 각각 70.1, 75.9, 82.9, 60.3%이었다. 결핵성 진단에 있어 임파구분획을 50%로 잡았을 때, 임파구분획의 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율은 각각 82.1, 50.0, 70.7, 65.5%를 보였다. 진단기준을 85%로 잡았을 때, 임파구분획의 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율은 각각 52.8, 81.9, 81.2, 54.1%이었다(Table 4)

고 칠

1985년 Saiki 등⁹에 의해 특정한 DNA를 연속적으로 복제할 수 있는 방법인 증합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)이 개발된 이래, PCR은 폐결핵 환자의 진단에 이용되어 높은 민감도와 특이도를 보여 상당히 고무적인 방법으로 평가되어져 왔다. 환자의 객담을 이용한 PCR의 민감도는 86~100% 정도로 매우 높은 것으로 보고되었다^{6~8}. 특

Table 2. Comparison of Results by the Grouping

	TB	Non-TB
Age(years)	39.67 ± 16.51	50.25 ± 21.53
Male/Female	75/37	65/21
PCR positive	39(35%)	8(9.3%)
Mean ADA activity	83.24 ± 21.38	$49.85 \pm 5.27(\text{Unit/L})$
Mean Lymphocyte fraction(%)	73%	47%
TB Smear positive	5/99(5%)	
TB Culture positive	7/34(20%)	
Pleural biopsy positive	57/70(81%)	

*TB; tuberculosis, PCR; polymerase chain reaction, ADA: adenosine deaminase

히 PCR은 단시간 내에 결과를 알 수 있고, 적은 검체로도 높은 진단율을 보여 획기적인 방법으로 생각할 수 있으나, 최근까지도 PCR이 기존의 진단 방법을 완전히 대체하지는 못하고 있는 실정이다. 이러한 근본적인 이유는 PCR 자체가 갖고 있는 단점에서 기인한다. 이러한 PCR의 단점은 1) 검사 과정이 상당히 복잡하고(Complexity), 2) 검체를 취급하면서 오염(Contamination)이 될 수 있다는 점, 3) 비용이 많이 든다는 것과, 4) 시약의 종류나 Primer의 종류에 따라 민감도와 특이도가 상당히 변화할 수 있다는 점이다. 따라서 결핵의 진단에 있어서 PCR의 이용은, 다른 방법으로 진단이 안되나 매우 의심스러운 경우, 후천성면역결핍증이나 신부전, 백혈병 등 빠른 진단이 환자의 예후와 직결되는 경우, 비전형적 결핵균(Non-tuberculous Mycobacterium)과의 감별을 빨리 원하는 경우 등의 상황에서는 매우 도움이 되리라 사료된다.

한편 폐 이외의 부위에서 채취한 검체로 결핵을 진단함에 있어서 PCR의 유용성에 대하여는 논란이 많다. 특히 결핵성 늑막염의 경우 저자에 따라 민감도가 상당히 다르게 보고되어 실제 임상에서의 진단적 가치를 재고할 필요가 있다고 사료된다. 1992년 de Wil 등³은 결핵성 늑막염 환자에서 PCR의 민감도가 81%로 다른 기준의 검사 방법에 비하여 민감도가 더 높고 빠르고 진단할 수 있어 매우 유용한 검사라고 보고하였다. 그러나 1996년 Chan 등⁹은 폐 이외의 부위에서 얻은 검체를 대상으로 연구한 결과 단지 42%의 민감도를 보이는 것으로 보고하였고, 본 연구에서도 민감도는 31.7%로 매우 낮게 나왔고 특이도는 90.9%로 높게 나왔다. 이상과 같이 폐 이외의 부위에서 얻은 검체, 특히 흉수에서 민감도가 낮게 나오는 이유를 고찰해 보면, 1) 검체의 양이 많아 세균이 희석된다는 점과, 2) 폐 이외의 검체에서는 억제자(Inhibitor)가 더 많이 존재한다는 점을 들 수 있다. 따라서 이

