대한임상미생물학회지 : 제2권 제2호 1999
Korean J Clin Microbiol 1999 ; 2 : 167-171

폐결핵 진단을 위한 신속 ICT Tuberculosis 검사의 진단적 유용성

송원근, 서진태[1], 강정옥[2], 김선의[2], 박명재[3], 박희철[4], 노용균[5], 신동훈

한림대학교 의과대학 임상병리학교실, 내과학교실[3], 흉부외과학교실[4], 가정의학교실[5],
경희대학교 의과대학 임상병리학교실[1], 한양대학교 의과대학 임상병리학교실[2]

Diagnostic Utility of a Rapid ICT Tuberculosis Assay for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis

Wonkeun Song, M.D., Jin Tae Suh, M.D.[1], Jung-Oak Kang, M.D.[2], Sun-E Kim, M.D.[2], Myung Jae Park, M.D.[3], Hee Chul Park, M.D.[4], Yong Kyun Roh, M.D.[5], and Dong Hun Shin, M.D.

Department of Clinical Pathology, Internal Medicine[3], Thoracic and Cardiovascular Surgery[4], and Family Medicine[5], Hallym University College of Medicine; Department of Clinical Pathology, Kyung Hee University College of Medicine[1]; Department of Clinical Pathology, Hanyang University College of Medicine[2], Seoul, Korea

Background : Diagnosis of tuberculosis is more complicated because of low sensitivity and time-consuming procedures of the conventional diagnostic methods as well as nonspecific clinical features. Recently the serologic diagnosis of tuberculosis has been reported as one of rapid sensitive and specific methods. We evaluated the ability of a rapid ICT Tuberculosis assay (AMRAD/ICT Diagnostics, Syndey, Australia) to detect pulmonary tuberculosis.

Methods : ICT Tuberculosis assay was performed to the sera from 50 patients with pulmonary tuberculosis (24 patients with smear positive, 26 patients with smear negative) and 105 controls (48 patients without tuberculosis, 57 healthy controls).

Results : Antibodies were detected in 22 of 24 (92%) smear positive patients and 22 of 26 (85%) smear negative patients who had been clinically diagnosed as having active pulmonary tuberculosis. Two (4.2%) out of 48 patients without tuberculosis and 1 (1.8%) out of 57 healthy controls had a positive antibody response. The overall sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value of the ICT Tuberculosis assay were 88%, 97%, 94%, and 94%, respectively.

Conclusions : The ICT Tuberculosis assay was not only sensitive and specific but also rapid and simple. This assay will be useful as a diagnostic method of pulmonary tuberculosis in combination with sputum smear and X-ray. *(Korean J Clin Microbiol 1999;2:167-171)*

Key Words : Pulmonary tuberculosis, ICT Tuberculosis assay, Antibody

서 론

결핵은 전세계적으로 발생하고 있는 질환으로 World Health Organization (WHO)의 보고에 의하면 1990년에 750만명의 환자가 발생하였고 95%가 한국과 같은 개발도상국에서 발생하고 있다[1]. 국내의 결핵균 양성 환자수는 1990년에 약 9만 5천명으로 전인구의 0.24%에 해당하여 구미나 일본에 비해 아직도 높은 편이다

원 본 접 수 : 1999년 8월 14일 접수번호 : CM 99-2-10
수정본접수 : 1999년 9월 3일
교 신 저 자 : 송 원 근
(150-071) 서울시 영등포구 대림동 948-1
한림대학교 강남성심병원 임상병리과
TEL: 02-829-5259 FAX: 02-847-7982
e-mail : swonkeun@netsgo.com

