

결핵성 및 비결핵성 흉막삼출액에서 TNF- α 농도의 진단적 의의

전남대학교 의과대학 내과학교실

나현주, 박석채, 강광원, 박형관, 김영철, 최인선, 박경옥

= Abstract =

Diagnostic Significance of TNF- α in Tuberculous and Non-Tuberculous Pleural Effusion

Hyun Joo Na, M.D., Seog Chea Park, M.D. Kwang Won Kang, M.D.,
Hyeong Kwan Park, M.D., Young Chul Kim, M.D.,
In Seon Choi, M.D., and Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chonnam National University, Kwangju, Korea

Objectives : The differentiation of tuberculous effusion from the other causes of exudative pleural effusion remained difficult even with aids of biochemical analyses and pleural biopsy. As the pathophysiology of tuberculous pleural effusion is an enhanced cell mediated immunity, Adenosine deaminase(ADA) and various cytokines including Inteferon- γ , tumor necrosis factor alpha(TNF- α) are considered as useful diagnostic tools in differentiating exudative pleural effusion. The author would like to demonstrate the diagnostic usefulness of TNF- α in the differentiation of exudative pleural effusion, and compared the discriminating ability of TNF- α with ADA.

Methods : Pleural fluids obtained from 80 patients (tuberculous : 39, malignant : 31, parapneumonic : 10) with exudate pleural effusions were processed for cell counts and biochemical analysis including ADA and TNF- α .

Results : Tuberculous pleural fluid showed higher levels of ADA and TNF- α , 48.7 ± 32.7 U/L and 184.1 ± 214.2 pg/mL than that of non-tuberculous effusion 26.0 ± 41.3 U/L and 44.1 ± 114.2 pg/mL, respectively (ADA, TNF- α : $p < 0.05$, $p < 0.01$). Receiver operating characteristics(ROC) curves were generated for ADA and TNF- α , and the best cut-off value for adenosine deaminase and TNF- α were considered as 30U/L and 15pg/ml, respectively. Comparing the area under the ROC curves, there was no significant difference between ADA and TNF- α .

Conclusion : For the differential diagnosis of tuberculous pleural effusion from the other causes of exudative

pleural effusions, TNF- α as well as ADA was considered as useful diagnostic method. However adding TNF- α to ADA has no further diagnostic benefit than ADA alone.

Key words : Adenosine deaminase(ADA), Tumor necrosis factor(TNF), Tuberculosis

서 론

비교적 흔히 볼 수 있는 질환인 삼출성 흉막염은 그 원인진단을 위하여 생화학적 검사, 미생물검사, 그리고 병리조직검사를 병합하여 시행하여도 약 10%의 환자에서는 확진이 어려운 경우가 많다^{1,2)}. 우리나라에서는 특히 결핵성 흉막염이 흔한 원인으로 알려져 있으나 진단에 있어서는 흉수내 결핵균의 양이 매우 적어서 도말염색이나 배양으로 균의 증명이 어렵고, 흉막 생검으로도 약 40~60%에서만 양성으로 나타나 진단이 어려운 경우가 많은 실정이다^{1,2)}. 그러나 결핵성 흉막염의 병태생리는 T 림프구와 대식세포가 관여하는 세포성 면역반응이 주된 것으로 알려져 있어서, 세포성 면역에 관련된 여러가지 cytokine들을 이용하여 결핵성 흉막염과 비결핵성 원인의 흉막염을 감별 진단하려는 연구들이 시도되고 있다^{3,4)}.

결핵성 흉막염의 감별 진단 목적으로 널리 이용되고 있는 검사는 adenosine deaminase와 INF- γ 를 들 수 있는데^{5,6)}, 저자는 세포성 면역에 또다른 중요한 매개체로 알려진 TNF- α 의 진단적 의의를 조사하고, 현재 임상에서 유용한 지표로 사용되고 있는 adenosine deaminase와의 감별력을 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1993년부터 1995년까지 전남대학교병원 호흡기내과에 삼출성 흉막염으로 내원한 환자들 중에서 흉막의 병리조직학적 검사 및 흉수의 미생물학적 검사로 그 원인이 확인되었던 80예를 대상으로 하였다. 남자는 55명 여자는 25명이었으며 결핵성 흉막염은 39예, 악성 흉막염은 31예, 그리고 부폐렴 흉막염은 10예이었다. 결핵성 흉막염의 진단은 흉막생검에서 전락성 육아종이나 만성 육아종성 염증을 보이거나, 흉수의 항산성균 염색 및 배양으로 결핵균이 검출된 경우들로 하였고, 악성 흉막 삼출액의 진단은 흉막 생검 또는 흉수 세포진검사에서 종양세포를 증명한 경우들로 하였다. 대상환자들의 평균 연령은 결핵환자가 54 ± 16.2 세, 폐암 환자가 58 ± 12.5 세, 폐렴 환자가 61 ± 19.6 세였고 이들의 신체적 특성은 표 1과 같다.

