

## 폐결핵의 치료경과 판정에서 Kaolin 응집검사의 의의

서울대학교 의과대학 내과학교실, 결핵연구소

조상헌 · 이계영 · 김영환 · 한성구  
심영수 · 김건열 · 한용철 · 손지웅

=Abstract=

### Antimycobacterial Antibody to Phosphatide Antigen in Patients with Pulmonary Tuberculosis during Chemotherapy

Sang Heon Cho, M.D., Kye Young Lee, M.D., Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D.  
Young Soo Shim, M.D., Keon Youl Kim, M.D., Yong Chol Han, M.D., Jee Oong Son, M.D.

*Department of Internal Medicine, Tuberculosis Research Institute,  
College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

It is still in difficulty to assess precisely the response to chemotherapy and determine activity of tuberculosis especially in patients with longstanding tuberculosis with destroyed lung and extrapulmonary tuberculosis by chest X-ray examination and sputum examination. Many investigators tried to develop useful serologic test for this purpose.

There are protein antigen, polysaccharide antigen and phosphatide antigen in tubercle bacilli, and the antibodies to each antigen are present independently in sera of patients with pulmonary tuberculosis. Among them, the antibody to phosphatide antigen is known to be most specific.

The authors measured the antiphosphatide antibody titer monthly by kaolin agglutination test in the sera of 13 active tuberculosis patients during chemotherapy, and the following results were obtained.

- 1) 8 of 12 pulmonary tuberculosis patients showed four fold decrease of antibody titer with chemotherapy and it took  $5.0 \pm 2.4$  months in average.
- 2) Comparing with prechemotherapy antibody titer, significant decrease of antibody titer showed after 4 month with chemotherapy ( $p < 0.05$ ). And a patient who did not improve with chemotherapy showed no change of antibody titer.
- 3) The specificity and sensitivity of kaolin agglutination test were 0.90 and 0.89 respectively but the antibody titer showed no difference according to the extent of disease.

### 서 론

결핵을 효과적으로 치료하는데 있어서 조기진단과 치료에 따른 반응정도를 정확히 파악하는 것이 무엇보다 중요하다. 그러나 현재까지는 세균학적 검사, 흉부방사선 검사 및 임상적인 판단으로써 치료 반응정도를 파악하는데 머물고 있는 형편이며 세균학적 검사 또한 도말검사로는 60% 양성율에 불과하고 배양시는 6~8주의 장기간을 요하는 어려움이 있다<sup>1)</sup>. 또한 장결핵 골반결핵등 폐

외결핵에서는 항결핵제 투여에 따른 치유경과를 객관적으로 추적할 수 있는 지표가 없어 투약종료시기 결정등에 임상에서 어려움을 겪고 있다. 따라서 치료경과를 혈청학적 검사로 신속하게 객관적으로 측정할 수 있다면 특히 장기간 지속되는 결핵의 치료반응 판단 및 활동성 판정에 유용할 것으로 생각된다.

결핵균의 세포막에는 단백질 항원, 다당체 항원 및 인지질 항원이 존재하고 이에 대한 항체가 결핵환자의 혈청내에 존재하며, 이중 인지질항체가 다른 항체들보다 활동성 결핵의 판단에 좋은 지표가 되며 진단에 도움이 된

다고 알려져 왔으며<sup>2,3,4)</sup>, 이를 측정된 Kaolin 응집검사의 진단적 유용성에 관한 여러 보고들이 있었다<sup>2,5,6,7)</sup>. 또한 치료에 따른 항체가 변화에 대한 연구들도 진행되었으나 서로 상충된 결과를 보고하였다<sup>8,9)</sup>.

