

Anthracofibrosis의 결핵활동성 지표로서 혈청 IL-2 sR α , IFN- γ , 그리고 TBGL(tuberculous glycolipid) antibody 측정의 의의

중앙대학교 의과대학 내과학교실 및 진단검사의학과교실*

정도영, 차영주*, 이병준, 정혜령, 이상훈
신종욱, 김재열, 박인원, 최병휘[§]

=Abstract=

Evaluation of Tuberculosis Activity in Patients with Anthracofibrosis by Use of Serum Levels of IL-2 sR α , IFN- γ and TBGL(Tuberculous Glycolipid) Antibody

Do Young Jeong, M.D., Young Joo Cha, M.D.*, Byoung Jun Lee, M.D.,
Hye Ryung Jung, M.D., Sang Hun Lee, M.D., Jong Wook Shin, M.D.,
Jae-Yeol Kim, M.D., In Won Park, M.D., Byoung Whui Choi, M.D.

Department of Internal Medicine and Department of Diagnostic Medical Examination,
Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Anthracofibrosis, a descriptive term for multiple black pigmentation with fibrosis on bronchoscopic examination, has a close relationship with active tuberculosis (TB). However, TB activity is determined in the later stage by the TB culture results in some cases of anthracofibrosis. Therefore, it is necessary to identify early markers of TB activity in anthracofibrosis. There have been several reports investigating the serum levels of IL-2 sR α , IFN- γ and TBGL antibody for the evaluation of TB activity. In the present study, we tried to measure the above mentioned serologic markers for the evaluation of TB activity in patients with anthracofibrosis.

Methods : Anthracofibrosis was defined when there was deep pigmentation (in more than two lobar bronchi) and fibrotic stenosis of the bronchi on bronchoscopic examination. The serum of patients with anthracofibrosis was collected and stored under refrigeration before the start of anti-TB medication. The serum of healthy volunteers (N=16), patients with active TB prior to (N=22), and after (N=13), 6

Address for correspondence :

Byoung Whui Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital
65, Hankang-ro 3ka, Yongsan-ku, Seoul, 140-757, Korea

Phone : 02-798-4745(011-9960-3016) Fax : 02-798-4745 E-mail : bwchoimd@nownuri.net

month-medication was also collected and stored. Serum IL-2 sR α and IFN- γ were measured with ELISA kit (R&D system, USA) and serum TBGL antibody was measured with TBGL EIA kit (Kyowa Inc, Japan).

Results : Serum levels of IL-2 sR α in healthy volunteers, active TB patients before and after medication, and patients with anthracofibrosis were 640 ± 174 , $1,611 \pm 2,423$, 953 ± 562 , and 863 ± 401 pg/ml, respectively. The serum IFN- γ levels were 0, 8.16 ± 17.34 , 0.70 ± 2.53 , and 2.33 ± 6.67 pg/ml, and TBGL antibody levels were 0.83 ± 0.80 , 5.91 ± 6.71 , 6.86 ± 6.85 , and 3.22 ± 2.59 U/ml, respectively. The serum level of TBGL antibody was lower than that of other groups ($p < 0.05$). There was no significant difference of serum IL-2 sR α and IFN- γ levels among the four groups.

Conclusion : The serum levels of IL-2 sR α , IFN- γ and TBGL antibody were not useful in the evaluation of TB activity in patients with anthracofibrosis. More useful ways need to be developed for the differentiation of active TB in patients with anthracofibrosis. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 55:250-256)

Key words : Anthracofibrosis, Pulmonary tuberculosis, IL-2 sR α , IFN- γ , TBGL antibody.

서 론

Anthracofibrosis는 기관지내시경 검사상 “기관지 협착을 동반한 기관지내 탄분침착”으로 정의되며 (Fig. 1), 고령의 여성에서 호발하는 것으로 알려져 있다. 흉부 X-선 검사에서는 대엽성 혹은 분엽성 무기폐가 주로 관찰되며 석회화를 동반한 중격동 림프절염이 흔히 관찰된다. Anthracofibrosis의 원인은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으나, 몇몇 연구에서 폐결핵과의 연관성이 제기되어 왔다. 예를 들면, 박 등¹은 anthracofibrosis와 기관지결핵과