흉막 삼출액 환자를 대상으로 흉막생검을 통한 병리조직검사와 동시에 흉막천자를 시행하여 약 50cc의 흉수를 채취하여 백혈구 수 및 백분율을 측정하였고, 생화학검사, 도말과 배양 등 미생물학적 검사, 세포진검사를 시행하였다.

Table 1. Demographic characteristics of subjects according to the etiologic classification

	TB ⁺	Cancer	Pneumonia
No. of cases(N)	39	31	10
Age(yr)	54.6 ± 16.2	58.6 ± 12.5	61.6 ± 19.6
Sex(M/F)	27/12	22/9	6/4

TB⁺ : tuberculosis

Table 2. Comparisons of biochemical studies according to the etiologic classification

	TB (n = 39)	Cancer (n = 31)	Pneumonia (n = 10)
WBC(/mm ³)	3536 ± 3301	4072 ± 8261	2656 ± 5398
Neut(%)	48.2 ± 30.9	56.1 ± 27.9	72.2 ± 25.4*
Lymph(%)	51.2 ± 30.2	43.9 ± 27.8	27.8 ± 25.4*
Glucose(mg/dL)	101.1 ± 56	114 ± 59.9	142.1 ± 67.7
Protein(g/dL)	4.6 ± 1.3	4.0 ± 0.9	2.1 ± 1.2**
Amylase(unit)	47.7 ± 20.3*	51.6 ± 24.4	28.2 ± 15.1*
LDH(unit)	964.9 ± 810	1197 ± 1569	1480.1 ± 2417.5
TG(mg/dL)	36.8 ± 30.7	26.8 ± 12.1	26.5 ± 20.5
Chol(mg/dL)	98.3 ± 62.4	86.8 ± 37.5	40.5 ± 28.1**
pH	7.4 ± 0.4	7.4 ± 0.1	7.1 ± 0.6
ADA(U/L)	48.7 ± 32.7	13.9 ± 13.0	56.2 ± 68.1**
TNF(pg/mL)	184.1 ± 214.2	41.4 ± 124.0**	53.0 ± 75.9**

Neut : neutrophil

TG : triglyceride

TNF : tumor necrosis factor

* : p < 0.05

Lymph : lymphocyte

Chol : cholesterol

TB : tuberculosis

** : p < 0.01

LDH : lactic dehydrogenase

ADA : adenosine deaminase

Adenosine deaminase(ADA)는 Gusti의 colorimetric method⁷⁾를 이용하여 adenosine이 ADA의 촉매작용으로 분해될 때 발생하는 ammonia의 양을 측정함으로써 간접적으로 활성도를 측정하는 kit (Toyobo Co., Osaka, Japan)를 사용하였다. ADA 활성도는 홍수 10μL에 효소시액 0.4ml를 첨가하여 37℃ 3분간 부치시킨 후 기질시액 0.2ml를 첨가하고 다시 37℃ 3분간 부치시켜 546nm 파장에서 흡광도를 구하여 표준액 흡광도와 비교하여 표준액활성도를 곱하여 구하였다.

TNF-α를 측정하기 위하여 약 10cc의 홍수를 시험관 튜브에 담은 후 즉시 3000rev/min(1500g)에서 10분간 원심분리하고 상층액의 일부만 흡인하여 튜브에 넣고 실험전까지 -70℃에 냉동보관을 하였다. TNF-α 농도의 측정은 radioimmunoassay kit (Advanced Magnetics Inc, Cambridge, Massachusetts)를 이용하였다. 냉동된 홍수를 상온에서 5

분간 녹이고 표준 기질액 0.2ml와 홍수 0.2ml를 anti-cytokine과 anti-cytokine ¹²⁵I buffer가 들어 있는 시험관 튜브에 각각 주입하고 tracer 0.05ml를 첨가하였다. anti-cytokine과 anti-cytokine ¹²⁵I buffer가 첨가되지 않은 시험관 튜브에 tracer 0.05ml를 첨가하여 vortex mixer에서 혼합한 후 상온에서 16~20시간동안 배양한 후 흡인하고 세척액 2ml로 세척한 다음 gamma counter에 60초 동안 노출시킨 후 reference curve를 이용하여 cpm 혹은 B/T(%) 값의 보정에 의하여 측정치를 구하였다.