이에 저자들은 폐결핵 환자에서 항결핵제 투여개시 후 kaolin 응집검사를 통해 매월 혈청항체가 측정하여 치료경과에 따른 혈청항체의 변화를 추적 관찰하여 보고하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1986년 3월부터 1987년 5월까지 서울대학교 병원 내과에 입원하였던 환자 및 외래환자중 객담도말 검사 등으로 활동성 폐결핵으로 진단되어 INH, RFP, PZA, S-M 등의 복합 약제로 항결핵 약물요법을 받은 환자 13명을 대상으로 매월 혈청 항체를 측정하였으며 상기한 13명을 포함한 활동성 폐결핵 환자 19명, 비활동성 폐결핵 환자 10명, 비결핵성 폐질환 환자 12명 및 건강인 10명을 대상으로 진단율을 추시하였다.

활동성 폐결핵 환자는 1969년도 National Tuberculosis & Respiratory Disease Association의 분류법에 따라 경증 결핵 5명, 중등증 결핵 9명 및 중증결핵 5명으로 분류하였다.

활동성 폐결핵 환자 19명의 남녀비는 1.71 : 1, 평균 연령은 42.0±16.7세 였으며 대조군 32명의 남녀비는 1.29 : 1, 평균연령은 42.3±16.3세 였다.

### 2. 방 법

#### 1) 재료 채취 및 혈청 준비

대상 환자에서 치료전, 치료시작 후 매 1개월마다 9~12개월에 걸쳐서 상완정맥혈을 채취하여, 이를 실온에서 응고시켜 4°C 냉장고에 보관 후 실온에서 2000 rpm으로 30분간 원심분리시킨 후 분리된 혈청을 -20°C 냉동고에 보관하였다가 실험하기 직전에 상온에서 용해시켜 사용하였다.

#### 2) 검사 시약

일본 제일 약품에서 제조한 Kaolin 응집검사 시약을 이용하여 검사하였다. 탈 이온수 1000 cc에 Trishydroxymethyl aminomethane 121 mg과 maleic acid 116 mg 및 EDTA(Disodium ethylenediamine tetraace-

tole 56.3 mg)를 혼합하여 만든 TME 완충용액 10 cc를 생리식염수 90 cc와 혼합하여 TME 식염수를 만들었고, 항원으로는 H37 Rv 인형 결핵균에서 methanol 용액으로 추출한 인지질 항원을 이용하였으며 흡착제로는 1ml 당 kaolin 1mg이 함유된 kaolin 표준 부유액을 이용하였다. 상기한 세가지 용액은 사용직전 40°C 미온탕에서 10분간 가온한 후 TME 식염수 9.5 cc에 인지질 항원 0.5 cc를 넣어 감작용 항원액을 만들었다. 감작용 항원액을 저으면서 표준 kaolin 부유액을 강하게 혼든 다음 5 cc를 가해 2분간 계속 저어서 섞은 후 37°C 미온탕에 넣어 30분간 방치하여 감작 kaolin 부유액(Phosphatide Ag-sensitized kaolin suspension)을 만들어 즉시 사용하였다.

#### 3) 검사 및 판독

TME 식염수로 단계적으로 희석한 피검혈청과 대조용으로 TME 식염수만 넣은 시험관에 각각 감작 kaolin 부유액 0.1 cc씩을 가해 15분마다 잘 흔들어서 섞으면서 37°C에서 30분간 반응시킨 후 상온에서 60분간 방치한 후 2000 rpm으로 5분간 원심하여, 형광등의 투과 광선하에서 검은 바탕에 비추어 보아 가볍게 흔들면서 흩어지지 않는 응집을 보이는 최대 희석농도를 항체가로 측정하였다.

#### 4) 통계처리

Wilcoxon sign test로 통계처리 하였다.

## 결 과

### 1. 인지질 항원에 대한 항체가 측정

결핵의 병력 및 소견이 없는 건강인 10명에서 모두 1 : 8이하의 항체가를 보였고 평균항체가는 3.2±1.9였고, 비활동성 폐결핵 환자 10명의 평균 항체가는 32.8±18.6 이었고 이중 2명이 1 : 64의 항체가를 보였다. 폐렴 환자 6명의 평균항체가는 22.0±22.8로 1 : 64가 1명 이었고 폐암 환자 6명의 평균 항체가는 14.0±10.0이고 1 : 64 이상의 항체가는 보이지 않았다(Table 1).

