

□ 원 저 □

결핵성 흉막염과 악성 흉수의 감별진단에 있어서 흉수 IFN- γ 측정의 유용성

한일병원 내과, 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실*, 임상병리학교실**

김명선, 양성은**, 지현숙**, 김우성*, 김원동*

= Abstract =

The Usefulness of Pleural IFN- γ Level in Differential Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion and Malignant Pleural Effusion

Myung Sun Kim, M.D., Sung Eun Yang, M.D.,* Hyun Sook Chi, M.D.,*
Woo Sung Kim, M.D.,** Won Dong Kim, M.D.**

Department of Internal Medicine, Hanil General Hospital, Department of Clinical Pathology and
Department of Internal Medicine**, Asan Medical Center, School of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea*

Background : It is sometimes difficult to differentiate tuberculous pleural effusion from malignant pleural effusion by clinical symptoms, signs, by routine tests of pleural fluid, and by pathologic studies. And recently, it was discovered that cytokines such as IL-2, IFN- γ , TNF- α are elevated in tuberculous pleural fluid, and there have been several attempts to diagnose tuberculous pleural effusion by using these immunological mediators. There are several studies regarding the diagnostic value of IFN- γ , and there are two studies in Korea. But the diagnostic values of IFN- γ in these studies were slightly lower than those in other countries. To compare the diagnostic value of IFN- γ with those of CEA and ADA, and to determine the sensitivity and specificity of IFN- γ in Korean, we measured IFN- γ , CEA level and ADA activity in pleural effusions.

Methods : ADA activity, IFN- γ level and CEA level as well as cell count, differential count, and biochemical assays such as protein content and lactate dehydrogenase were measured in 40 cases of tuberculous pleuritis and 42 cases of malignant pleural effusion.

Results : Tuberculous pleural fluid showed higher levels of IFN- γ and ADA (832.6 ± 357.2 pg/ml and 82.5 ± 25.9 U/L, respectively) than those of malignant pleural effusion (2.6 ± 8.0 pg/ml and 19.2 ± 10.9 U/L, respectively) ($p < 0.01$). Malignant pleural effusions showed higher median value (102.2 ng/ml) than tuberculous pleural effusions (1.8 ng/ml) ($p < 0.01$). The sensitivities of IFN- γ , ADA, CEA were 0.97, 0.87, 0.67 and the specificities of IFN- γ , ADA, CEA were 1.0, 0.97, 1.0, respectively. There was no significant correlation between ADA activity and IFN- γ level.

Conclusion : This study showed that IFN- γ test would be a very useful clinical test for differential diagnosis of tuberculous pleuritis and malignant pleural effusion because it is very sensitive and specific, although it is an expensive test.

Key words : Interferon-gamma (IFN- γ), Tuberculosis, Pleural effusion

서 론

임상에서 흔히 취급하게 되는 흉막 삼출액에는 결핵성, 악성, 결체조직질환 및 부폐렴성 삼출액 등이 있으나 이들의 감별진단이 그리 쉬운 일이 아니며, 그 중에서 가장 문제가 되는 것은 빈도가 많으면서 임상적으로 유사한 양상을 나타내는 결핵성 흉막염과 악성 흉수의 감별이다.

두 질환의 임상증상 및 징후가 크게 차이가 나지 않는 경우가 많고 흉수내 백혈구 백분율이 둘 다 림프구가 우세하고 그중 CD4+세포가 많은 삼출성 흉수로 되어있어^{1,2)}, 생화학적 검사 및 백혈구 백분율 검사로 감별하기 어렵고 흉수내 결핵균의 존재 증명이나 세포진 검사, 조직학적 검사 등 특이 검사에 의해서만 감별될 수 있다. 그러나 이 특이 검사들의 민감도가 별로 높지 않아 재검사를 해야하는 경우가 많고 다시 하더라도 확진이 어려운 경우가 있어 환자 치료와 예후 판단이 어려울 때가 있다.

과거로 부터 두 질환을 감별하기 위해 쓰였던 검사들로는 carcinoembryonic antigen(이하 CEA로 약칭), orosomucoid, carbohydrate antigen 19-9 등이 있었고^{3,4)}, 그중 CEA는 특이도는 높지만 민감도가 낮아 선별 검사법으로 적당하지 않은 단점이 있음에도 불구하고 특별한 이유없이 흉수내 CEA 수치가 높은 경우 악성 질환이 존재할 가능성을 강하게 시사하기 때문에 현재도 사용되고 있다.

