

## 결핵성 흉막액 환자의 흉막액과 흉막 조직의 항산균 도말 및 결핵균 배양에 대한 전향적 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 폐질환연구소

양동규 · 김영삼 · 이준구 · 김성규 · 이원영

### A Prospective Study of Ziehl-Neelsen Stain and Mycobacterial Culture of Pleural Fluid and Closed Pleural Biopsy Specimen in Tuberculous Pleural Effusion

Dong Gyoo Yang, M.D., Young Sam Kim, M.D., Jun Gu Lee, M.D.  
Sung Kyu Kim, M.D. and Won Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and The Institute of Chest Diseases,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** Tuberculous pleural effusion is the most common extrapulmonary site of all disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. The diagnosis of tuberculous pleural effusion is most often established by histologic examination of pleural biopsy specimens. This study documents the utility of smear and culture of pleural fluid and pleural biopsy specimens for tubercle bacilli.

**Methods :** Between March 1998 and August 1999, we performed thoracentesis with or without pleural biopsies on 148 patients with pleural effusion according to protocol with Abrams needle. Before the pleural biopsy, a diagnostic thoracentesis was performed. Aliquots of pleural fluid (30 mL) were submitted for biochemical, cytologic, and bacteriologic studies, Ziehl-Neelsen staining and culture in Lowenstein-Jensen medium. At least five samples of parietal pleural tissue were obtained, one for mycobacterial study and another for histologic study.

**Results :** Thirty-seven of the 148 patients were proved to have tuberculosis (24 men and 13 women)

with a median age of 32 years (range, 21~91). Pleural biopsy was performed on 35 of the 37 patients with tuberculous pleural effusion. Granuloma was present in 33 of the 35 patients investigated with acid-fast bacilli in 9 patients. The smear for acid-fast bacilli of pleural fluid was positive in 1 patient and the culture for *M. tuberculosis* was positive in 5 of 37 patients. Pleural biopsy culture was positive in 3 of 35 patients. The 2 patients who could not carry out the pleural biopsy were positive in pleural fluid and pleural tissue mycobacterial culture, respectively.

**Conclusion :** In our test, Ziehl-Neelsen staining and culture for *M. tuberculosis* of pleural fluid and pleural specimen gave a higher yield (5.4%) than the histologic methods alone in establishing the diagnosis of tuberculous pleural effusion. (Korean J Infect Dis 32:55~59, 2000)

**Key Words :** Tuberculous pleural effusion, Pleural biopsy, Ziehl-Neelsen stain, Mycobacterial culture

### 서    론

결핵성 흉막액은 *Mycobacterium tuberculosis*로 인한 질병의 약 5%를 차지하는 흔한 질환으로<sup>1)</sup> 대개는 저절로 호전이 되나 치료를 받지 않은 환자의 65%가 5년 이내에 활동성 폐결핵 또는 폐외결핵으로 나타남으로<sup>2)</sup> 이를 치료하여 활

접수: 1999년 11월 8일, 승인: 2000년 1월 15일  
교신저자: 김성규. 연세의료원 내과  
Tel: (02)361-5420, Fax: (02)393-6884  
E-mail: skkim@yumc.yonsei.ac.kr

동성 폐결핵이나 폐외결핵의 발생을 막는 것이 중요하다. 결핵성 흉막액은 흉막조직검사로 60~71.4%에서 진단이 가능하며<sup>3)</sup> 조직 및 3회의 흉막액 결핵균 배양검사시 90.5%까지 진단율이 올라간다<sup>3, 4)</sup>. 이에 저자 등은 흉막액을 보이는 환자에서 전향적으로 흉막 조직검사 및 흉막액 Ziehl-Neelsen (Z-N) 염색 및 결핵균 배양 등을 시행후 진단된 결핵성 흉막액 환자를 대상으로 흉막액과 흉막조직의 Z-N 염색 및 결핵균 배양검사가 결핵성 흉막액에서 갖는 진단적 의의를 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법**

1998년 3월부터 1999년 8월까지 세브란스병원 호흡기내과에 내원하여 흉막액을 보인 환자 148명을 대상으로 검사를 실시하였다. 출혈성 경향을 보이거나 비협조적인 환자, 흉막천자상 육안적 화농을 보이면 흉막조직검사를 시행치 않았다.