1 : 64를 기준시 kaolin 응집검사의 민감도는 0.89, 특이도는 0.90이었다.

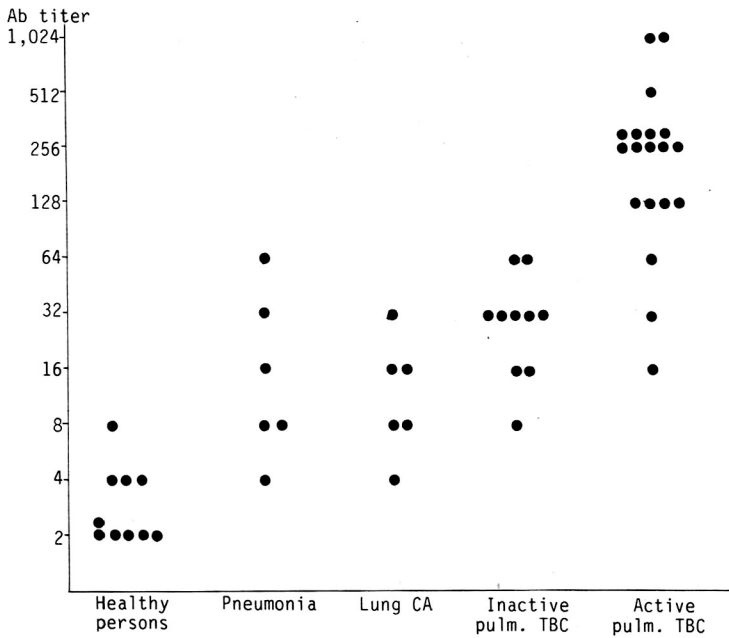
한편 활동성 폐결핵 환자에서 경증폐결핵환자의 평균 항체가는 139.6±113.7이었고 중등증 폐결핵 환자에서는 593.8±728.2, 중증 폐결핵 환자에서는 192.0±90.5를 나타내었다(Table 2, Fig. 1).

**Table 1. Antibody Titers in the Control Group**

Ab titer	Healthy persons (N=10)	Inactive pulm. tuberculosis (N=10)	Pneumonia (N=6)	Lung Ca. (N=6)
0 - 1: 8	10	1	3	3
1:16 - 1:32	0	7	2	3
1:64	0	2	1	0
Mean Ab titer	3.2 ± 1.9	32.8 ±18.6	22.0 ±22.8	14.0 ±10.0

**Table 2. Antibody Titers in Active Pulm. Tbc Patients (N=19)**

Extent of dis. Ab titer	F.A.	M.A.	Min
0 - 1: 8	0	0	0
1: 8 - 1: 32	0	1	1
1: 64 - 1: 256	4	6	4
1: 512	1	2	0
Mean antibody titer	192 ± 90.5	593.8 ±728.2	139.6 ±113.7



**Fig. 1. Distribution of antibody titer in active pulmonary tbc patient and the control group.**

**2. 항결핵제 투여에 따른 항체가 변동에 관한 측정**

매월 혈청 항체가를 측정한 13명의 활동성 폐결핵 환자중에서 12명이 객담의 항산균 음전 및 흉부 방사선 검사상 완치를 보였다. 이중 66.7%에 해당하는 8명에서 혈청항체가가 1/4이하로 감소하였으며, 33.3%에 해당하는 4명에서는 항체가의 변화가 없거나 1/2로 감소한 정도였다. 혈청항체가의 감소를 보인 8명의 환자에서 혈청가가 1/4 이하로 감소하는데 평균 5.0±2.4개월이 소

되었으며, 항결핵요법 후 4개월부터 유의한 감소를 나타냈다(Table 3, Fig. 2).