[2]. 폐결핵의 진단은 일반적으로 흉부 X선, 객담의 항산균염색과 배양에 의존하고 있다. 항산균염색은 신속한 결과를 얻을 수 있고 특이도가 높기 때문에 매우 유용한 검사이나 결핵균 이외의 항산균을 구별할 수 없고 민감도가 낮은 것이 문제이다. 결핵균 배양의 경우 결과를 확인할 때까지 6주 이상의 오랜 기간이 걸린다는 단점이 있다[3]. 이러한 단점을 보완할 수 있는 중합효소연쇄반응을 이용한 검사는 모두 높은 난이도와 고가의 시약과 장비가 필요하여 한국과 같은 개발도상국에서 결핵을 진단하기 위한 통상적인 검사로 이용하기에는 어려운 점이 있다. 이에 민감도와 특이도가 높으면서 빠르고 간편하게 저렴한 비용으로 결핵을 진단할 수 있는 혈청학적 방법이 계속 개발되고 있다. 최근 새롭게 소개되고 있는 lipoarabinomannan[4], A60 항원[5], Kp90 항원[6], 38-kilodalton (kDa) 항원[7, 8] 등을 이용한 효소면역검사(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)들이 비교적 높은 특이도를 보여주고 있다. 또한 38 kDa 항원을 이용하여 ELISA의 단점인 교차반응을 줄인 신속 면역크로마토그래피법이 개발되어 이용되고 있다[9, 10]. 최근 같은 원리인 면역크로마토그래피법으로 활동성 결핵시 결핵균에서 분비되는 여러 항원들 중 38 kDa 항원을 포함하여 5가지 항원을 혼합한 ICT Tuberculosis 검사 키트(AMRAD/ICT Diagnostics, Sydney, Australia)가 개발되어 이 검사 키트의 폐결핵 진단에 대한 유용성을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

대 상 및 방 법

1. 연구대상

1998년 12월부터 1999년 3월 사이에 한림대학교 강남성심병원에 내원한 폐결핵환자 50명과 대조군으로 한림대학교 강남성심병원, 경희의료원, 한양대학교 구리병원에서 과거에 결핵을 앓은 병력이 없고 현재의 검사소견상 결핵의 증거가 없는 비결핵 환자 48명(폐질환자 40명, 폐외질환자 8명)과 과거력 상 결핵 병력이 없고 흉부 X선 소견에서도 결핵을 앓은 흔적이 없으며 Calmette-Guerin Bacillus (BCG) 백신 접종 경력이 있는 건강인 57명(병원직원 39명, 건강검진센타 방문자 18명)을 대상으로 하였다. 폐결핵의 진단은 임상의가 폐결핵으로 진단한 환자 중 흉부 X선, 객담배양, 또는 중합효소연쇄반응 검사상 한가지 이상에서 양성소견이 있는 경우만을 대상으로 하였다. 단, 흉부 X선의 경우 판독 결과가 활동성(42명), 비활동성(3명), 및 부정(undetermined) 결핵(5명)인 경우를 모두 양성에 포함시켰다. 폐결핵 환자와 결핵이 없는 환자에 대해서 객담을 이용하여 통상적인 Ziehl-Neelsen법에 의한 항산성 도말염색을 하였고, 혈액을 채취하여 ICT Tuberculosis 항체검사를 시행하였다. 의무기록을 열람하여 진단명, 흉부 X선, 결핵균 배양 및 중합효소연쇄반응 결과를 분석하였다.

2. ICT Tuberculosis 검사

환자군과 대조군의 혈청을 분리한 후 즉시 또는 4시간 이내에 ICT Tuberculosis 키트를 사용하여 시약 설명서에 따라 실시하였다. 간단히 설명하면, 검사키트를 열고 시약 A를 분홍/흰색 패드에 두방울 떨어뜨리고 혈청 30 μL를 청색 패드에 떨어뜨린다. 시약 A를 흰색 패드에 한방울 떨어뜨리고 카드를 덮는다. 15분간 실온에 방치한 후 대조띠만 보이면 음성, 대조띠와 양성을 나타내는 4개의 띠 중 한 개 이상에서 띠가 관찰되면 양성으로 판정하였다.

3. 통계처리

SPSS를 사용하여 양성띠의 수에 따른 항산성염색 양성율의 통계학적 의의를 알아보기 위해 카이제곱검정을 하였다.

결 과

ICT Tuberculosis 검사결과 폐결핵 환자 중 항산성염색 양성군과 음성군에서의 양성율은 각각 91.7%, 84.6%였다. 대조군 105명 중 비결핵환자에서 2명이, 건강인에서 1명이 양성을 보여 2.9%의 위양성율을 보였다. 따라서 ICT Tuberculosis 검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도는 각각 88%, 97%, 94%, 94%였다(Table 1). 항산성염색 양성이었으나 ICT Tuberculosis 검사가 음성이었던 2명은 모두 결핵배양에서 *Mycobacterium tuberculosis*가 분리된 환자였다. 항산성염색 음성이면서 ICT Tuberculosis 검사도 음성인 4명 모두 흉부 X선상 활동성결핵이었고, 이중 결핵배양을 시행했던 2명과 중합효소연쇄반응을 시행했던 1명 모두 그 결과는 음성이었다. 대조군인 비결핵환자 중 ICT Tuberculosis 양성결과를 보인 2명은 모두 항산성염색 음성이었고 1명은 상기도감염환자, 1명은 흉막유출이 있었던 환자였다.