결핵성 흉막액의 진단은 1) 흉막액 또는 흉막 조직 항산균 도말 또는 *M. tuberculosis* 배양 양성, 2) 흉막조직 병리검사상 건락성 육아종 관찰, 3) 삼출성 흉막액으로 다른 원인들이 배제되고 객담 항산균 도말 혹은 *M. tuberculosis* 배양 양성 또는 비건락성 육아종이 관찰되는 경우로 하였다<sup>5)</sup>. 모든 흉막액 환자는 리도케인 국소마취전 흉막액을 초음파 직시하 또는 표기후 흉막액의 가장 하부에서 30 mL를 채집하여 흉막액 Z-N 염색 및 *M. tuberculosis* 배양, 그람염색 및 세균배양, 혈구 감별 및 세포수, 단백, 당, lactate dehydrogenase (LDH), 비중, 산도를 측정하였으며, 리도케인 국소마취후 Abrams needle을 이용하여 최소 5개 이상 조직을 얻어 먼저 1개는 Z-N 염색과 Lowenstein-Jensen media에서 8주까지 *M.*

*tuberculosis* 배양을 하였으며, 다른 조직은 Z-N 염색, periodic acid-Schiff (PAS) 염색 등을 포함한 병리검사를 실시하였고 이후 채집한 흉막액은 세포병리 검사를 실시하였다.

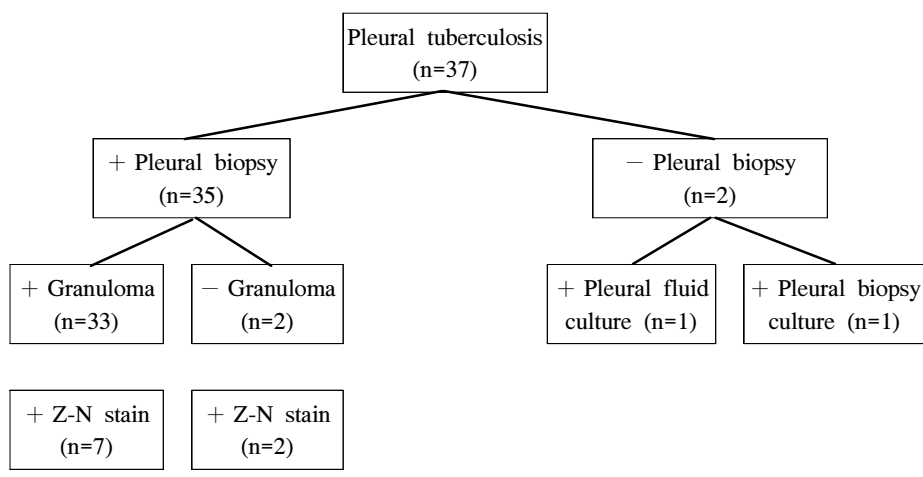
**결 과**

148명의 흉막액 환자중 결핵성 흉막액으로 확진된 환자는 37명으로 남녀비는 24 : 13이었고 연령의 중앙치는 32세(21~91세)이었다. 흉막생검은 37명의 환자중 35명에서 시행하였으며 병리검사상 33명, 94.3% (33/35)에서 육아종이 관찰되었고 Z-N 염색 양성은 9명, 25.7% (9/35)으로 이 중 2명은 육아종이 관찰되지 않았던 환자이었다. 흉막액 Z-N 염색 양성 1명(2.7%), 배양 양성 5명(13.5%)이었고 흉막조직 배양전 흉막조직의 Z-N 염색은 모두 음성이었으며 3명(8.6%)에서

**Table 1. The Positive Rate of Diagnostic Methods in Patients with Tuberculous Pleural Effusion**

Methods	No. (%) of positive
Pleural biopsy specimen (n=35)	
for pathology	
Granuloma	33/35 (94.3)
Z-N stain	9/35 (25.7)
for culture	
Culture	3/35 (8.6)
Z-N stain	0/35
Pleural fluid (n=37)	
Culture	5/37 (13.5)
Z-N stain	1/37 (2.7)
Sputum (n=3)	
Culture	3/3
Z-N stain	0/3

**Table 2. Diagnostic Findings in 37 Patients with Pleural Tuberculosis**



홍막조직 배양 양성을 보였다(Table 1). 병리검사로 결핵성 홍막액이 진단되지 않았던 2명에서는 홍막액 및 홍막조직에서 *M. tuberculosis*가 배양되었다(Table 2).