한편 치유되지 않은 1명에서는 항체역가의 감소는 없었다.

**고 안**

Robert Koch가 1882년 결핵균을 분리해 낸 후 결핵균에 대한 미생물학적 연구 및 면역학적 연구가 진행되어 Robert Koch에 의해 주로 세포매개성 면역에 관한

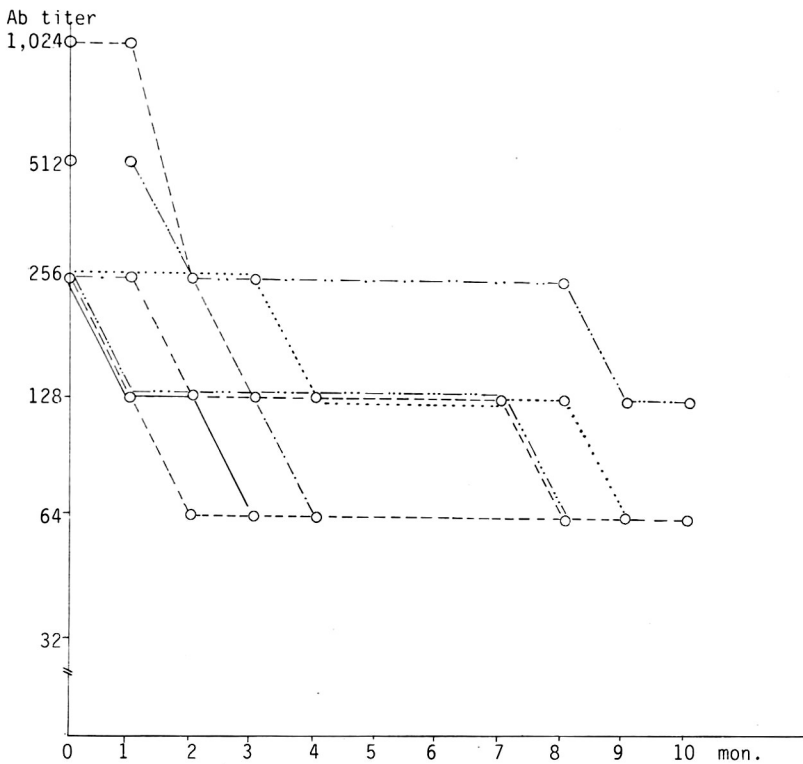
**Table 3.** Duration for 4-Fold Decrease of Ab Titer with Anti-Tuberculosis Medication (N=8)

Month	Number	P-value
1	0	NS
2	2	NS
3	2	NS
4	1	< 0.05
5	0	< 0.05
6	0	< 0.05
7	0	< 0.05
8	1	< 0.05
9	2	< 0.01
10	0	< 0.01
11	0	< 0.01
12	0	< 0.01
<b>Total</b>	<b>8</b>	

Mean = 5.0 ± 2.4 month

기초연구들이 이루어졌으며, Behring과 Kitasato에 의해 체액성 면역에 대한 연구가 시작되었고<sup>10)</sup>, 세포매개성 면역 반응의 정도와 체액성 면역반응의 정도는 서로 역관계가 있음이 밝혀졌으며 항결핵 요법으로 정상화된다고 하였다<sup>11)</sup>.

그리고 Diena<sup>12)</sup>는 결핵을 진단하는데 이상적인 혈청 검사의 요건으로 1) 결핵균의 단순한 감염이나 BCG 접종에 의한 항체 생산과 구별되어야 하며, 2) 비전형성 항산균 감염과 구별할 수 있어야 하며, 3) 항결핵 요법에 따른 경과판단을 할 수 있어야 하고, 4) 폐외결핵 진단에 유용해야 한다고 하였다. 위의 조건들을 충족시키는 혈청학적 검사의 개발을 위해 결핵균의 항원체계와 여러 검사방법에 대한 연구들이 진행되어 왔다. 결핵균에는 여러 단백질, 다당류, 인지질 등을 함유한 복잡한 항원 체계를 이루고 있음이 알려졌고 이 중 일부 항원은 여러 결핵균종에 공유되고 있으며, 일부는 다른 세균들과도 공



**Fig. 2.** Time course for the change of Ab titer in patients showing 4-fold decrease of Ab titer with anti-tuberculosis medication (N=8).