Table 3. Significance of Parameters by Grouping

	TB	Non-TB	Significance
Sex(Male/Female)	75/37	65/21	NS
TB PCR positive	39/112	8/86	0.009
Age(years)	39.67±16.51	50.25±21.53	<0.0001
ADA(Unit/L)	83.24±21.38	49.85±5.27	<0.0001
Lymphocyte fraction(%)	73.51±22.81	47.34±18.29	<0.0001
Glucose(mg/dl)	82.48±57.32	102.97±60.52	NS
LDH(IU/L)	1660±1351	3533±1768	NS
Protein(g/dl)	4.8±0.9	4.1±0.6	0.002

*TB; tuberculosis, PCR; polymerase chain reaction, ADA, adenosine deaminase, LDH; lactic dehydrogenase, SG; specific gravity, NS; not significant

Table 4. Sensitivity and Specificity of Diagnostic Methods

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
PCR	31.7%	90.9%	83.0%	48.8%
ADA>40(U/L)	75.9%	70.9%	77.3%	69.6%
ADA>60(U/L)	78.4%	70.7%	81.7%	66.1%
ADA>70(U/L)	70.1%	75.9%	82.9%	60.3%
Lymphocyte>50%	82.1%	50.0%	70.7%	65.5%
Lymphocyte>85%	52.8%	81.9%	81.2%	54.1%

*PPV; positive predictive value, NPV; negative predictive value, PCR; polymerase chain reaction, ADA; adenosine deaminase

려한 문제점들을 해결하기 위한 여러 방법들이 고안되었으나 아직까지 확실한 방법이 없어 앞으로 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결핵성 늑막염 환자에서 진단을 위해 과거부터 보편적으로 많이 사용되는 검사 방법 중 하나가 흥수의 ADA 활성을 측정하는 방법이다. ADA는 혁산대사에 관여하여 adenosine을 inosine으로 전환시키는 효소로서 대부분의 인체조직에 분포되어 있으며, 특히 임파구내에서 활성이 높다. ADA 활성도는 임파구중 B임파구 보다는 T임파구에서 높으며 T임파구의 분화 및 증식과 단핵구로부터 대식세포로의 성숙에 필요하다^{10~12)}. ADA 활성도는 선천성 복합면역결핍증에서는 감소되며 각종 암질환, 바이러스성 간염, 간경변증, 장티프스, 감염성 단핵구증 등과 같이 면역 반응이 증가되어 있는 경우에 증가되어 ADA 활성도가 면역반응에 관여하고 있다는 사실이 알려져 있다^{13~15)}. 1978년 Piras 등¹⁶⁾이 결핵성 늑막염 환자의 흥수에서 ADA 활성도가 증가하여 늑막염의 감별진단에 매우 유용하다고 보고한 이래, Hayashi 등¹⁷⁾과 장 등¹⁸⁾도 비슷한 결과를 보고하였다. 또한 류마チ스양 늑막염과 농흉에서도 증가하는 것으로 보고되어 임상적 진단에 있

어서 감별에 유의하여야한다. Ocana 등¹⁹⁾은 늑막침출액을 결핵성과 악성으로 구별하는 흥수의 ADA 활성도 기준을 45U/L로 하였을 때 민감도는 100%, 특이도는 92%라 하였고, 성 등²⁰⁾은 50U/L로 하였을 때 민감도는 100%, 특이도는 92%로서 유사한 결과를 보여 매우 진단적 가치가 높은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 ADA 활성도 기준을 40U/L로 하였을 때 민감도는 75.9%, 특이도는 70.9%로 다른 연구에 비하여 대체적으로 조금 낮은 결과를 보였는데, 아마도 임상적으로 확진한 환자들에서 문제가 있었던 것으로 추측된다. 또한 결핵성 늑막염의 진단시 ADA활성도 기준을 얼마로 정하느냐는 저자들마다 의견이 다른데, 통상 40~70U/L를 기준으로 하고 있다. 본 연구에서는 40, 60, 70U/L를 기준으로 한 경우를 각각 조사하였으나 그 기준에 따른 민감도와 특이도의 큰 차이는 발견할 수 없었다.