최근들어 두 질환을 감별하기 위하여 adenosine deaminase(이하 ADA로 약칭), lysozyme, interferon- γ (이하 IFN- γ 로 약칭) 및 tumor necrosis factor- α (이하 TNF- α 로 약칭) 등에 대한 연구가 다수 진행되고 있어 좋은 결과들이 발표되고 있고, 그중

ADA는 비교적 높은 민감도와 특이도를 보여 결핵성 흉막염의 진단에 유용하고 검사 비용이 저렴하여 임상에서 널리 쓰이고 있다.

ADA는 adenosine을 inosine으로 전환시키는 역할을 하는 효소로서 대부분의 세포에서 발견되지만 주로 림프구에서 많이 발견되며 특히 T 림프구의 증식과 분화에서 중요한 역할을 한다^{5,6)}. 그리고 결핵성 흉막염의 흉수내 ADA가 악성 흉수에 비해 매우 증가된 소견을 보여 결핵성 흉막염의 진단에 도움이 된다^{7,8)}.

IFN- γ 는 항원 자극에 대한 반응으로 T 림프구에서 분비되는 lymphokine으로⁹⁾ 결핵성 흉막염에서 '국소적 생산'의 결과로 흉수내 증가되어 있으며¹⁰⁾, 림프구에서 분비된 IFN- γ 는 결핵균에 대한 대식세포의 대식능을 증가시키는 역할을 한다.

결핵균의 침입에 대한 면역반응에서는 IFN- γ 를 주로 분비하는 Th1 세포에 의한 면역반응이 중요한 역할을 하고, Th1 세포에 의한 면역반응이 거의 일어나지 않는 악성 흉수에서는 IFN- γ 가 거의 측정되지 않기 때문에 이 차이를 이용하여 두 질환 감별에 도움을 얻을 수 있다.

1980년대 말과 1990년대 초부터 결핵성 흉막염의 진단에 있어서 IFN- γ 의 진단적 가치에 관한 연구들이 외국에서 진행되었으며 지금까지 시행된 연구들은 매우 높은 예민도와 특이도를 나타내고 있다^{2,11-15)}.

이에 비하여 국내에서 시행된 연구에서는 예민도와 특이도가 외국의 연구들보다 비교적 낮은 경향을 보였다^{16,17)}.

이에 저자들은 결핵성 흉막염과 악성 흉수의 감별에 있어서 IFN- γ 측정의 유용성을 일반적으로 많이 쓰이고 있는 ADA, CEA와 비교하여 보고, 또한 결핵

Table 1. Demographic characteristics of subjects

Cases	TB	CA
Number	40	42
Age(yrs)	40.4 ± 19.2	61.0 ± 14.0
Sex(M : F)	24 : 16	25 : 17

TB : tuberculous pleural effusion

CA : malignant pleural effusion

성 흉막염의 선별 검사로 쓰이는 ADA와의 상관관계를 알아보고 한국인에서의 예민도 및 특이도를 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 1월부터 1997년 6월까지 한일병원 내과와 서울중앙병원 내과에 흉막 삼출액으로 내원한 환자중 흉막의 병리조직학적 검사 및 흉수의 미생물학적 그리고 세포진 검사에 의해 확진된 결핵성 흉막염과 악성 흉수 환자를 대상으로 하였다.

결핵성 흉막염의 경우는 흉막생검시 건락성 육아종, 혹은 다른 육아종성 염증질환의 증거없이 만성 육아종성 염증을 보이거나 흉수액 배양 검사에서 결핵균이 자란 경우 40례를 대상으로 하였고, 악성 흉수는 흉막생검 또는 흉수 세포진 검사에서 악성 세포를 보인 경우 42례를 대상으로 하였다.

2. 방 법

흉막 삼출액 환자를 대상으로 흉막생검을 통한 병리조직검사를 시행하였고 흉막천자로 얻은 흉수로 백혈구 수 및 백혈구 백분율을 측정하고 생화학적 검사 및 CEA 측정을 시행하였다.

2000 rpm에서 20분간 원심 분리한 후 상층액을 흡인하여 ADA 활성도를 측정하고 일부를 Eppendorf tube에 넣고 측정 전까지 -70℃에 냉동

보관 하였다.

ADA는 Guisti의 비색법을 이용하여 측정하였으며¹⁸⁾ 흉수에 adenosine을 넣어 발생하는 ammonia를 alkaline medium에서 phenol nitroprusside와 같이 incubation 시킨 후 630nm 파장에서 흡광도를 측정하여 활성도를 구하였다.

IFN- γ 는 흉수를 상온에서 5분 정도 녹인 후 Quantikine human IFN- γ immunoassay (R&D systemTM, Minneapolis, USA)를 이용하여 측정하였다.