\* The point of 4-fold decrease of Ab titer.

유되고 있음이 밝혀졌다<sup>13)</sup>. 1949년 Seibert<sup>14)</sup>는 결핵균에서 polysaccharide I, II 등 두가지 다당류 항원과 protein A, B, C 등 세가지 단백질 항원을 추출해 냈으며, Janicki 등<sup>15)</sup>은 전기 영동법을 이용하여 결핵균으로부터 11개의 주항원들을 분리해 냈으며 5번 항원 (Antigen 5)은 인형 결핵균에만 존재한다고 주장했다. 한편 acetone으로 세척한 결핵균의 methanol 추출물에서 인지질항원이 분리되었으며, 이는 phosphatidyl inositol과 polyglycophosphatide acid로 이루어져 있음이 밝혀졌고<sup>10)</sup>, Riggiardo와 Middlebrook에 의해 인지질 A (glycolipid without phosphorus), B (phosphatidyl inositol dimannoside), C (a mixture of phosphatidyl inositol pentamannoside)로 구분되었으며 적혈구 응집 반응 및 효소면역반응등의 인지질 항원으로 이용되어 왔다.

결핵균의 항원들이 분리됨에 따라서 결핵의 혈청학적 진단을 위한 노력들이 경주되었으나 전술한 Diena의 조건들을 모두 충족시키는 검사법은 현재까지 확립되지 못한 상태이다. Stinson 등<sup>16)</sup>등에 의해 보체결합 검사법이 개발되었으나 대조군에서 높은 양성율을 보였으며 폐외 결핵을 제대로 진단 못하는 단점이 지적되었고, 또 1975년 Nicholls<sup>17)</sup>에 의해 응집반응검사가 시도되어 높은 진단율 및 특이도를 보이는 것으로 보고되었으나 이후 시도된 추시에서는 그렇지 못함이 밝혀졌다<sup>18)</sup>. 그후 여러 연구자들이 침강시험법<sup>19)</sup>, 한천 침강 확산법<sup>20)</sup>, 형광항체 시험법<sup>21)</sup>, 방사면역측정법<sup>22)</sup> 및 효소면역법<sup>23,24,25)</sup> 등 여러 방법이 개발되어 유용성을 검토하였으나 서로 상충된 결과들을 보고하였다.

1948년 Middlebrook과 Dubos<sup>26)</sup>에 의해 수용성 결핵균 항원에 감작한 양의 적혈구와 결핵환자의 혈청과 반응시켜 항체가를 측정하는 적혈구 응집검사법이 개발되었으나 이후 Parlett<sup>27)</sup>가 31개의 연구결과를 검토한 결과 연구자에 따라서 큰 차이를 보임이 밝혀졌다. 따라서 여러 변형된 적혈구 응집검사법이 연구되어 적혈구를 미리 tannic acid와 효소들과 결합시키거나, Loombs 검사법을 응용하여 비특이적으로 응집되는 항체를 측정하여 특이도를 높이거나 좀더 순수분리된 항원을 이용하기도 하였다<sup>1)</sup>.