따라서 PCR은 객담이나 기관지내 흡인물의 검사에는 매우 높은 민감도와 특이도를 보이고, 흥수의 검사에서는 특이도는 높으나 민감도가 ADA 활성도나 임파구분획에 비해 낮아 결핵성 늑막염의 진단에 많은 도움이 되지 않는다고 사료되며, 일부 제한적 상황에서는 도움이 되리라고 본다. 특히 후천성 면역결핍증이나 전신 상태가 매우 불량한 환자에서 빠른 시간내에 결과를 얻어 예후에 많은 도움이 된다. 그러나 흥수가 있는 환자에서 검사에 PCR을 일반적으로 사용하는 것은 가격-효과 면에서 무리가 있으나, 보조적인 검사 방법으로는 무난하다고 판단된다. ADA 활성도의 측정은 많은 시간이 걸리지 않고 가격적인 면에서도 무난하여 기존의 방법과 비교하여 우수한 검사 방법으로, ADA 활성도가 증가할 수 있는 몇몇 질환과의 감별에만 유의한다면 결핵성 늑막염의 진단에 가장 효과적인 검사 방법이라고 사료된다.

결 론

폐결핵이 아닌 결핵성 늑막염의 검사에서 PCR은 매우 높

은 특이도를 보였지만, 민감도가 낮아 진단에 많은 도움을 못 주는 것으로 나타났고, 반면 ADA 활성도는 만족할만한 민감도와 특이도를 보였다. 따라서 PCR은 결핵의 진단에 는 유용하나 결핵성 늑막염 진단방법으로는 제약을 가지는 것으로 판단되며, 기존의 진단방법인 임파구분획과 ADA 활성도를 이용하는 것이 결핵성 늑막염의 확진에 더욱 도움이 되는 것으로 확인되었다.

참 고 문 헌

1. 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 1989;4:1069-71.
2. Pao CC, Benedict Yen TS, You SB, Maa JS, Fiss EH, Chang CH. *Detection and identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA amplification*. J Clin Microbiol 1990;28:1877-80.
3. de Wit D, Steyn L, Shoemaker S, Sogin M. *Direct detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens by DNA amplification*. J Clin Microbiol 1990;28:2437-41.
4. Patel RJ, Freis JW, Piessens WF, Wirth DF. *Sequence analysis and amplification by polymerase chain reaction of a cloned DNA fragment for identification of Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 1990;28:513-8.
5. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Ehrlich HA. *Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase*. Science 1988;29:487-91.
6. 김호중, 김영환, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철. Polymerase chain reaction (PCR)을 이용한 결핵의 진단에 관한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 1992;39:517-25.
7. Carpentier E, Drouillard B, Dailloux M, et al. *Diagnosis of tuberculosis by Amplicor Mycobacterium tuberculosis test: a multicenter study*. J Clin Microbiol 1995;33:3106-10.
8. Tan MF, Ng WC, Chan SH, Tan WC. *Comparative usefulness of PCR in the detection of Mycobacterium tuberculosis in different clinical specimens*. J Med Microbiol 1997;46:164-9.
9. Chan CM, Yuen KY, Chan KS. *Single-tube nested PCR in the diagnosis of tuberculosis*. J Clin Pathol 1996;49:290-4.
10. Barton R, Martiniuk F, Hirschhorn R, Goldschneider I. *The distribution of adenosine deaminase among lymphocyte populations in the rat*. J Immunol 1979;122:216-20.
11. Shore A, Dosch HM, Gelfand EW. *Role of adenosine deaminase in the early stages of precursor T cell maturation*. Clin Exp Immunol 1981;44:152-5.
12. Fischer D, Van der Weyden MB, Synderman R, Kelly WN. *A role for adenosine deaminase in human monocyte maturation*. J Clin Invest 1976;58:399-407.
13. Gblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. *Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity*. Lancet 1972;18:1067-9.
14. Schwartz MK, Bodansky O. *Serum adenosine deaminase activity in cancer*. Proc Soc Expt Biol Med NY 1959; 101:560.
15. Raczyńska J, Jonas S, Krawczynski J. *Diagnostic value of adenosine deaminase in some liver disease*. Clin Chim Acta 1966;13:151-4.
16. Pitas MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. *Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differential diagnosis*. Br Med J 1978;23:1751-2.
17. Hayashi R, Ishihara Y, Kitamura S, Kosaka K. *Measurement of ADA activity in pleural effusion with special reference to carcinomatous and tuberculous pleuritis*. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1981;19: 35-9.
18. 장상호, 장준, 손희영, 김성규, 김기호. 흉막액 adenosine deaminase 활성도의 진단적 가치에 관한 연구. 대한내과학회 잡지 1986;31:214-20.
19. Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Segura RM, Fernandez-De-Sevijja T, Capdevila JA. *Adenosine deaminase in pleural fluids: Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion*. Chest 1983;84:51-3.
20. 성낙역, 신계철, 이종재, 이경원. 각종 늑막저류에서 adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. 대한내과학회 잡지 1986;33:240-6