ICT Tuberculosis 검사 양성이었던 환자 중, 양성띠의 개수와 항산성염색 양성율의 상관관계를 보면 통계학적 의의 (P=0.151)는 없었으나, 양성 띠가 한 개였던 경우에는 항산성염색 음성이 양성인 경우보다 많았고, 양성 띠가 많을수록 항산성염색 양성이 많아 양성 띠가 4개였던 7명의 환자 중 6명(88%)이 항산성염색도 양성이었다(Table 2).

고 찰

결핵은 특히 초기진단이 어렵다. 그 이유는 임상증상이 특이하지 않고 확진을 위한 배양검사의 민감도가

Table 1. Results of ICT Tuberculosis test in the patients with pulmonary tuberculosis and control group

Group	No. tested	No. (%) positive
Pulmonary tuberculosis		
with smear positive	24	22 (91.7)
with smear negative	26	22 (84.6)
Subtotal	50	44 (88.0)
Control		
Respiratory disease with non-tuberculosis*	40	2 (5.0)
Non-respiratory disease with non-tuberculosis†	8	0 (0)
Healthy control	57	1 (1.8)
Subtotal	105	3 (2.9)

* Respiratory diseases: asthma, 3; bronchitis, 3; chronic obstructive pulmonary disease, 1; lung abscess, 1; lung cancer, 6; pleural effusion, 5; pneumoconiosis, 1; pneumonia, 10; pneumothorax, 2; pulmonary edema, 1; upper respiratory infection, 7

† Non-respiratory diseases: Crohn's disease, 1; diabetes mellitus, 3; gall bladder stone, 1; lupus nephritis, 1; lymphadenitis, 1; lymphoma,

Table 2. Comparison of number of positive strips of ICT Tuberculosis with sputum smear results.

No. of positive strip*	Total	No. (%) of patients	
		Smear positive	Smear negative
1	22	8 (36)	14 (64)
2	11	6 (55)	5 (45)
3	4	2 (50)	2 (50)
4	7	6 (86)	1 (14)

*, Not significantly different by chi-square test ($P = 0.151$) compared with smear positive.

낮고 시간이 오래 걸리기 때문이다[11]. 임상적, 세균학적, 방사선학적, 또는 병리학적 소견 상 결핵이 의심되면 배양결과가 나오기 전에 경험적 치료를 하게 된다. 따라서 민감도와 특이도가 높으면서 신속하게 결핵을 진단할 수 있는 검사법의 개발이 필수적이며 이에 대한 검사법들이 속속 개발되고 있다. 그중 ELISA를 이용한 결핵항체 검사법이 많이 개발되고 있다. A60 항원은 모든 항산균에 존재하는 항원으로 A60 IgM과 IgA 검사를 함께 시행했을 때의 결핵에 대한 민감도는 75.5%, 특이도는 92%였다[5]. 38 kDa 항원은 결핵균에만 존재하고[12] 활동성인 균에서만 분비되기 때문에[13] 활동성 결핵의 진단에 매우 유용한 것으로 알려져 있다. 한 연구에 의하면 결핵의 진단에 대한 민감도가 72.6%, 특이도가 94.9%였다[8]. Kp90 항원에 대한 IgA 검출은 82%의 민감도와 90%의 특이도를 보였다[6]. Chiang 등이 ELISA를 이용한 A60 IgG (Anda Biologicals, Strasbourg, France), 38 kDa IgG (Omega Diagnostics, Scotland, UK) 및 Kp90 IgA (Kreatech Diagnostics, Madrid, Spain)에 대한 결핵 항체검사 키트의 진단적 유용성을 비교하였는데, 민감도와 특이도가 각각 A60 IgG는 88.8%, 88.4%, 38kDa IgG는 64.2%, 80.7%, Kp90 IgA 62.6%, 66.3%로 나와 위의 결과보다 다소 낮은 결과를 보였다[14]. 박 등은 결핵균에 특이한 $H_{37}R_A$ 항원과 38 kDa 항원을 이용한 Pathozyme-TB complex (Omega Diagnostics, Scotland, UK)와 Pathozyme-Myco (Omega Diagnostics, Scotland, UK) ELISA 키트의 결핵에 대한 민감도와 특이도가 각각 Pathozyme-TB complex는 52%, 95%, Pathozyme-Myco는 80%, 75%라고 하였다[15]. 본 연구에서 시험한 ICT Tuberculosis 키트는 민감도가 88%, 특이도가 97%로 나타나 진단적 유용성이 위의 검사법에 비해 대체로 높았다. 저자들의 경우, 임상의가 폐결핵으로 진단한 환자 중 X선상 비활동성결핵으로 판독된 3명의 환자 모두 ICT Tuberculosis 검사에는 양성이었다. 이중 한명은 객담도말 양성이었다. 나머지 두명은 객담도말 음성이었으나 배양이나 중합효소연쇄반응검사를 시행하지 못하여 정확한 의의를 해석할 수 없었다.