통계 분석은 결핵성, 악성 그리고 부폐렴 홍막염 3군간에 analysis of variance 와 Scheffe의 방법을 이용하여 각 변수들의 차이를 검증하였고, 결핵성 그리고 비결핵성 홍막염(암성홍막염과 부폐렴홍막염) 2군간의 비교는 Student's t-test를 이용하였다. ADA와 TNF-α의 결핵성과 비결핵성 홍막염을 감별 진단할 수 있는 가장 적절한 기준치를 찾기위하여 re-

ceiver operating characteristics(ROC)곡선을 도시하여 다양한 기준치에서의 민감도와 특이도를 비교하였다. ADA와 TNF- α 의 진단의 유용성을 비교하기 위하여 ROC 곡선아래의 면적의 차이를 구하여 이미 보고되어진 방법^{8,9)}에 따라 통계적 의의를 검증하였고, 또한 다중회귀분석(multiple stepwise regression analysis) 및 logistic regression analysis를 이용하여 두가지 검사의 진단적 의의를 검증하였다.

결 과

결핵성, 악성, 그리고 부폐렴 흉막염 세 군간에 연령의 차이는 없었으나 흡연력은 비결핵성 흉막염에서 높았다($p < 0.05$). 림프구 백분율, 림프구 수, amylase, cholesterol의 농도를 비교하였을 때, 총백혈구 수는 차이가 없었고, 다형백혈구 및 림프구 백분율은 결핵과 악성 흉막 삼출액 간에 차이가 없었으나 부폐렴흉막염에서 결핵 및 악성 흉막 삼출액에 비해 백혈

구 백분율이 유의하게 높았고 림프구 백분율, 단백질, amylase, cholesterol 농도는 유의하게 낮았다(Table 2, 3).

ADA는 결핵성 흉막염에서 48.7 ± 32.7 unit/L로 악성 흉막삼출액 13.9 ± 12.9 unit/L에 비하여 높았으나($p < 0.01$), 부폐렴 흉막염 (56.2 ± 68.1 unit/L)과는 차이가 없었고, 악성 흉막삼출액과 부폐렴 흉막삼출액 사이에도 차이가 없었다(Fig. 1). ADA를 다시 결핵성과 비결핵성 흉막염으로 구분하여 비교하였을 때, 결핵성 흉막염에서 높았다(Table 3, $p < 0.05$).

TNF- α 는 결핵성 흉막염에서 184.1 ± 214.2 pg/mL로 악성 흉막삼출액 41.4 ± 124.0 pg/mL과 부폐렴 삼출액 53 ± 75.9 pg/mL에 비하여 높았다($p < 0.01$) (Fig. 2). 또한 결핵성과 비결핵성 흉막염으로 구분하여 비교하였을 때도 유의한 차이로 높았다(Table 3, $p < 0.01$).

Table 3. Comparisons of laboratory datas between tuberculous and non-tuberculous pleural effusion

	TB	Non-TB	P value
WBC(/mm ³)	3536 \pm 3301	3727 \pm 7618	0.89
Neut.(%)	48.2 \pm 30.9	60.1 \pm 27.8	0.08
Lymph(%)	51.2 \pm 30.2	39.9 \pm 27.8	0.09
Glucose(mg/dL)	101.1 \pm 56	118 \pm 62.3	0.20
Protein(g/dL)	4.6 \pm 1.3	3.7 \pm 1.3	< 0.01
Amylase(unit)	47.7 \pm 20.3	46.4 \pm 24.5	0.83
LDH(unit)	964.9 \pm 810	1266 \pm 1778	0.35
TG(mg/dL)	36.8 \pm 30.7	26.8 \pm 15.8	0.13
Chol(mg/dL)	98.3 \pm 62.4	73.6 \pm 40.6	0.08
pH	7.4 \pm 0.4	7.3 \pm 0.3	0.16
ADA	48.7 \pm 32.7	26.0 \pm 41.3	0.03
TNF(pg/mL)	184.1 \pm 214.2	44.1 \pm 114.2	< 0.01