IFN- γ 에 대한 murine 단클론성 항체가 부착된 microplate에 환자의 검체를 반응시킨후 세척과정을 거치고 horseradish peroxidase가 부착된 IFN- γ conjugate로 반응물질 생성을 완성하여 이를 H₂O₂가 포함되어 있는 기질액을 첨가하여 발색시킨 후, 이 과정을 2N H₂SO₄ 용액으로 반응 정지시켜 450nm 파장에서 흡광도를 측정하여 IFN- γ 수치를 구하였다.

CEA는 ELISA kit (RADIMTM, Roma, Italia)를 이용하여 위와 같은 방법으로 측정하였다.

각 군에서의 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였고, 평균값이 중앙값과 차이가 많이 나는 경우 중앙값으로 표시하였고 통계분석은 PC SAS program을 이용하였는데 두 군간의 비교는 각 변수의 분포 형태에 따라 Student's T test와 Wilcoxon rank sum test/median test를 시행하였다.

연령이 IFN- γ 수치에 미치는 영향을 알아보기 위해 각 군을 30세 미만, 50세 미만, 70세 미만, 그리고 70세 이상인 군으로 나누고 GLM procedure의 ANOVA를 이용하여 분석하였다.

두 변수 간의 상관계수는 Spearman 순위상관계수로 산출하였고 각 통계적 검정에서 p 값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연령과 IFN- γ 와의 관계

결핵성 늑막염군과 악성 흉수군의 평균 연령 사이에

Table 2. Age distribution of the groups

Age(yrs)	TB	CA
-29	13	0
30-49	14	8
50-69	7	21
70-	4	13

TB : tuberculous pleural effusion

CA : malignant pleural effusion

통계학적으로 유의한 차이가 나서 이 연구에서 보려는 변수 IFN- γ 의 차이를 해석하는데 영향을 미칠 수 있기 때문에 우선 두 변수 사이의 관계를 알아 보았다.

각 군을 연령별로 분류한 후(Table 2) 각 연령군의 IFN- γ 수치를 비교하여 보면 유의하지 않은 차이를 나타내어($p=0.36$), 연령에 의하여 IFN- γ 수치의 차이가 나는 것을 배제할 수 있었다.

2. 흉수검사 소견

백혈구수, 림프구 백분율 그리고 다형핵 백혈구 백분율을 비교하였을 때 총 백혈구수 및 림프구 백분율이 결핵성 흉막염에서 유의하게 높았고 다형핵 백혈구 백분율은 악성 흉수군에서 높았다($p<0.01$).

단백질 농도도 결핵성 흉막염군에서 유의하게 높았으나($p<0.01$) LDH는 차이가 없었다(Table 3).

IFN- γ 수치는 결핵성 흉막염군에서 832.6 ± 357.2 pg/ml로 악성 흉수군 2.6 ± 8.0 pg/ml 보다 유의하게 높았고 ($P<0.01$) (Fig. 1), ADA 활성도도 결핵성 흉막염군에서 82.5 ± 25.9 U/L 으로 악성 흉수군 19.2 ± 10.9 U/L 보다 유의하게 높았다 ($P<0.01$) (Fig. 2).

CEA는 악성 흉수군에서 중앙값 102.2 ng/ml($1.0 \sim 3000.0$)으로 결핵성 흉막염군 1.8 ng/ml($0.0 \sim 7.7$) 보다 유의하게 높았다 ($P<0.01$) (Fig. 3).

3. 흉수 결핵균 배양검사 양상에 따른 결과 비교

결핵성 흉막염중 흉수내 결핵균 수가 많을 것으로 생

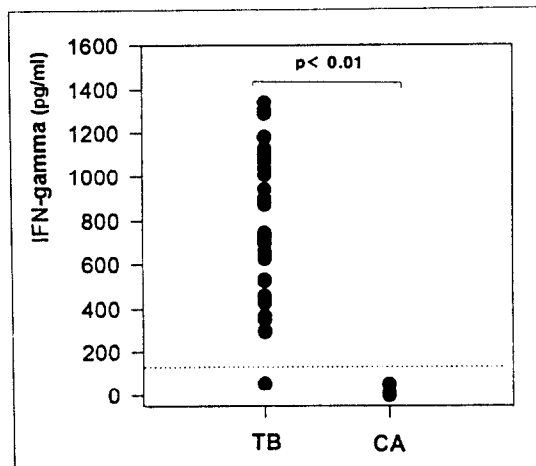


Fig. 1. Interferon- γ Levels in Two Groups. Interferon-gamma levels in tuberculous pleural effusion were significantly higher than those in malignant pleural effusion. Horizontal line indicates cut-off value (140pg/ml). IFN-gamma : interferon gamma, TB : tuberculous pleural effusion, CA : malignant pleural effusion.