ICT Tuberculosis 검사는 ELISA 법이 아닌 면역크로마토그래피법을 이용한 검사이다. 이를 이용한 결핵항체의 검출이 ELISA법에 비해 검출율이 높은 이유는, ELISA법에서는 항원-항체반응이 배양에 의존하나, 이 방법은 항체가 항원띠로 빠르게 이동하여 가장 흡착력이 강한 항체만이 결합되어 비특이 IgG가 항원에 결합하는 것을 막아주기 때문이다[9]. 1996년에 38 kDa 항원만을 이용한 면역크로마토그래피법이 개발된 바가 있다. 그 이후 본 연구에서 시행한 ICT Tuberculosis검사가 같은 회사에서 다시 개발되었는데, 이전의 검사와 원리는 같으나 사용한 항원이 활동성결핵시 결핵균

에서 분비되는 항원 중 38 kDa 항원을 포함하여 5가지 항원을 혼합하여 이용한 것이 다르다. 38 kDa 항원만을 이용한 면역크로마토그래피법에 대한 보고를 보면 폐결핵의 경우 민감도가 70-92%, 특이도가 92-93%이고[9, 10], 폐외결핵에서는 민감도가 76%, 특이도가 92%라고 하였으나[10], 유럽에서는 특이도는 100%로 높았으나 민감도는 50%에 불과했다는 보고도 있었다[16]. 따라서 이번에 새로 개선된 ICT Tuberculosis 검사는 저자들의 결과를 볼 때, 특히 민감도의 문제점이 많이 개선된 것으로 생각된다. ICT Tuberculosis 검사는 한 개의 대조띠와 4개의 양성띠로 구성되어 대조띠와 함께 한 개 이상의 양성띠가 관찰되면 양성으로 판독한다. 각 양성띠에 어떤 항원이 부착되어 있는지는 제조회사의 기밀사항이라 각각의 의의는 알 수 없었다. 그러나 본 연구 결과 통계학적 의의($P = 0.151$)는 없었으나, 양성띠가 많을수록 항산균 도말 양성율이 높아서 4개의 양성띠가 모두 관찰된 7명의 환자 중 6명이 객담도말도 양성이었다.

ICT Tuberculosis 검사는 폐결핵을 특별한 장비없이 빠르고 간편하게 비교적 정확히 진단할 수 있는 검사법으로 생각되며, 집단 신체검사와 같은 결핵 선별검사용이나 객담도말 음성 폐결핵 환자의 진단에 특히 도움이 될 것으로 생각된다. 앞으로 결핵성 수막염이나 소아에서 흔한 결핵성 임파선염 등과 같은 폐외결핵에 대한 진단적 유용성도 연구하여 이에 대한 유용성이 입증된다면 좀더 유용한 결핵항체 검사가 될 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : 결핵은 임상증상이 비특이적이고 통상적인 검사들의 민감도가 낮으며 시간이 오래 걸리기 때문에 진단이 용이하지 않다. 따라서 좀더 빠르고 민감도와 특이도가 높은 검사법을 개발하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 신속 ICT Tuberculosis (ICT Diagnostics, Sydney, Australia)검사를 이용한 폐결핵의 혈청학적 진단의 유용성을 평가하고자 하였다.