의 연관성을 처음으로 제시하였으며, 김 등²은 anthracofibrosis 환자중 40%에서 활동성 결핵이 동반됨을 보고하였고, 활동성 결핵으로 진단되지 않은 환자의 13%에서 과거 결핵에 대한 치료력이 있었음을 보고하였다. Chung 등³은 anthracofibrosis 환자의 61%에서 활동성 결핵이 동반됨을 보고하였다. Kim 등⁴은 기관지내 결핵 환자에서 항결핵 치료를 하는 동안에 탄분침착이 새로 관찰되는 사실을 흉부컴퓨터촬영과 함께 보고하였다. 전 등⁶은 anthracofibrosis 환자중 다소 적은 22%에서 활동성 결핵이 동반됨을 보고하였고 이보다

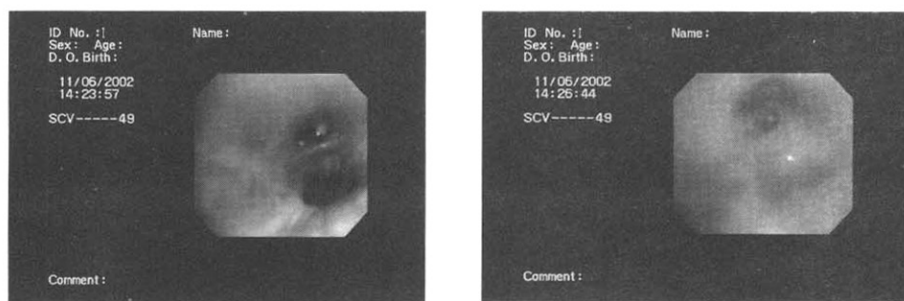


Fig. 1. Bronchoscopic findings of anthracofibrosis

는 오히려 기도질환(34%), 폐렴(24%)이 더 많이 동반됨을 보여 이전 연구와는 대조적인 결과를 보여주었다.

이상의 연구를 살펴보면 anthracofibrosis가 폐결핵과 연관성이 있을 수 있음이 강하게 시사되지만, 반대로 anthracofibrosis 환자의 반 이상에서는 결핵과의 연관성을 밝힐 수 없기 때문에 이 환자들 모두에 대해서 항결핵요법을 시행할 수는 없다. 따라서 anthracofibrosis 환자 중에서 객담검사 등으로 진단 당시에 결핵의 활동성이 바로 확인되지 않은 환자에 대한 항결핵제 치료 결정을 내리는 일은 때로는 쉽지가 않다.

결핵의 활동성의 지표로서 시도되고 있는 방법들을 살펴보면, 환자의 혈청에서 TNF- α , IL-6, IL-2, INF- γ 등의 cytokine을 측정하는 방법이 있다. Tsao 등⁷은 기관지폐포세척액에서 얻어진 Interferon-gamma(이하 INF- γ)와 Interleukin 2 soluble receptor alpha(이하 IL-2 sRa)의 수치는 폐결핵의 임상적 중증도와 치료에 대한 연관성을 보이며, 혈청 IL-2 sR(는 폐결핵 활동성에 대한 지표가 될 수 있다고 보고한 바 있다. Burgess 등⁸은 Adenosine deaminase(이하 ADA)와 INF- γ 는 결핵성 심막염에 대한 진단에 도움이 된다고 보고한 바 있다. Maekura 등⁵은 Tuberculous glycolipid(이하 TBGL) 항체를 활동성 결핵의 진단에 이용하여 81%의 민감도를 보고하였다. TBGL 항체는 결핵균 막 표면에 존재하는 당지질(glycolipid) 성분 에 대한 항체로서 결핵균 감염여부를 확인하는 혈청학적 진단 방법의 하나이다.

본 저자들은 anthracofibrosis가 결핵과 연관성은 있으나 결핵의 활동성 여부에 대해서 추가의 평가가 필요하다는 사실에 착안해서 anthracofibrosis 환자를 대상으로 활동성 결핵의 비율을 확인하고 anthracofibrosis 환자와 다른 집단(건강한 자원자, 활동성결핵 치료 전 및 치료 후 환자)과의 혈청 IL-2sRa, INF- γ 그리고 TBGL 항체 농도를 비교하

였다. 이상의 방법을 통해 anthracofibrosis 환자의 결핵활동성 평가지표로서의 혈청 IL-2 sRa, INF- γ 그리고 TBGL 항체 측정의 의의를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