각되는 흉수 결핵균 배양검사 양성인 환자군에서 IFN- γ 는 1003.3 ± 320.0 pg/ml, ADA는 89.2 ± 36.1 U/L이었고, 결핵균 배양 음성인면서 조직학적으로 진단된 환자군에서 IFN- γ 는 787.1 ± 357.4 pg/ml이었으며 ADA는 80.6 ± 22.4 U/L 으로 IFN- γ 수치가 흉수 결핵균 배양검사 양성인 군에서 배양 음성인 결핵성 흉막염군 보다 통계학적인 차이는 없었으나 높은 경향을 보였다.

4. 각 검사의 민감도, 특이도 및 효율도

결핵성 흉막염에서 ADA 50 U/L을 기준으로 하면 ADA는 민감도 0.86, 특이도 0.95, 효율도 0.93을 나타내었고, 70 U/L를 기준으로 하면 민감도 0.73, 특이도 1.0, 효율도 0.87을 나타내었다.

결핵성 흉막염에서 IFN- γ 140 pg/ml을 기준으로 하면 IFN- γ 는 민감도 0.97, 특이도 1.0, 효율도 0.97

Table 3. Test results of pleural effusion

	TB (N=40)	CA (N=42)
WBC (/mm ³)	3807 ± 3487	2062 ± 2421*
Poly (%)	7.5 ± 11.8	13.4 ± 15.2*
Lym (%)	82.6 ± 15.7	46.0 ± 29.0*
Protein(g/dL)	4.8 ± 0.9	4.1 ± 1.0*
LDH (u)	857.0 ± 519.9	1008.0 ± 853.4
ADA (U/L)	82.5 ± 25.9	18.8 ± 11.5*
CEA (ng/ml)**	1.8 ± 1.4	654.8 ± 998.0*
IFN- γ (pg/ml)	832.6 ± 357.2	2.5 ± 7.8*

poly : polymorphonuclear leukocyte,

LDH : Lactate dehydrogenase,

CEA : carcinoembryonic antigen,

TB : tuberculous pleural effusion,

* : $P < 0.01$,

* * : Median values were 1.8 ng/ml(0.0~7.7) and 102.2 ng/ml(1.0~3000.0) in TB and CA groups, respectively.

Lym : Lymphocyte,

ADA : adenosine deaminase,

IFN- γ : interferon- γ ,

CA : malignant pleural effusion,

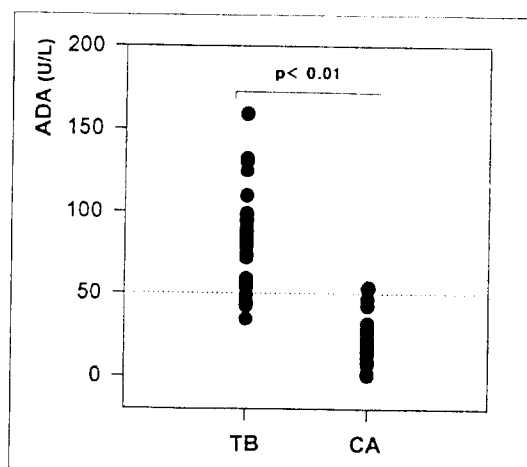


Fig. 2. ADA activities in two groups.

Adenosine deaminase activities in tuberculous pleural effusion were significantly higher than those in malignant pleural effusion. Horizontal line indicates cut-off value (50U/L). ADA : adenosine deaminase, TB : tuberculous pleural effusion, CA : malignant pleural effusion.

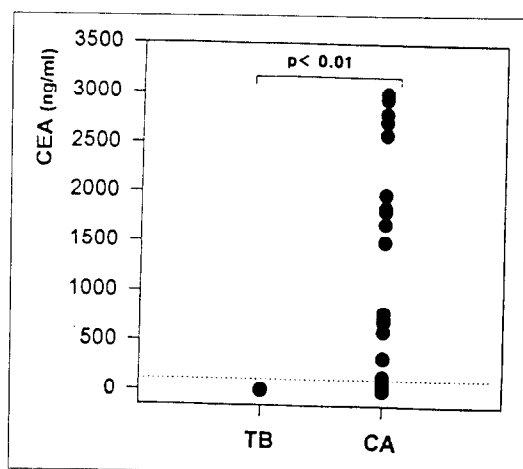


Fig. 3. CEA levels in two groups.

Carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural effusion were significantly higher than those in tuberculous pleural effusion. Horizontal line indicates cut-off value (10ng/ml). CEA : carcinoembryonic antigen, TB : tuberculous pleural effusion, CA : malignant pleural effusion.