Neut. : neutrophil

Chol : cholesterol

TNF : tumor necrosis factor

Lymph. : lymphocyte

ADA : adenosine deaminase

TB : tuberculosis

TG : triglyceride

LDH : lactic dehydrogenase

Non-TB : non-tuberculosis

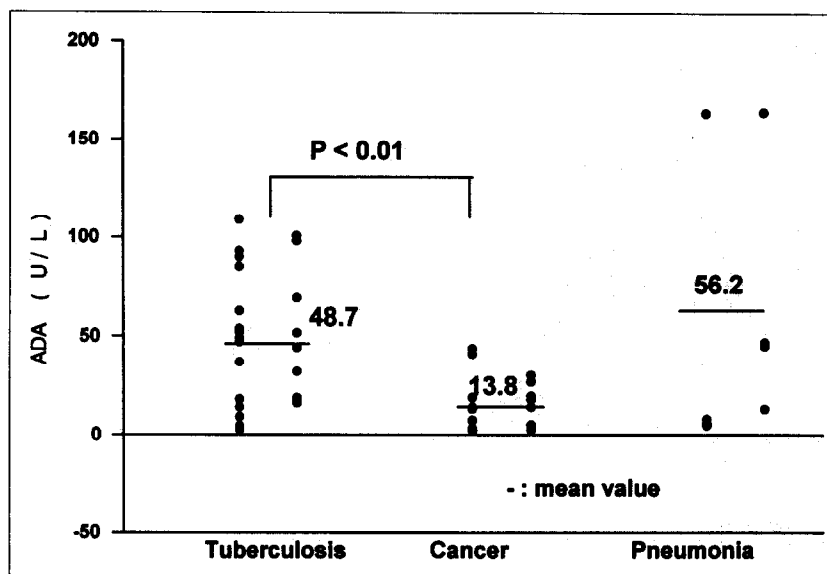


Fig. 1. Comparisons of pleural fluid adenosine deaminase between tuberculous, malignant and parapneumonic effusion.

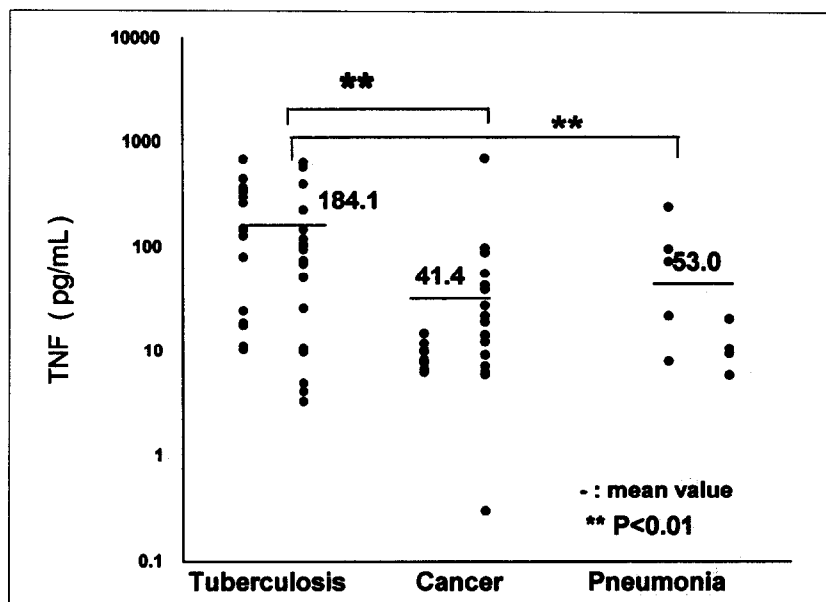


Fig. 2. Comparisons of pleural fluid tumor necrosis factor alpha among tuberculous, malignant and parapneumotic effusion.

Table 4. Sensitivity and specificity of ADA and TNF- α for the differential diagnosis of tuberculous pleural effusion

Variable	Cut-off value	Sensitivity(%)	Specificity(%)
ADA (U/L)	45	55.6	100
	30	66.7	85.0
	8	92.6	50.0
TNF- α (pg/mL)	100	53.8	96.8
	15	69.2	87.1
	10	89.7	48.4

Table 5. Correlation between adenosine deaminase activity and tumor necrosis factor

ADA \ TNF- α	< 30U/L	> 30U/L
< 15pg/mL	19(38.7)*	7(14)
> 15pg/mL	5(10)	18(36.7)*

(): percentage %

* : concordance rate = 75.5%

결핵성과 비결핵성 흉막염을 감별 진단하기 가장 좋은 ADA와 TNF- α 의 기준값을 정하기 위해 ROC 곡선을 이용하여 민감도 및 특이도를 비교한 결과 가장 적절한 기준값으로 ADA는 30U/L, TNF- α 는 15pg/mL였고, 각각의 기준값을 이용하여 ADA와 TNF- α 의 감수성과 특이도를 비교한 값은 ADA는 감수성 66.7%, 특이도 85.0%, TNF- α 는 감수성 69.2% 특이도 87.1%를 보였다(Table 4).