총 66명을 대상으로 하였으며 각각 건강자원자 16명, 그리고 1999년 5월부터 2002년 5월 사이에 중앙대학교 병원에서 활동성 결핵으로 진단된 투약하기 직전의 환자 22명, 활동성 결핵으로 진단되고 6개월간 항결핵제 투여를 마친 환자 13명, anthracofibrosis 환자 15명을 대상으로 하였다. Anthracofibrosis 환자는 입원 당시 혹은 치료직전에 혈청을 채취하였다. 혈청 IL-2 sRa, INF- γ 의 측정방법으로는 Quantikine human ELISA(R&D system, USA)으로 측정하였다. 그리고 TBGL 항체 측정방법으로는 Sandwich TBGL EIA(Kyowa Inc, Japan) 방법으로 41배로 희석된 피검혈청을 well에 고상화시킨 TBGL 항원에 첨가하면 특이항체에 대하여 항원-항체 복합체가 형성되는 원리를 사용하였다. 본 연구에서는 결핵균 도말 또는 배양에 양성 소견을 보이거나 병리학적으로 진단된 경우, 그리고 흉막삼출에서 측정된 ADA가 45(U/L) 이상인 경우를 활동성 폐결핵의 진단기준으로 삼았으며, 방사선소견만으로 결핵진단을 내렸던 경우는 제외하였다. 섬유화협착이 동반된 탄분침착이 1개의 대엽성 기관지나 또는 2개 이상의 분엽성 기관지에 침범된 소견이 기관지내시경에서 관찰되면 anthracofibrosis로 진단을 내렸다.

통계분석에서 각 군사이에 측정결과와 비교는 one way ANOVA 방법을 이용하였으며, p value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 통계적으로 유의한 경우에는 Duncan & Tukey methods를 이용해 subhoc analysis를 시행하였다.

Table 1. Demographic data of study groups

		Age(mean, median (SD)	M:F
Anthracofibrosis	Active TB	76세, 76세 \pm 7	0:6
	Others	68세, 70세 \pm 7	1:8
건강한 자원자		26세, 26세 \pm 2	7:9
결핵치료 전 환자		46세, 46세 \pm 18	12:10
결핵치료 후 환자		42세, 37세 \pm 21	7:6

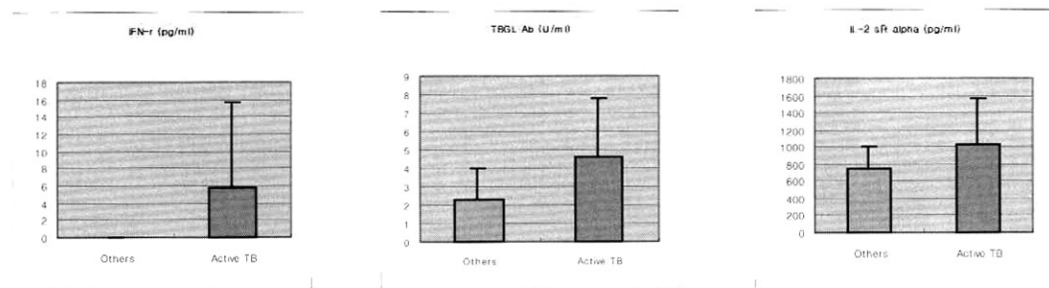


Fig. 2. Serum levels of IL-2 sR-alpha, IFN- γ and TBGL Ab between the active Tb group and other groups in patients with anthracofibrosis.

결 과

15명의 Anthracofibrosis 환자의 특성을 살펴보면 (Table 1), 중앙연령은 73세였고 54세부터 83세까지 분포되어 있었다. 남녀비는 1:14로 거의 모두가 여성이었으며 대상환자 모두에서 흡연력이 없었다. Anthracofibrosis 환자중에 활동성 폐결핵으로 진단된 환자에서 결핵균 도말 또는 배양 양성인 2명 (객담양성:1명, 객담과 기관지폐포 세척액 모두 양성: 1명), 병리학적 조직검사 양성인 2명(기관지내시경하 조직검사 양성: 1명, 흉부컴퓨터 단층촬영하 바늘생검 양성: 1명), 결핵균과 병리학적 조직검사 모두 양성인 2명이었다. 최종진단은 활동성 결핵이 6례, 폐암이 2례 순이었다.