방 법 : 50명의 폐결핵 환자(도말 양성 24명, 도말 음성 26명)와 대조군 105명(결핵이 아닌 환자 48명, 정상인 57명)을 대상으로 ICT Tuberculosis 검사를 시행하였다.

결 과 : ICT Tuberculosis 검사 결과 24명의 항산성 염색 양성 폐결핵 환자 중 22명(92%), 26명의 항산성 염색 음성 폐결핵 환자 중 22명(85%)이 양성이었고, 대조군 105명에서는 비결핵 환자 48명중 2명(4.2%)과 건강인 57명중 1명(1.8%)이 양성을 보였다. 따라서 ICT Tuberculosis 검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도는 각각 88%, 97%, 94%, 94%였다.

결 론 : ICT Tuberculosis 검사는 별도의 장비나 고난도의 기술 없이도 신속하고 정확하게 폐결핵을 진단할 수 있는 검사로, 흉부 X선과 객담도말검사를 같이 이용하면 좀더 빠르고 정확하게 폐결핵을 진단할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. *Global epidemiology of tuberculosis - morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995;273:220-6.*
2. 보건사회부. 결핵실태 보고서. 대한결핵협회. *1990.*
3. 김미나, 이선화, 양성은, 배직현. 국내 3차 및 대학병원에서의 결핵균검사 실태조사. 대한임상병리학회지 *1999;19:86-91.*
4. Julian E, Matas L, Ausina V, Luquin M. *Detection of lipoarabinomannan antibodies in patients with newly acquired tuberculosis and patients with relapse tuberculosis. J Clin Microbiol 1997;35:2663-4.*
5. Gupta S, Bhatia R, Datta KK. *Serological diagnosis of childhood tuberculosis by estimation of mycobacterial antigen 60-specific immunoglobulins in the serum. Tuber Lung Dis 1997;78:21-7.*
6. Arikan S, Tuncer S, Us D, Unal S, Ustacelebi S. *Anti-Kp 90 IgA antibodies in the diagnosis of active tuberculosis. Chest 1998;114:1253-7.*
7. Grubek-Jaworska H, Zwolska Z, Droszcz P, Rybus L, Dabrowski A, Droszcz W. *Serum and bronchoalveolar IgG against A60 and 38 kDa antigens in the diagnosis of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:556-62.*
8. Wilkinson RJ, Haslov K, Rappuoli R, Giovannoni F, Narayanan PR, Desai CR, et al. *Evaluation of the recombinant 38-kilodalton antigen of Mycobacterium tuberculosis as a potential immunodiagnostic reagent. J Clin Microbiol 1997;35:553-7.*
9. Cole RA, Lu HM, Shi YZ, Wang J, De-Hua T, Zhou AT. *Clinical evaluation of a rapid immunochromatographic assay based on the 38 kDa antigen of Mycobacterium tuberculosis on patients with pulmonary tuberculosis in China. Tuber Lung Dis 1996;77:363-8.*
10. Zhou AT, Ma WL, Zhang PY, Cole RA. *Detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients with the 38-kilodalton antigen from Mycobacterium tuberculosis in a rapid membrane-based assay. Clin Diagn Lab Immunol 1996;3:337-41.*
11. Jenkins PA. *The microbiology of tuberculosis. In : Davies PDO, ed. Clinical tuberculosis. London: Chapman and Hall Medical, 1994:34-41.*
12. Young D, Kent L, Rees A, Lamb J, Ivanyi J. *Immunological activity of a 38-kilodalton protein*

purified from Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 1986;54:177-83.

13. Young DB and Garbe TR. *Lipoprotein antigens of Mycobacterium tuberculosis. Res Microbiol 1991;142:55-65.*
14. Chiang IH, Suo J, Bai KJ, Lin TP, Luh KT, Yu CJ, et al. *Serodiagnosis of tuberculosis - a study comparing three specific mycobacterial antigens. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:906-11.*
15. 박덕우, 박일구, 어영, 윤갑준, 송광선, 용석중 등. 결핵의 진단에 있어서 Pathozyme-Myco와 Pathozyme-TB complex의 유용성. 임상병리와 정도관리 *1996;18:161-5.*
16. Grobusch MP, Schurmann D, Schwenke S, Teichmann D, Klein E. *Rapid immunochromatographic assay for diagnosis of tuberculosis. J Clin Microbiol 1998;36:3443.*