고찰

결핵은 세계보건기구(World Health Organization) 1998년 보고서에서 사망원인 질환 중 8위를 차지하는 흔한 감염성 질환으로 이 중 홍막이 결핵의 가장 흔한 폐외 감염부위로 인체 면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus) 비감염자의 6.7~34.9%에서 홍막액이 관찰된다<sup>6, 7</sup>.

결핵성 홍막액은 세포매개 면역의 구획화된 활성화(compartmentalized activation)의 형태로 홍막하 병소의 괴열<sup>8</sup> 또는 드물게 척추에서의 직접적인 괴급<sup>9</sup> 및 결핵종의 경피폐침 생검시 발생할 수 있다<sup>10</sup>. 결핵성 홍막액은 결핵자체의 감염보다는 지연형 과민반응에 의함으로 결핵균의 동정이 어렵다. 결핵균 항원이 홍강 내에 들어가면 결핵균에 감작된 T-림프구와 반응하여 홍막 모세혈관의 혈청 단백질에 대한 투과도를 증가시켜 홍막액의 생성이 증가하며<sup>5</sup> 림프계의 침범으로 홍강내 단백질 청소율이 감소하고 홍막액 배출이 감소함으로<sup>11, 12</sup> 홍막액이 더 많이 고이게 된다.

결핵성 홍막액의 증상은 대개는 1달 이내의 급성 경과를 취하며(63%)<sup>13</sup> 건성 기침(71~94%)<sup>13, 14</sup>, 말초 백혈구 증가가 없는 홍막성 홍통(78%), 열(71~82%)<sup>13-15</sup>이고 기침과 홍통이 동반된 환자에서는 보통 홍통이 선행한다<sup>15</sup>. 이 외에도 도한(night sweat), 오한, 호흡곤란, 체중 감소 등을 나타낸다. 신체검진상 호흡음의 감소, 타진시 탁음을 보이며 마찰음(pleural friction rub)이 10%에서 청진된다<sup>13</sup>. 투베르쿨린 피부반응검사(PPD-S 5TU)는 31%의 환자에서 음성이나 2개월 후에는 모두 양성 반응을 나타낸다<sup>13</sup>.

대부분의 환자에서 적혈구 침강속도가 증가하나 정상 백혈구수를 보인다<sup>13, 15</sup>. 홍막액은 단백질이 풍부한 삼출액으로 단백질은 3.0 g/dL, LDH는 200 U/dL를 넘고<sup>13, 16</sup> 림프구가 증가되어 있으며<sup>13</sup> 초기에는 호중구를 보일 수 있다<sup>15, 17</sup>. 중피세포는 전체 세포중 1% 미만에서 관찰된다<sup>18, 19</sup>. 방사선학적으로 90.5%에서 일측성을(우측 50.5%, 좌측 40%), 9.5%에서 양측성을 보이며 특징적으로 소량 또는 중등량의 홍막액을 보인다<sup>20</sup>.

홍막액과 홍막조직의 채취가 진단에 필요하며 홍막조직검사로 60~71.4%에서 병리적 진단이 가능하고<sup>3</sup> 홍막액 배양시는 24%에서 양성을 보이며<sup>13</sup> 조직 및 3회의 홍막액 결핵균 배양검사로 90.5%까지 진단율이 올라간다<sup>3, 4</sup>. 병리검사상

육아종이 보이지 않더라도 간혹 항산균 양성을 보일 수 있으므로 반드시 항산성 염색을 하여야 한다<sup>5</sup>. 객담 결핵균 배양검사는 폐결핵 및 결핵성 홍막액이 있는 환자의 20~50%에서 양성이나<sup>13, 20</sup> 홍막액만 있는 경우에는 4%만이 양성이다<sup>17</sup>.