ADA와 TNF- α 특히 \log_{10} (TNF- α)와는 서로 좋은 상관관계를 보였으며($r = 0.46$, $p < 0.001$), 각각 기준값을 이용하여 양성군과 음성군으로 구분하였을 때 75.5%의 일치도를 보였다(Table 5, Fig 4). 결핵성 및 비결핵성 흉막염의 감별 진단에 있어서 ADA와 TNF- α 의 진단적 가치를 비교하기 위해 ROC 곡선 아래의 면적을 비교하였는데, ADA는 0.83, TNF- α 는 0.82로 서로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig 3). ADA검사에 TNF- α 를 추가함으로써

진단의 분별력을 높일 수 있는지 알아보기 위하여 두 가지 검사중 한가지라도 양성인 경우를 결핵성흉막염으로 분류하여 최종진단과 비교하였을 때, 두가지 검사를 병합한 지표의 감수성은 80%로 각각 검사만의 감수성보다 높았으나, 특이도는 58.3%로 감소하였다. 다중회귀분석을 이용한 결핵성 및 비결핵성 흉막염의 분별력의 비교에서는 ADA가 가장 유용한 지표로 계산되었으며 TNF- α 의 추가 검사가 감별 진단의 분별력에 더 이상의 도움을 주지 못하였다(Table 6).

고 안

결핵성 흉막염과 비결핵성 흉막염의 감별진단에 있어서 흉막생검과 흉수에서 균을 증명하는 것 외에 이용되고 있는 지표들은 흉수내 림프구 백분율 및 단백, 당농도 등이 있다¹⁰. 이들 중 림프구의 백분율은 결핵성 흉막염에서 높게 관찰되나 질환 초기에는 다형핵 백혈구 백분율이 높게 나타날 수 있다고 알려져 있고^{10, 11}, 일반적으로 단백질농도 5g/dl이상과 당농도 60mg/dl 이상시 결핵성 흉막염으로 간주되고 있지만 이하인 경우도 상당수 보고되었다¹⁰. 본 연구 결과에서도 결핵성 흉막염에서 비결핵성 흉막염에 비해 흉수내의 단백질이 유의하게 높았다($p < 0.05$). 결핵 및 악성, 부폐렴흉막염에서 각각 비교하였을때 총 백혈구 수에서 각 비교군간에 차이는 없었고 부폐렴 흉막염에서 다형핵백혈구 백분율은 유의하게 높았고 림프구 백분율, amylase 는 낮았으며 ($p < 0.05$), cholesterol,

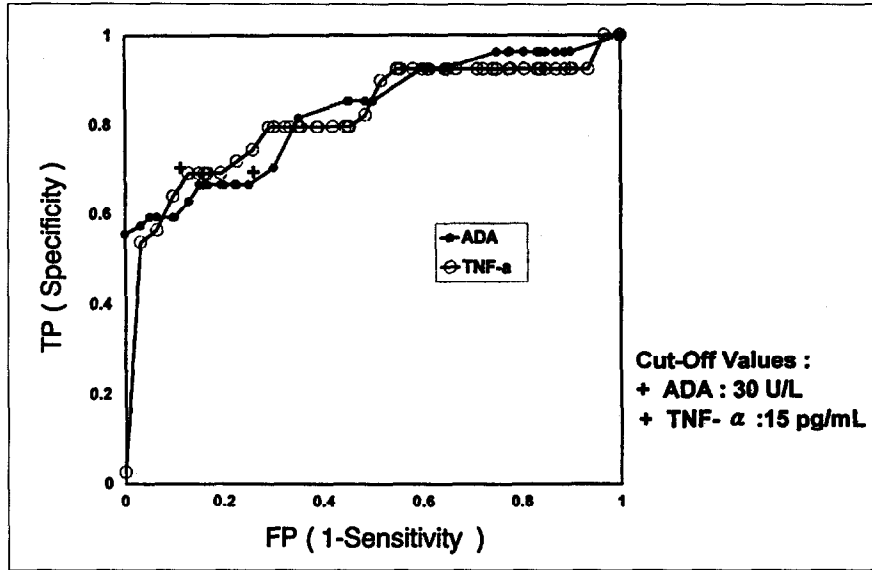


Fig. 3. Receiver operation characteristics curve for adenosine deaminase(ADA) and tumor necrosis factor(TNF- α)

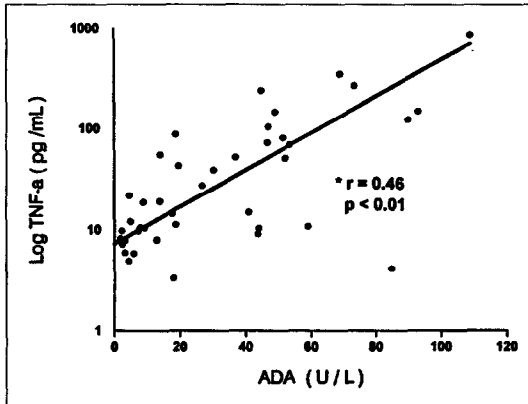


Fig. 4. Correlation between adenosine deaminase (ADA) activity and tumor necrosis factor (TNF- α) level.