1961년 Takahashi<sup>28,30)</sup>는 결핵균에서 추출한 단백질, 다당류 및 인지질항원에 대한 항체를 적혈구 응집 검사법으로 측정하여 각각에 대한 항체가 서로 독립적으로 존

재함을 밝혀냈으며, 오직 인지질 항원에 대한 항체만이 결핵의 활동성 및 진행정도를 잘 반영한다고 하였으며<sup>2)</sup> 검사도중 보체를 비활성화시키기 위해 혈청을 가열할 때 항인지질 항체가 감소한다고 주장하였다<sup>30)</sup>. 이런 문제점은 흡착제인 kaolin을 항원에 흡착시킴으로써 보체에 의한 파괴를 막을 수 있었다<sup>1,2)</sup>. 또한 본 실험에 사용된 TME 완충용액에 함유된 EDTA도 화학적인 방법을 통하여 보체의 간접적인 비활성화에 관여한다고 하였다<sup>2)</sup>. Kaolin 응집검사는 활동성 폐결핵 환자에서 95.4%의 높은 진단율을 보였으며, 질병의 진행정도에 따라 유의한 항체가의 차이를 보였다고 보고하였으며 일부 건강인 및 다른 질환에서도 양성을 나타냈으나 대개 낮은 항체가를 보였다고 발표하였다<sup>31)</sup>.

그러나 Kaplan<sup>5)</sup>에 의하면 질병의 진행정도에 따른 차이는 없다고 상반된 보고를 하였으며 연구자에 따른 약간의 결과의 차이는 있었으나 전체적으로 활동성 폐결핵을 진단하는데 유용한 결과를 나타냈다. 또 kaolin 응집검사의 인지질 항원은 결핵균의 균종에 상관없이 동일하며, TME 완충용액이나 kaolin 부유액도 합성후 최소한 1년간은 사용할 수 있고 검사하기에 간단한 장점이 있다.

본 실험 결과 1 : 32를 기준으로 하였을 때 kaolin 응집검사의 민감도는 0.94였고 특이도는 0.71이었으며, 1 : 64를 기준으로 하였을 때 민감도는 0.89, 특이도는 0.90으로 현재까지의 보고와 비슷한 결과를 보였으나, 결핵의 진행정도에 따른 차이는 없어 Kaplan의 보고와 일치하는 소견을 나타냈다. 그러나 본 연구의 대상 환자가 많지 않아 결핵의 진행정도에 따른 상관성은 좀더 연구되어야 할 것으로 생각 된다.

한편 결핵치료에 따른 반응여부와 항체가의 변화에 대한 연구들도 진행되어 서로 상반되는 보고들이 있어 왔다. Favez<sup>32,33)</sup>는 결핵치료중 PPD 항원에 대한 passive cohemagglutination 법을 이용하여 매달 혈청항체가를 측정하는 결과 74%에서 2개월이내, 88%에서 3개월이내에 항체가가 감소하는 것을 관찰하였고, 결핵 치료중 결핵균의 감소에 따라 줄어 항체가가 감소한다고 설명하였다. 또 Khomenko<sup>34)</sup>는 specific passive hemagglutination 반응을 이용하여 결핵치료 시작후 6개월 이후 항체가가 감소하는 것을 관찰하였다. 또 1986년 윤 등<sup>9)</sup>은 TE 항원 (sonificated tubercle bacilli extract)을 이용한 효소 면역측정법으로 혈청 항체가를 측정하여 결핵치