활동성폐결핵으로 진단된 환자의 특성을 살펴보면, 총 환자 수는 35명이었고, 남자 19명, 여자 16명(남녀비 19:16), 나이(중간값 \pm 표준편차)는 45세 \pm 19 였다. 활동성 결핵의 진단방법으로는 객담

항산균 도말양성/객담 결핵균 배양 양성인 15명, 조직검사로 결핵성 육아종이 확인된 경우가 12명, 그리고 흉막액의 ADA가 45 U/L 이상이었던 환자가 8명 이었다. 건강한 자원자는 총 16명으로 남자 7명, 여자 9명(남녀비 7:9)이었고, 나이(중간값 \pm 표준편차)는 26세 \pm 2 이었다.

건강한 자원자, 결핵치료전 환자, 결핵치료후 환자, 그리고 anthracofibrosis 환자의 혈청 IL-2 sRa는 각각 640 ± 174 , $1,611 \pm 2,423$, 953 ± 562 , 863 ± 401 pg/ml, IFN- γ 농도는 각각 0, 8.16 ± 17.34 , 0.70 ± 2.53 , 2.33 ± 6.67 pg/ml, 그리고 TBGL 항체 농도는 각각 0.83 ± 0.80 , 5.91 ± 6.71 , 6.86 ± 6.85 , 3.22 ± 2.59 U/ml였다. TBGL 항체 농도만이 건강한 자원자에서 다른 군에 비해 낮았을 뿐($p < 0.05$), IL-2 sRa와 IFN- γ 농도는 네 군 사이에 차이가 없었다(Fig. 3). Anthracofibrosis 환자 중에서 나중에 활동성 결핵으로 진단된 6명과 나머지 9명 사이에서도 상기한 지표의 농도 차이는 관찰되지 않았다.

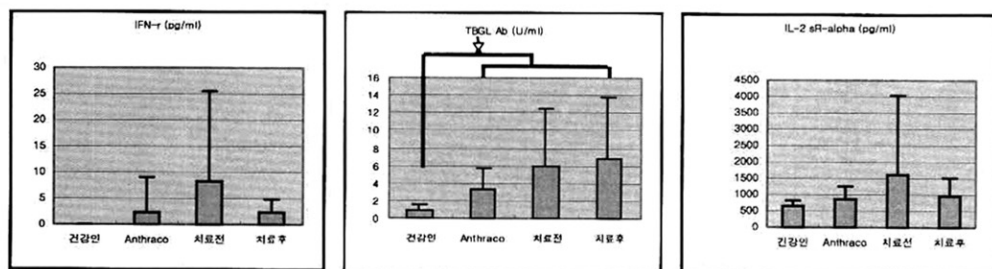


Fig. 3. Serum levels of IL-2 sR-alpha, IFN- γ and TBGL Ab among healthy controls, patients with anthracofibrosis, and patients with active tuberculosis before and after anti-Tbc medication ($P < 0.05$).

고 찰

기관지 내시경 검사상 "탄분 침착 및 협착"을 보였던 anthracofibrosis 환자의 임상적 특징과 활동성 폐결핵과의 연관성을 확인하였으며, 건강한 자원자, 항결핵치료 전후의 활동성 폐결핵환자, anthracofibrosis 환자들에서 혈청 IL-2 sR α , IFN- γ , TBGL 항체를 측정하여 anthracofibrosis 환자에서 활동성 폐결핵을 예측가능한지를 알아보았다.

본 연구의 anthracofibrosis 환자들은 평균 71.3세, 남자대 여자의 비가 1:14로 기존의 보고와 유사하게 고령의 여성에서 호발하는 경향을 보였으며(Table 1), 15명의 anthracofibrosis 환자중 6명에서 활동성 결핵이 진단되어(40%) 기존의 보고(40% 전후)와 유의한 수치를 보였고 나머지 9명중에 과거 결핵에 대한 치료력이 있는 환자가 1명으로(11%) 기존의 13%와 유사한 결과를 보였다. 환자-대조군 연구에서는 각각 대상군의 나이와 성별을 맞추어야 되나 anthracofibrosis 환자는 대개 나이가 고령이며 주로 여성 환자로 보고되었고, 본 연구에서도 대상군의 나이와 성별이 치우쳐 있어서 같은 나이와 성별의 대조군을 충분히 선택하지 못한 점이 본 연구의 한계라고 생각되어지며, 하지만 향후 추가의 연구를 계획할 때는 이러한 점을 반드시 고려하여 계획을 수립하는 것이 필요

할 것으로 생각된다.