본 연구에서는 홍막액 Z-N 염색 양성 2.7%, 배양 양성 13.5%로 타 연구의 24%보다도<sup>13</sup> 낮은 결과를 보였고 홍막조직 배양은 8.6%로 다른 연구자의 20%보다도<sup>13</sup> 낮았으나 홍막액 및 홍막조직의 결핵균 배양으로 결핵성 녹막액의 진단율이 5.4%가 올라감을 보아 홍막조직 검사시 홍막액 및 홍막조직의 결핵균 도말 및 배양을 기본적으로 실시하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 홍막액 및 홍막조직 결핵균 도말 및 배양 결과가 타 연구에 비하여 낮은 이유는 1) 소량의 홍막액 이용, 2) 조직 배양 및 Z-N 염색시 1개의 작은 홍막 조직의 이용, 3) 홍막액 채취시 항응고제를 사용하지 않음, 4) 배지 등에 기인할 것으로 생각되며 홍막조직의 병리적 진단율이 높은 것은 조직 절편수가 많은 것이 주된 이유일 것이며 병리조직의 항산균 염색 양성은 25.7%이었고 이들 모두 육아종이 관찰되었던 환자이다. 홍막액 및 조직배양의 진단율은 1) 100~500 mL 홍막액의 채취<sup>13</sup>, 2) 수회의 배양 검사<sup>13</sup>, 3) 기니픽(guinea pig)에의 접종<sup>21, 22</sup>, 4) 타바지의 사용(Dubos liquid media 등)<sup>13</sup>, 5) 홍막액 채취시 항응고제의 사용<sup>23</sup> 등의 방법으로 높일 수 있을 것으로 생각된다.

이 외에도 adenosine deaminase<sup>24, 25</sup>, 감마-인터페론<sup>25</sup>, 리소자임<sup>26</sup> 등의 측정이 결핵성 홍막액의 진단에 도움을 준다.

치료는 폐결핵과 동일한 약제로 같은 기간 투여를 한다<sup>27</sup>. 항결핵제 투여 6주 후에는 홍막액이 대부분 흡수되나 일부 환자에서는 3~4개월까지 소요되며<sup>13, 28</sup> 약 50%의 환자에서는 치료시작 6~12개월 후에도 홍막비후가 관찰된다<sup>29</sup>. 인체 면역결핍바이러스에 감염이 되지 않은 환자에서는 치료후 재발이 없다<sup>30</sup>.

요약

본 저자 등은 1998년 3월부터 1999년 8월까지 세브란스병원 호흡기내과에 내원하여 홍막액을 보이는 환자에서 전향적으로 홍막 조직검사 및 홍막액 Z-N 염색 및 결핵균 배양 등을 시행하여 결핵성 홍막액으로 진단된 37명의 환자를 대상으로 홍막액과 홍막조직의 Z-N 염색 및 결핵균 배양검사가 결핵성 홍막액에서 갖는 진단적 의의를 알아보고자 하였다.

대상군의 남녀비는 24 (64.9%) : 13 (35.1%)이었고 연령의

증양치는 32세(21~91)이었다. 병리검사상 33명(94.3%)에서 육아종이 관찰되었고 Z-N 염색 양성은 9명(25.7%)이었다. 흉막액 Z-N 염색 양성 1명(2.7%), 배양 양성 5명(13.5%)이었고 흉막조직배양전 흉막조직의 Z-N 염색은 모두 음성이었으나 3명(8.6%)에서 배양 양성을 보였다. 병리조직학적으로 진단이 되지 않았던 2명은 흉막액 및 흉막조직에서 각각 1예씩 *M. tuberculosis*가 배양이 되었다.