료 초기에는 임상증상 및 흉부방사선 소견의 호전에도 불구하고 항체가의 변화는 없었으며 치료후 3~4개월 이후부터 유의하게 항체가가 감소하였는데 이는 치료 초기에는 결핵균수가 급격히 감소하나 균이 파괴되면서 많은 항원이 노출되어 항체가에는 유의한 변화를 보이지 않고 치료 중반 이후에는 결핵균의 수가 매우 줄어 항체가의 감소가 온다고 설명하였다. 그러나 Touissant<sup>35)</sup>는 면역형광항체 검사법을 이용하여 치료에 따라 항체가가 증가한다고 보고하였고, Jarcicki 등<sup>36)</sup>도 polysaccharide I 항원을 이용한 one dimensional electrophoresis를 시행하여 치료후 3개월째에 항체가가 최대에 이른다고 보고하였고 Kaplan 등<sup>37)</sup>은 microimmunodiffusion을 이용하여 신환에서는 항체의 양성 반응율이 46%에서 60%로, 재발환자에서는 66%에서 75%로 증가하고 항체가도 증가하는 것을 관찰하였다. 이는 결핵균의 지방질막이 세포벽의 당단백질의 노출을 막아 체액성 면역반응이 억제되었다가 항결핵요법으로 세포가 파괴되면서 당단백질 항원의 노출이 많아져 항체 형성이 증가하며, 또한 결핵 환자에서 보이는 T-임파구의 결핍도 치료후 4~6주에 정상화되는 점으로 보아 억제 T-임파구도 관여할 것으로 생각된다.

본 실험의 연구 결과 항결핵제 투여후 4개월 부터 혈청항체가의 유의한 감소를 보여 ( $p < 0.05$ ), 1986년 윤등<sup>9)</sup>과 동일한 결과를 얻었으며, 이로부터 항결핵제 투여 3개월까지는 혈청항체가의 추적관찰이 큰 의미가 없음을 알 수 있고 그 이후 추적관찰함으로써 실제 임상에서 결핵의 활동성 잔존 여부의 판단이 어려운 결핵환자에서 약물투여의 기간 결정 및 재치료의 필요성 결정에도 도움이 되며 폐외결핵의 경과 판정에도 도움이 되리라 생각된다.

## 결 론

활동성 폐결핵환자, 건강인, 결핵의 폐질환 환자 및 결핵치료 중인 폐결핵 환자에서 매달 결핵균의 인지질 항원에 대한 항체를 kaolin 응집검사로 측정함으로써 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 항결핵제 투여로 치유된 12명의 결핵환자중 8명(66.7%)에서 항체가가 1/4 이하로 감소되었으며 감소하는데 걸린 평균기간은  $5.0 \pm 2.4$ 개월이었다.

2) 치료전 항체가와 비교하여 항결핵제 투여 4개월 후

부터 유의한 감소를 보였다( $p < 0.05$ ).

3) 치유되지 않은 1명에서는 항체가의 감소가 없었다.

4) 1:64를 기준으로 하였을 때 kaolin 응집검사의 민감도는 0.89였고 특이도는 0.90이었으며, 결핵의 진행 정도에 따른 항체가의 차이는 보이지 않았다.

이상에서 kaolin 응집검사의 진단적 유용성을 확인하였으며, 항결핵제 투여 4개월 이후부터 항체가를 측정함으로써 치료에 대한 반응 정도 및 치료기간 결정에 도움이 되리라 판단된다.

## REFERENCES

- 1) Glassroth JG, Rodins AG, Sniders DE: Tuberculosis in the 1980s. *New Engl J Med* 302:1451, 1980
- 2) Takahashi Y: Specific serum agglutination of kaolin particles sensitized with talorcle phosphatide and its clinical evaluation as a serodiagnostic test for tuberculosis. *Am Rew Resp Dis* 85:708-719, 1962
- 3) Reggiards Z, Vazquez E, Schnaper L: ELISA tests for antibodies against mycobacterial glycolipids. *J Immunol Methods* 34:55-60, 1960
- 4) Takahashi Y, Mochizuki K, Nagayama Y: The behaviour of three different kinds of antibodies in tuberculosis, antiprotein, antipolysaccharide and antiphosphatide. *J Exp Med* 114:569-579, 1961
- 5) MRM Pinto, SN Arescularante, CG Uragoda, P Dasan: An investigation of Takahashi's phosphatide kaolin agglutination test in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 108:1430-1433, 1973
- 6) Zykov MP, Geser A, Egsmose T, Godosannyi BA, Donets I, Ang'awa JAW, Patel RI, Blϕocher C, Poti SJ: A serological test in tuberculosis; a blind trial of the kaolin-agglutination test for detection of tuberculosis antibodies. (Abst) *Bull World Health Org* 35:4; 581-592, 1966
- 7) Zykov MP, Godovannyi BA, Donets I: Kaolin agglutination test in diagnosis of tuberculosis in Kenya. (Abst) *Tubercle* 47:(3); 273-282, 1966
- 8) Kaplan MH, Chase MW: Antibodies to mycobacteria in human tuberculosis I. Development of antibodies before and after antimicrobial therapy. *J Inf Dis* 142:825-834, 1980
- 9) 윤광선, 이춘택, 심영수, 한용철: 폐결핵 치료에 따른 항결핵항체가의 변화에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 33:79-87, 1986
- 10) JM Grange: The humoral immune response in