Table 4. Sensitivity, specificity and efficiency of parameters

	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	Efficiency
ADA in TB	50 U/L	0.86	0.97	0.93
	70 U/L	0.73	1.0	0.87
IFN- γ in TB	140 pg/ml	0.97	1.0	0.97
CEA in CA	10 ng/ml	0.67	1.0	0.82
ADA : adenosine deaminase, CEA : carcinoembryonic anigen, CA : malignant pleural effusion.		IFN- γ : interferon-gamma, TB : tuberculous pleural effusion,		

을 나타내었다.

악성 흉수에서 CEA 10 ng/ml을 기준으로 하면 CEA는 민감도 0.67, 특이도 1.0, 효율도 0.82를 나타내었다(Table 4).

5. IFN- γ 수치와 ADA 활성도, 림프구수와의 상관관계

각군에서 ADA 활성도와 IFN- γ 수치 사이에는 유의한 상관관계를 보이고 않았고, 림프구수와 IFN- γ 수치 사이에도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

고 찰

결핵성 흉막염과 비결핵성 흉막 삼출액을 감별하기 위해서 이용되고 있는 지표들은 삼출액내 림프구 백분율 및 단백 농도 등이 있고, 일반적으로 이들 중 림프구의 백분율과 단백질 농도는 결핵성 흉막염에서 비결핵성 흉막 삼출액보다 높은 것으로 알려져 있으나 특히 결핵성 흉막염의 아주 초기에는 다형핵 백혈구의 백분율이 높게 나타날 수 있어서 결국 두 질환을 감별하는 데는 세균학적 검사와 세포진, 조직학적 검사에 의존할 수밖에 없다.

그러나 결핵성 흉막염 환자에서 흉수의 결핵균 배양 검사는 20~30%에서만 양성이고¹⁹⁾ 흉막 생검에서 특이적인 병리소견을 보이는 경우는 50~80%이며^{19, 20)}, 30% 정도의 환자에서는 PPD 검사가 음성을 보

이기 때문에²⁰⁾ 확진하기가 쉽지 않다. 한편 악성 흉수에서 세포조직 검사로 진단되는 경우는 40~87%, 흉막 생검으로 진단되는 경우는 39~75%이기²¹⁾ 때문에 두 질환을 감별하기는 어렵게 된다.

이러한 문제점 때문에 최근 들어 면역학적 반응에서 생성되는 cytokine들을 이용하여 두 질환을 더 정확히 감별하려는 노력들이 진행되고 있다.

결핵성 흉막염은 흉막하 실질의 건락성 물질이 흉막강 내로 터져 소수의 결핵균과 그 추출물이 주입되었을 때 면역반응에 의해 발생하는 질환으로 생각되며 전신성 면역반응 보다는 국소적 면역반응이 주로 작용하는 것으로 되어있다.^{22, 23)}

결핵균에 대한 면역반응과 그 매개물질들을 이해하기 위해 제일 중요한 역할을 하는 T 림프구에 의한 면역 반응을 살펴보면 T 림프구중 다른 면역반응을 도와주는 Th 세포는 크게 Th₁ 세포와 Th₂ 세포로 나뉘는데, Th₁ 세포는 대식세포에서 분비되는 IL-12에 의해 분화가 자극되어 IL-2, TNF- α , IFN- γ , Lymphotoxin 등을 분비하고 주로 세포 매개성 염증 반응에 관여하며, 이러한 1형 cytokine들은 세포독성 염증반응을 활성화시킨다.²⁴⁾

결핵균을 탐식한 대식세포는 T 림프구에 항원을 presentation하고 T 림프구에서는 IL-2, TNF- α , IFN- γ 같은 cytokine 들을 분비하여 결핵균에 대한 대식세포의 살균능을 증가시키는데, IFN- γ 는 대식세포의 hydrogen peroxide 생산을 증가시키고 결핵균의 세포내 제거를 촉진하며²⁵⁾ TNF- α 는 대식세포의

탐식능을 증가시키고 실험실내에서 대식세포에 의한 살균능을 증가시킨다²⁰⁾.

IFN- γ 이외의 다른 cytokine에 대해서도 많은 연구들이 이루어져 왔는데 최근에는 IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α 가 제 1형 면역반응이 주로 일어나는 결핵성 홍막염에서 홍수내 농도가 높게 측정되어 결핵성 홍막염을 진단하는데 도움이 된다는 보고들이 있다^{10, 11, 27, 28)}.