*r : concordance rate

단백질농도도 낮았다 ($p < 0.01$).

Adenosine deaminase(ADA)는 adenosine을 inosine으로 전환하는 역할을 하는 효소로써, 대식세포가 항원을 표면에 노출시켜 림프구를 자극하면 분화와 증식이 유도되는데, 이 림프구의 증식에 ADA가

관여하는 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴). ADA는 그 활성도가 B림프구보다는 T림프구에서 높아 T 림프구 증식에 중요한 것으로 알려져서 결핵성 흉막염의 흉수에서 진단적 유용성이 연구되었다. 그러나 Ocana 등¹³)에 의하면 흉수의 ADA 활성도는 흉수내의 총 T 림프구수와 직접적인 상관관계가 있는 것이 아니라 림프구의 분화 정도와 밀접한 관계가 있다고 한다. Ocana 등¹³)은 ADA 농도를 45U/L로 기준했을 때 특이도 97%, 민감도 100%로 결핵성 흉막염과 비결핵성 흉막염과 구분할 수 있다고 하였으며, Baganha 등¹⁴)도 결핵성 흉막 삼출액의 ADA 농도가 다른 원인의 흉막 삼출액 보다 매우 높음을 보고 하였다. 본 연구에서도 결핵성 흉막염환자의 흉수 ADA 활성도는 평균 48.7U/L로 증가되어 있었고 ADA 활성도를 30U/L으로 기준했을 때 민감도는 66.7%이고 특이도는 85.0%이었으며, 45U/L이상은 100% 특이도를 보였다.

결핵성 흉막염의 면역학적 현상은 결핵균 세포벽의 성분인 protein-peptidoglycan complex와 LAM (Lipoarabinomannan) 등 결핵균 항원에 대한 세포

Table 6. Result of multiple stepwise regression analysis in the differential diagnosis of tuberculous pleural effusion.

Dependent variable	value	Independent variable	B	C	P-value
Disease	1 tuberculosis	ADA	-0.0058	1.70	< 0.001
	2 Non-TB	TNF- α	not entered		0.18

$$\text{Disease} = B \times \text{ADA} + C$$

TB : tuberculosis

Non-TB : non-tuberculosis

ADA : adenosine deaminase

TNF- α : tumor necrosis factor- α

면역으로 해석된다^{15,16}. 결핵균을 포식한 대식세포는 항원을 처리하여 T 림프구에 항원을 표현하여 활성화된 T 림프구는 다시 cytokine들을 분비하여 림프구 및 대식세포의 활성화를 증가시키고 결핵균을 제거하는 방어기전을 한다. 방어기능을 하는 T 림프구는 cytokine을 통해서 감염된 세포를 활성화시키는데 이는 감염이 아주 이른 시기에 이루어지고, 감염된 숙주의 세포를 제거하는 세포용해능은 감염후 10일 이상이 경과하여야 한다^{3,11,17}. 숙주세포를 방어하는데 주로 관여되는 림프구는 CD4 + T 림프구이고, 이들의 활성화에 의해서 흉수에서 증가되는 cytokine들은 IL-2, INF- γ (interferon- γ), tumor necrosis factor 등이 있으며 악성 흉막 삼출액에서는 이러한 cytokine들이 증가되지 않기때문에^{3,4,15}, cytokine을 이용하여 심출성 흉막염의 원인진단에 이용하려는 시도가 이루어졌다.

TNF- α 는 대식세포와 단핵구에서 생성되어 종양세포 성장 억제, 중성구 활성화, 면역증강, 체온상승, 체중 감소, 조직괴사 및 IL-6, IL-8, IL-1-a 등의 cytokine 생산을 조절하여 면역반응을 조절하는 작용을 한다^{15,16}. INF- γ 는 대식세포에서 과산화 수소를 생성시키며 결핵균의 세포내 제거를 촉진한다. TNF- α 는 INF- γ 와 유사한 작용으로 실험적으로 대식세포의 식작용을 증가시켜 결핵균을 살균한다. 또한 육아종 형성과 세균 제거에 필요하며 육아종에서 TNF- α 의 농도가 매우 높음에도 불구하고 혈청에서의 농도는 높지 않다¹⁵. 이는 TNF- α 가 선택적으로 결핵 병원부

위에 농축되어 결핵균에 대한 국소 면역반응을 일으킨다고 말할 수 있으며, 결핵성 늑막염 증상에서 열, 누출성 흉수, 조직괴사 등은 아마도 TNF- α 의 높은 국소적 농도와 관련이 있다고 생각되고 있다¹⁵.