=국문초록=

배경: 한국에서 결핵성 늑막염은 늑막암출의 대부분의 원인을 차지하고 있으며, 사회적으로 많은 문제를 야기하고 있다. 또한 다른 원인과 결핵성 늑막염의 감별 진단은 임상적으로 매우 중요하다. 기존의 결핵성 늑막염의 진단방법인 늑막액의 일반적 분석방법, 항산성 균주의 도말염색 및 배양, 늑막조직검사 등은 많은 제한적 요소가 있어, 실제 임상에서 이것들을 통한 진단이 어려운 경우가 많다. 항산성 균주의 도말염색법은 감수성이 낮아서 문제가 되고 있으며, 배양은 감수성이 높으나 시간이 오래 걸려서 임상적으로 크게 도움을 주지 못하는 경우가 많다. 본 연구는 결핵성 늑막염의 조기 진단에 있어 늑막액의 PCR(polymerase chain reaction) 분석법과 ADA(adenosine deaminase) 활성도의 측정이 임상적으로 결핵을 진단하는데 어느 정도 유용한지를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 1996년 3월부터 1997년 7월까지 Tb PCR결과와 ADA 활성도가 측정된 총 198명의 늑막액 환자를 대상으로 후향적으로 임상분석을 실시하였다. 연구군은 112명의 결핵성 환자군과 86명의 비결핵성 환자군으로 나누었고, 이들의 확진 방법은 늑막조직검사, 미생물학적 검사, 세포학적인 검사 등이었다. 결핵성 환자군과 비결핵성 환자군의 PCR 및 ADA 활성도 측정 결과를 비교 분석하였다. **결과:** 평균 연령은 47.54 ± 19.52 세(범위: 2세~85세)이었다. PCR의 양성을은 결핵성 환자군에서 비결핵성 환자군 보다 매우 높게 나타났으며, 통계학적 유의성이 있었다($p<0.05$). PCR의 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율은 각각 31.7, 90.9, 83.0, 48.8%를 보였다. 늑막액의 평균ADA 활성도는 결핵성 환자군에서 83.2 U/L로 비결핵성 환자군의 49.8 U/L 보다 매우 높게 나타났으며, 통계학적 유의성이 있었다($p<0.05$). 결핵성 진단에 있어 ADA 활성도를 40 U/L로 잡았을 때, ADA의 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율은 각각 75.9, 70.9, 77.3, 69.3%를 보였다. 진단기준을 70 U/L로 잡았을 때, ADA의 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율은 각각 70.1, 75.9, 82.9, 60.3%이었다. **결론:** 늑막액의 PCR 검사는 결핵성 늑막염 진단에 있어 매우 높은 특이도를 보였으나, 민감도가 아주 낮은 결과를 보였다. 반면 ADA 활성도는 민족할만한 민감도와 특이도를 보여, 결핵성 늑막염 진단에 보다 도움을 주는 것으로 확인되었다.

중심단어 : 1. 결핵
 2. 늑막염