결핵성 홍막염을 진단하는데 있어 IFN- γ 의 가치에 대한 연구들을 정리하여 보면 연구자에 따라 차이가 나기는 하지만 IFN- γ 는 대체로 0.94 이상의 민감도와 0.92 이상의 특이도를 나타낼 수 있다^{2, 11-15)}. 그리고 본 연구의 결과로 IFN- γ 는 한국인에서도 외국에서 발표된 결과와 비슷한 진단적 가치를 가지는 것을 알 수 있었다.

홍수 배양검사에서 결핵균이 자라서 미생물학적으로 진단된 결핵성 홍수염 환자와 조직학적으로 진단된 군을 비교해보면 미생물학적으로 진단된 결핵성 홍수염 환자에서 통계학적으로 유의하지는 않지만 비교적 높은 IFN- γ 수치를 나타내었는데, 결핵성 홍막염이 홍막강에 주입된 결핵성 항원에 의해 생기는 면역반응이라는 것을 생각할 때 결핵균이 자라는 군에서 더 많은 결핵균이 주입되어서 T 림프구의 반응이 많이 일어났을 것으로 생각해 볼 수 있다.

Soderblom의 연구에서도 미생물학적으로 진단된 군에서 조직학적으로 진단된 군과 추정 진단된 군 보다 IFN- γ 수치가 높게 나타나¹⁴⁾ 면역반응의 정도는 투입된 결핵균의 양에 비례한다고 가정해볼 수 있다.

ADA는 adenosine을 inosine으로 전환시키는 탈아미노반응의 촉매작용을 하는 효소로 체내 대다수의 조직에 분포하지만 T 림프구에 특별히 많이 존재하며, ADA 활성도는 그 중에서 CD4+ 세포의 백분율과 유의한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있고, T 림프구의 수적 증가 보다는 성숙도와 연관이 있는 것으로 되어있다^{5, 6)}. 이런 특성에 의해 T 림프구가 활성화되는 결핵성 홍막염에서 ADA가 증가되어 있고 다른 원인에 의한 홍수와 유의한 차이가 나서 결핵성 홍막염의 진단에 유용하게 쓰이고 있다. 본 연구에서도

0.87의 민감도와 0.97의 특이도를 보여 그 진단적 가치가 뛰어남을 알 수 있었다.

ADA와 IFN- γ 의 결핵성 홍막염의 진단적 검사로서 유용성을 비교해보면 IFN- γ 측정이 ADA 측정보다 더 유용한 경우가 몇가지 보고되어 있는데 그것은 HIV 감염환자에서의 결핵성 홍막염과 림프종 그리고 류마티양 홍막염 등이다.

ADA 활성도는 면역결핍 상태인 HIV 양성 결핵성 홍막염에서 HIV 음성 결핵성 홍막염 환자에서 보다 의미있게 낮고, HIV 양성 결핵성 홍막염 환자에서는 ADA 증가 평가의 기준치 보다 낮은 것으로 보고되어 있는데²⁹⁾ 비하여 IFN- γ 은 HIV 양성인 결핵성 홍막염 환자와 HIV 음성인 결핵성 홍막염 환자에서 차이가 나지 않고, CD4+ 세포 수가 200 세포/ul 이하인 HIV 양성 환자에서도 증가 평가 기준치 보다 높은 수치를 보여¹³⁾ HIV 양성 같은 면역 결핍 환자의 결핵성 홍막염 진단에 많은 도움이 될 것으로 생각되고 있다.

또 다른 경우는 결핵성 홍막염과 여러 가지로 비슷한 양상을 나타내는 류마티양 관절염에서의 홍막 삼출액의 경우이다. 류마티양 홍막 삼출액은 결핵성 홍막염과 비슷하게 s-IL-2R 2(soluble IL-2 receptor), ADA, TNF- α 가 증가되어 있지만^{5, 10, 14, 30)} IFN- γ 는 유의하게 낮은 것으로 보고되어 있어¹⁴⁾ 결핵성 홍막염과 감별이 된다. 류마티양 관절염에서 Th₁ 세포가 주로 발견됨에도 불구하고 활액과 홍수내 IFN- γ 수치가 낮은 것은 류마티양 관절염에서의 Th₁ 세포가 아마 하향 조절되어 있기 때문이라고 생각되어지며 이 하향조절은 IL-10, transforming growth factor- β 같은 면역조절 cytokine의 국소적 생산이 증가된 것에 기인하는 것으로 생각되고 있다³¹⁾.