결핵성 흉막염을 감별 진단하기 위한 적응으로 Barnes 등^{15,16}은 결핵 및 비결핵성 흉막삼출액과 비교하여 결핵성 흉막삼출액에서 TNF와 INF- γ 가 5~30배 높은 농도를 나타냄을 보고하였다. 본 연구에서도 결핵성 흉막염 진단에 있어서 TNF- α 농도를 15 pg/ml로 기준하였을 때 민감도는 69.2%이고 특이도는 87.1%이었으며 100pg/ml 이상을 보인 경우는 96.8% 특이도를 보였다.

또한, 결핵성 흉막염이 국소 세포성 면역반응의 좋은 모델로 ADA, TNF 이외의 다른 cytokine에 대해서도 활발한 연구가 이루어져 왔다. 최근 연구 결과로 Interleukin-1(IL-1), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), INF- γ 가 결핵성 흉막염에서 흉수 내 농도가 높게 나와 결핵성 흉막염과 양성 흉막염을 감별하는데 있어서 도움이 된다고 보고하였다^{18,19}.

삼출성 흉막염의 감별진단력을 비교하기 위하여 ROC 곡선 아래의 면적을 이용하여 비교한 결과 두 곡선 아래의 면적에 유의한 차이가 없어서 ADA와 TNF- α 두 검사 사이에 분별력의 차이는 없음이 알 수 있었다. ADA와 TNF- α 를 함께 이용하였을 때 서로의 분별력을 더 향상시킬 수 있는가를 밝히기 위하여, 두 검사치 사이의 상관관계와 각각의 기준치를 이용하여 구분된 양음성 여부와 실제 질환과의 일치도

를 비교하였는데, 서로 좋은 순상관관계 및 일치도를 보였고, 두가지 검사를 조합하여 두가지 검사중 한가지라도 양성인 경우를 결핵성흉막염으로 분류하여 최종진단과 비교하였을 때, 두가지 검사를 병합한 지표의 감수성은 각각 검사들만의 감수성보다 높았으나, 특이도가 크게 감소하여 이용되기에는 어려운 문제가 있었다. 또한 다중회귀분석을 이용한 결핵성 및 비결핵성 흉막염의 분별력의 비교에서는 ADA가 가장 유용한 지표로 계산되었고, TNF- α 의 추가는 분별력에 더 이상의 기여함이 없어서 두가지 검사를 동시에 시행함에 따른 이득은 없는 것으로 사료되었다.

결론적으로 비결핵성 흉막염과 결핵성 흉막염을 감별 진단하는데 ADA와 마찬가지로 TNF- α 도 유용한 지표로 이용될 수 있으나 두가지 검사를 함께 시행함에 따른 진단에 있어서의 잇점은 없었다.

요 약

연구배경 :

결핵성 흉막염의 감별 진단 목적으로 널리 이용되고 있는 검사는 adenosine deaminase와 INF- γ 를 들 수 있는데, 저자는 세포성 면역에 또다른 중요한 매개체로 알려진 TNF- α 의 진단적 의의를 조사하고, 현재 임상에서 유용한 지표로 사용되고 있는 adenosine deaminase와의 감별력을 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

삼출성 흉막염 80예(결핵성 : 39예, 암성 : 31예, 부폐렴흉막염 : 10예)를 대상으로 흉수의 기본적인 세포조성, 화학 검사와 더불어 ADA와 TNF- α (Medgenix IRMA kit)를 측정하였다.

결 과 :

흉수내 ADA농도는 결핵성 흉막염에서 48.7 ± 32.7 U/L로 비결핵성 흉막염 26.0 ± 41.3 U/L에 비해 유의한 차이로 높았고($p < 0.05$), TNF- α 치 또한 결핵성 흉막염에서 184.1 ± 214.2 pg/mL로 비결핵성 흉막삼출액 44.1 ± 114.2 pg/mL에 비해 유의하게

높았다($p < 0.01$).