상기의 결과로 보아 흉막액 및 흉막조직의 결핵균 배양은 병리조직검사에 의한 결핵성 흉막액의 진단율을 다소간 (5.4%) 높여줄 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R, Bass JB Jr : Tuberculous pleural effusion : Twenty-year experience. *Chest* 99: 883-886, 1991
- 2) Roper WH, Waring JJ : Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc* 71:616-635, 1955
- 3) Levine H, Metzger W, Lacera D, Kay L : Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch Intern Med* 126:269-271, 1970
- 4) Scharer L, McClement JH : Isolation of tubercle bacilli from needle biopsy specimens of parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 97:466-468, 1968
- 5) Light RW : Pleural diseases. 3rd ed., P154, Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995
- 6) Aktoğu S, Yorgancioglu A, Çirak K, Köse T, Dereli SM : Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis : A report of 5,480 cases. *Eur Respir J* 9: 2031-2035, 1996
- 7) Mlika Cabanne M, Brauner M, Mugusi F, Grenier P, Daley C, Mbaga I, Larouzé B, Murray JF : Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 152:794-799, 1995
- 8) Stead W, Eichenholz A, Stauss H-K : Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am Rev Tuberc* 71:473-502, 1955
- 9) Stevenson F : The natural history of pleural effusion and orthopaedic tuberculosis. *J Bone Joint Surg Br* 37: 80-91, 1955
- 10) Cazzadori A, Di Perri G, Marocco S, Carlotto A, Adami T, Concia E : Tuberculous pleurisy after percutaneous needle biopsy of a pulmonary nodule. *Respir Med* 88:477-478, 1994
- 11) Leckie WJ, Tothill P : Albumin turnover in pleural effusions. *Clin Sci* 29:339-352, 1965
- 12) Wang NS : The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 111:12-20, 1975
- 13) Berger HW, Mejia E : Tuberculous pleurisy. *Chest* 63: 88-92, 1973
- 14) Chan CH, Arnold M, Chan CY, Mak TWL, Hoheisel GB : Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. *Respiration* 58:171-175, 1991
- 15) Levine H, Szanto PB, Cugell DW : Tuberculous pleurisy as an acute illness. *Arch Intern Med* 122:329-332, 1968
- 16) Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball Jr WC : Pleural effusions : The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 77:507-513, 1972
- 17) Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT : Tuberculous pleural effusions. *Chest* 91:106-109, 1987
- 18) Spriggs A, Boddington M : Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax* 15:169-171, 1960
- 19) Hurwitz S, Leiman G, Shapiro C : Mesothelial cells in pleural fluid : Tb or not TB? *S Afr Med J* 57:937-939, 1980
- 20) Escudero Bueno C, Garcia Clemente M, Cuesta Castro B, Molinos Martin L, Rodriguez Ramos S, Gonzalez Panizo A, Martinez Glez-Rio J : Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle : Study of 414 patients. *Arch Intern Med* 150:1190-1194, 1990
- 21) Sibley JC : A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. *Am Rev Tuberc* 62:314-323, 1950
- 22) Barber LM, Mazzadi L, Deakins DD, Reese CN, Rogers WL : Glucose level in pleural fluid as a diagnostic aid. *Dis Chest* 31:680-687, 1957
- 23) De Kantor IN, Kim SJ, Frieden T, Laszlo A, Luelmo F, Norval P-Y, Rieder H, Valenzuela P, Weyer K : Laboratory services in tuberculosis control culture part III. *World Health Organization*. 1998, p25-27
- 24) 이장훈, 장상호, 이홍렬, 광승민, 장중현, 김병일, 천선희, 김세규, 장준, 김성규, 이원영 : 흉막삼출 원인질환의 감별진단에 있어서 흉막액 Adenosine Deaminase 활성도 및 Carcinoembryonic Antigen 병행 측정의 임상적 의의. *결핵 및 호흡기질환* 40:35-42, 1993
- 25) 김현택, 김효석, 박준영, 안영수, 이상무, 어수택, 김용훈, 박춘식 : 결핵성 흉막염에서 Interferon-gamma, Adenosine Deaminase와 Carcinoembryonic Antigen의 진단적 가치. *대한내과학회지* 46:212-220, 1994
- 26) Vereá Hernando HR, Mass Jimenez JF, Dominguez

- Juncal L, Perez Garcia Buena J, Martin Ega MT, Fontan Bueso J: *Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid*. *Chest* 91: 342-345, 1987
- 27) Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, Snider DE Jr, Thornton G: *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children*. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1359-1374, 1994
- 28) Sahn SA: *State of the art: The pleura*. *Am Rev Respir Dis* 138:184-234, 1988
- 29) Barbas CS, Cukier A, de Varvalho CR, Barbas Filho JV, Light RW: *The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis*. *Chest* 100:1264-1267, 1991
- 30) Dutt AK, Moers D, Stead WW: *Tuberculous pleural effusion: 6-month therapy with isoniazid and rifampin*. *Am Rev Respir Dis* 145:1429-1432, 1992