그리고 림프구 증식성 질환인 림프종에 의한 홍수의 경우에는 림프구의 증식과 분화에 작용하는 효소인 ADA가 보통 상승되어 있지만 IFN- γ 는 다른 양상을 보인다. 지금까지 IFN- γ 를 측정한 23명의 림프종 환자 중 한 명에서만 IFN- γ 수치가 증가 평가 기준치 보다 증가되어 있어서^{12, 13, 15)} 0.91 정도의 특이성을 나

타내며 결핵성 흉막염과 림프종을 감별하는데 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

이와 같이 IFN- γ 는 ADA와 비교할 때 면역억제 환자에서의 결핵성 흉막염 진단, 그리고 류마티양 흉막염과 결핵성 흉막염의 감별, 또는 림프종과 결핵성 흉막염의 감별에 월등히 진단적 가치가 높다고 할 수 있고, 그러한 경우에 흉막 삼출액의 원인을 진단하는데 중요한 역할을 할 수 있다.

ADA와 IFN- γ 와의 상관관계를 알아본 결과들을 보면 유의한 상관관계를 보이는 경우도 있으나¹⁶⁾ 대부분은 유의한 상관관계를 보이지 않았고^{11, 15)} 본 연구에서도 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 이는 ADA와 IFN- γ 둘 다 T 림프구에서 주로 분비되는 것은 비슷하지만 아직 알려져 있지 않은 기전에 의해 분비되는 양상이 다른 것으로 생각되며 이러한 차이가 뚜렷하게 드러나는 경우가 위에서 살펴본 세가지 경우인 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

결핵성 흉막염과 악성 흉수는 임상증상, 징후와 흉수 내 백혈구 세포조성, 생화학적 검사로 감별하기 어렵고 미생물학적 검사와 세포진 또는 조직검사에 의해서도 확실히 진단하기 어렵다. 이런 문제 때문에 최근들어 결핵성 흉막염을 interleukin-2(IL-2), interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 같은 면역 매개물질들을 이용하여 진단하려는 시도가 있어 왔다.

결핵균에 대한 면역반응으로 주로 Th₁ 세포에 의해 분비되는 IFN- γ 는 결핵성 흉막염에서 제 1형 반응이 거의 일어나지 않는 악성 흉수 보다 훨씬 높게 측정되므로 흉수내 IFN- γ 수치의 차를 이용하여 두 질환을 감별할 수 있다. 이에 저자들은 흉수 IFN- γ 의 진단적 가치를 ADA, CEA와 비교하여 보고 한국인에서의 민감도와 특이도를 알아보았다.

방 법 :

결핵성 흉막염 40예, 악성 흉수 42예를 대상으로 흉수의 세포 조성, 생화학 검사와 IFN- γ , ADA, CEA 수치를 측정하였다.

결 과 :

흉수내 IFN- γ 와 ADA는 결핵성 흉막염에서 악성 흉수 보다 유의하게 높았고, CEA는 악성 흉수에서 결핵성 흉막염보다 유의하게 높았다.

결핵성 흉막염에서 IFN- γ 는 민감도 0.97, 특이도 1.0을 나타내었고 ADA는 민감도 0.87, 특이도 0.97을 나타내었다.

악성 흉수에서 CEA는 민감도 0.67, 특이도 1.0을 나타내었다. ADA 활성도와 IFN- γ 수치 사이에는 유의한 상관관계가 없었다.

결 론 :

IFN- γ 는 결핵성 흉막염과 악성 흉수 감별에 매우 예민하고 특이적인 양상을 보이기 때문에 경제적인 검사는 아니나 결핵성 흉막염의 진단에 유용한 검사방법으로 사용될 수 있을 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Albera C, Mabritto I, Ghio P, Scagliotti GV, Pozzi E : Lymphocyte subpopulations anlysis in pleural fluid and peripheral blood in patients with lymphocytic pleural effusion, *Respiration* 58 : 65, 1991
2. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A : High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion, *Chest* 93 : 308, 1988
3. McKenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE : Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions, *Chest* 7 : 587, 1980
4. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K : Carcinomatous and tuberculous pleural effusions ; Compari-