- tuberculosis; its nature, biological role and diagnostic usefulness. *Adv Tuberc Res* 21:1-78, 1984
- 11) Rajni B, AN Malavya, S Narayanan, P Rajgopalan, R Kumar, OP Bharadwaj: Spectrum of immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 115:207-213, 1977
  - 12) Diena BB, Wallace R, Curriere J, Greenberg J: Observations on the antibody response to mycobacterium tuberculosis in laboratory animals. *Am Rev Resp Dis* 104:757-759, 1971
  - 13) Lind A: Mycobacterial antigens. *Ann Microbiol* 129 A: 99-107, 1978
  - 14) Seibert FB: The chemical composition of the active principle of tuberculin. XII precipitin tests and differentiation of various tuberculin and timothy-bacillus proteins. *Am Rev Tuberc* 21:370-382, 1930
  - 15) Janicki BW, Chupuras SD, Daniel TM, Kubica GP, Wright GL, Yee CS: A reference system for antigens of mycobacterium tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 104:602-604, 1971
  - 16) Stimson AM: Complement fixation in tuberculosis. *Hyg Lab Bull* 101:7-28, 1915
  - 17) Nicholls AC: A serodiagnostic test for tuberculosis. *J Clin Path* 28:850-853, 1975
  - 18) Gerstl B, Davis WE, Kirsh D, Hollander AG, Barbieri M, Weinstein SB: Detection of apparently absent circulating antibodies in tuberculous sera. *Am Rev Tuberc* 72:345-355, 1955
  - 19) Diena BB: Problems in the serodiagnosis of tuberculosis. *Ann Intern Med* 75:132, 1971
  - 20) Parlett RC, Yomans GP, Rehr C, Lester W: The detection of antibodies in the serum of tuberculous patients by an agar double diffusion precipitation technique. *Am Rev Tuberc* 77:462, 1958
  - 21) Toussaint AJ, Fife EH, Parlett RC, Affronti LF, Wright GL, Reich M, Morse WC: A soluble antigen fluorescent antibody test for serodiagnosis of mycobacterium tuberculosis infection. *Am J Clin Path* 52:708, 1969
  - 22) Daniel TM, Oxtoby MJ, Pinto E, Moreno E: The immune spectrum in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 123:556, 1981
  - 23) Nassau E, Parson ER, Johnson GD: The detection of antibodies to mycobacterium tuberculosis by microplate ELISA. *Tubercle* 57:67, 1976
  - 24) Grange JM, Gibson J, Nassase E: ELISA; A study of antibodies to Mycobacterium tuberculosis in the IgG, IgA and IgM classes in tuberculosis, sarcoidosis and Chron's disease. *Tubercle* 61:145, 1980
  - 25) 심영수, 김종숙 : 효소면역 분석법을 이용한 결핵진단의 유용성에 관한 연구. *중앙의대 학술지* 9:187, 1984
  - 26) Middlebrook G, Dubos TJ: Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli. *J Exp Med* 88:521-528, 1948
  - 27) Parlett RC, Youmans GP: An evaluation of the specificity and sensitivity of a gel double-diffusion test for tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 80:153-166, 1959