ROC 곡선을 이용하여 ADA와 TNF- α 의 감별력을 가장 높일 수 있는 기준치를 정하였을 때, ADA는 30U/ml, TNF- α 는 15pg/ml로 측정되었고, 각각의 기준치를 이용하여 감수성과 특이도를 구하였을 때, ADA는 감수성 66.7%, 특이도 85.0%, TNF- α 는 감수성 69.2% 특이도 87.1%를 보였다. 두 검사의 민감도와 특이도를 비교하기 위한 ROC 곡선에서, ROC 곡선아래의 면적(area under curve)은 ADA와 TNF- α 사이에 유의한 차이가 없었다(ADA 0.83, TNF- α 0.82). 다중회귀분석(multiple stepwise regression)에서 ADA가 가장 유용한 지표로 계산되었으나 TNF- α 의 추가가 분별력에 더 이상의 기여함은 없었다.

결 론 :

결핵성 흉막염과 비결핵성 흉막염을 감별 진단하는데 ADA와 함께 TNF- α 도 유용한 지표로 이용될 수 있으나 두가지 검사를 함께 시행함에 따른 진단에 있어서의 잇점은 없었다.

참 고 문 헌

1. Salyer WR, Eggleston J, Erozan YS : Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in diagnosis of malignant neoplasm involving pleura. *Chest* 67 : 536, 1975
2. Poe RH, Israel RH, Utell MJ : Sensitivity, specificity, and predictive values of close pleural biopsy. *Arch Intern med* 14 : 325, 1984
3. Petterson T, Klockars M, Hellstron PE, Riska H, Wangel A : T and B lymphocyte in the pleural effusions. *Chest* 73 : 49, 1978
4. Shimokata K, Saka H, Murate T, Hasegawa Y, Hasegawa T : Cytokine content in pleural effusion-Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest* 99 : 1103, 1991
5. Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H,

- Selman M, Salazar-Lezama M : Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 99 : 355, 1991
6. Leonore H, Koehler T, Benz EJ : Serum adenosine deaminase. Methodology and clinical applications. *Clin Chem* 8 : 133, 1962
 7. Giusti G, Bergmeyer HU : Adenosine deaminase : Methods of enzymatic analysis. New York Academic Press Inc 1092, 1974
 8. Hanley JA, McNeil BJ : The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic curve (ROC). *Radiology* 143 : 29, 1982
 9. Hanley JA, McNeil BJ : A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148 : 839, 1983
 10. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT : Tuberculous pleural effusion. *Chest* 91 : 106, 1987
 11. Levine H, Szanto PB, Cugell DW : Tuberculous pleurisy—An acute illness. *Arch Intern Med* 122 : 329, 1968
 12. Kurasawa T, Shimokata K : Cooperation between accessory cells and T lymphocyte in patients with tuberculous pleurisy. *Chest* 100 : 1046, 1991
 13. Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Segura RM, Fernandez-De-Sevilla T, Capdevila JA : Adenosine Deaminase in pleural fluid test for diagnosis of tuberculous effusion. *Chest* 84 : 51, 1983
 14. Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR : Serum and pleural adenosine deaminase correlation with lymphocytic populations. *Chest* 97 : 605, 1990
 15. Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ, Twomey PE, Mazumber A, Modlin RL : Local production of tumor necrosis factor and INF- γ in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 145 : 149, 1990
 16. Barnes PF, Chatterjee J, Abrams JS, Lu S, Wang E, Yamamura M, Brennan PJ, Modlin RL : Cytokine production induced by Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan—relationship to chemical structure. *J. Immunol* 149 : 541, 1992
 17. Shimokata K, Kawachi H, Kishimoto H, Maeda F, Ito Y : Local cellular immunity in tuberculous pleurisy. *Am Rev Respir Dis* 126 : 822, 1982
 18. Ito M, Kojiro N, Shirasaka T, Moruvaki Y, Tachibana I, Kokubu T : Elevated level of soluble interleukin-2 receptors in tuberculous pleural effusions. *Chest* 99 : 1141, 1990
 19. Yokoyama A, Maruyama N, Ito M, Kohno N, Hiwada K, Yano S : Interleukin 6 activity in pleural effusion—its diagnostic value and thrombopoietic activity. *Chest* 102 : 1055, 1990
 20. Rook G, Attiyah RA, Filley E : New insights into the immunopathology of tuberculosis. *Pathobiology* 59 : 148, 1991
 21. 김현태, 김효석, 박준영, 안영수, 이상무, 어수택, 김용훈, 박춘식 : 결핵성 흉막염에서 Interferon- γ , Adenosine Deaminase와 Carcinoembryonic Antigen의 진단적 가치. *대한내과 학회지* 46 : 212, 1994