- son of tumor markers, *Chest* 87 : 351, 1985
5. 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
6. Baganha MF, Pego A Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR : Serum and pleural adenosine deaminase correlation with lymphocytic populations, *Chest* 97 : 605, 1990
7. Jose L Bafiales, Pedro R. Rineda, J Mark Fitzgerald, Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman H, Salazar-Lezama MI : Adenosine Deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion, *Chest* 99 : 355, 1991
8. Segura RM, Pascual C, Ocana I, Martinez JM, Ribera E, Ruiz I, Pelegri MD : Adenosine deaminase in body fluids : A useful diagnostic tool in tuberculosis, *Clin Biochem* 22 : 141, 1989
9. Orme IM, Miller ES, Roberts AD, Furney SK, Griffin JP, Dobos KM, Chi D, Rivoir B, Brennan PJ : T-lymphocytes mediating protection and cellular cytotoxicity during the course of Mycobacterium tuberculosis infection, *J Immunol* 148 : 149, 1992
10. Barnes PF, Fong S, Brennan PJ, Twomey PE, Mazumder A, Modlin RL : Local production of tumor necrosis factor and IFN- γ in tuberculous pleuritis, *J Immunol* 145 : 149, 1990
11. Shimokata K, Saka H, Murate T, Hasegawa Y, Hasegawa T : Cytokine content in pleural effusion, *Chest* 99 : 1103, 1991
12. Aoki A, Katoh O, Nakanishi Y, Kuroki S, Yamada H : A comparison study of IFN- γ , ADA, and CA125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis, *Resp Med* 88 : 139, 1994
13. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin Escribano P, B. Ortuno-de-Solo, J. Estenoz - Alfaro : Interferon- γ in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis, *Eur Respir J* 9 : 2635, 1996
14. Soderblom T, Nyberg P, Teppo A. -M, Klockars M, Riska H, Petterson T : Pleural fluid interferon- γ and tumor necrosis factor- α in tuberculous and rheumatoid pleurisy, *Eur Resp J* 9 : 1662, 1996
15. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, Alvarez-Dobano JM, Salgueiro M, Rodriguez-Suarez JR : Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon-gamma, *Chest* 103 : 458, 1993
16. 김현태, 김효석, 박준영, 안여수, 이상부, 어수택, 김용훈, 박춘식 : 결핵성 흉막염에서 Interferon- γ , Adenosine Deaminase와 Carcinoembryonic Antigen의 진단적 가치, 대한 내과 학회지 46 : 212, 1994
17. Yong-Chul Kim, Kyung-Ok Park, Hee-Seung Bom, Sung-Chul Lim, Hyung-Kwan Park, Hyun-Ju Na, Jae-Hee Park : Combining ADA, Protein and IFN- γ Best Allows Discrimination Between Tuberculous and Malignant Pleural Effusion, *Korean J of Int Med* 12 : 225, 1997
18. Guisti G : Adenosine deaminase, In : Bergmeyer Hu, ed Methods of enzymate analysis, 124 : 921, New York, Academic Press, 1966
19. Berger HW, Mejia E : Tuberculous pleurisy, *Chest* 3 : 88, 1973
20. Jay SJ : Diagnostic procedures for pleural diseases. Symposium on pleural diseases, *Clin Chest Med*, 6 : 33, 1985
21. Light RW : Malignant pleural effusion. In : Light RW, ed, Pleural diseases. 3rd edn, p94, Baltimore,

- Williams & Wilkins, 1995
22. Shimokata K, Kawachi H, Kishimoto H, Maeda F, Ito T : Local cellular immunity in tuberculous pleurisy, *Am Rev Respir Dis* 126 : 822, 1982
 23. Vilcek J, Klion A, Henriksen D, Zemtsov A, Davidson DM, Davidson M, et al : Defective gamma-interferon production in peripheral blood leukocytes of patients with acute tuberculosis, *Clin Immunol* 6 : 146, 1986
 24. Mosmann TR, Sad S : The expanding universe of T-cell subsets : Th1, Th2 and more, *Immunology today* 17:138, 1996
 25. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY : Identification of interferon gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity, *J Exp Med* 58 : 670, 1983
 26. Bermudes LE, Young EM and LS : Tumor necrosis factor, alone or in combination with IL-2, but not IFN-gamma, is associated with macrophage killing of *Mycobacterium avium* complex, *J Immunol*, 140 : 3006, 1988
 27. Yokoyama A, Maruyama N, Ito M, Kohne N, Hiwada K, Yano S: Interleukin 6 activity in pleural effusion-its diagnostic value and thrombopoietic activity, *Chest* 102 : 1055, 1992
 28. 나현주, 박석채, 강광원, 박형관, 김영철, 최인선, 박경옥 : 결핵성 및 비결핵성 흉막삼출액에서 TNF- α 농도의 진단적 의의, 결핵 및 호흡기질환 44 : 611, 1997
 29. Villena V, Echave-Sustaeta J, Lopez Encuentra A, Martin Escibano P, Navarro JA : Low ADA levels in pleural tuberculosis in HIV -seropositive patients, *Rev Clin Esp* 194 : 382, 1994
 30. Petterson T, Soderblom T, Nyberg P, Riska H, Linko L, Klockars M : Pleural fluid soluble interleukin-2 receptor in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 47 : 394, 1988
 31. Katsikis P, Chu CQ, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M : Immunoregulatory role of interleukin-10(IL-10) in rheumatoid arthritis, *J Exp Med* 179 : 1517, 1994
-