결핵과 관련된 면역체계를 살펴보면⁹, 세포매개성 면역은 결핵에 대한 방어에 있어 부분적인 역할을 수행하나, 체액성 면역은 이에대한 역할이 없으며, 세포매개성 면역은 대식세포와 T 세포(주로 CD4⁺ 림프구)에 의해서 이루어지고, 대식세포는 직접적인 탐식작용을 수행하며 CD4⁺ 림프구는 lymphokine에 의해 작용을 나타낸다. 결핵에 감염된 이후에 폐포대식세포에서는 다양한 cytokine, 즉 IL-1, IL-6, TNF- α 들을 분비하며 CD4⁺ 림프구를 증식시키고 TH1 CD4⁺ 림프구는 INF- γ 와 IL-2를 생산해 세포매개성 면역을 촉진시킨다. 이러한 INF- γ 와 IL-2가 결핵의 정도와 치료에 대한 반응과 연관성을 보인다는 기존의 보고⁷가 있었으며 이에 본 연구는 이러한 보고에 대하여 다시 확인하는 동시에, 나아가 anthracofibrosis와 결핵과의 연관성을 바탕으로 anthracofibrosis 환자에서 활동성 결핵을 예측하는데 있어 INF- γ 와 IL-2가 의미가 있는지를 알아보고자 하였다.

INF- γ 는 건강대조군과 질병군들(결핵치료전과 후, anthracofibrosis)의 비교에 있어 유의한 차이를 보이지 않았으나, anthracofibrosis 환자 15명중에 활동성 결핵으로 진단되지 않은 9명 전원에서 INF- γ 는 "0"수치를 보였으며, 활동성 결핵으로 진단된 6명중 4명에서 "0"수치를 보였고 나머지 2명

에서 일정 수준 이상의 수치를 보였다(Fig. 2). 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 ($P=0.06$) 차이를 보이는 경향을 나타내었으며 대상 수가 적었기 때문에 향후 더 많은 대상으로 한 연구가 필요하다고 생각된다.

IL-2sRa는 기대와는 달리 건강대조군과 질병군들(결핵치료전과 후, anthracofibrosis)의 비교에 있어 유의한 차이를 보이지 않았으며 anthracofibrosis내의 활동성 결핵과 비활동성 결핵군과의 비교에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 이 결과에 대해 더 많은 환자를 대상으로한 연구로 추가 확인이 필요할 것으로 보인다.

TBGL 항체는 Maekura 등⁵의 보고에서 보면 TBGL은 결핵균 세포표면에 존재하는 당지질(glycolipid) 성분들 중의 하나로서 결핵균에 감염된 사람의 혈액에서 TBGL에 의한 항체가 생성되어지며, 결핵감염에 대한 진단 양성율이 81%로 측정되었다. 결핵균에 대하여 일반적으로 시행되어지고 있는 객담결핵균 배양검사에 비해 민감도가 높고, 진단에 소요되는 시간(2시간 이내)이 짧아서 유용성이 시사된 바 있다.

본 연구에서는 이러한 기존의 보고를 바탕으로 TBGL 항체의 의미를 재측정하고 anthracofibrosis에서 결핵의 활동성 여부를 평가하는데 도움이 되는지를 알아보려고 하였다. 건강인에 비해 결핵치료전, 결핵치료후, anthracofibrosis 환자군에서 통계학적으로 유의하게 증가된 수치($P<0.05$)를 보였으나 anthracofibrosis 환자군 내에서 활동성 결핵군과 비활동성 결핵군 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 연구 계획시 anthracofibrosis 환자의 결핵활동성 조기지표로 혈청 cytokine들을 측정하였는데 예상과는 달리 양성결과가 나오지 않아서 의미있는 결론에 도달하지 못하였으나 TBGL 항체는 환자와 건강대조군의 차이를 보였으므로 향후 임상적 유용성에 대한 가능성을 기대할 수 있다고 생각된다.

요 약

연구배경 :

기관지내시경에서 관찰되는 anthracofibrosis가 활동성결핵과 연관이 있다는 보고가 있으나, 관찰 당시에 결핵의 활동성 여부가 확실하지 않아서 항결핵치료 시행여부를 결정하기 어려운 경우가 있다. 본 연구에서는 결핵의 활동성과 연관이 높은 IL-2 sRa, IFN- γ 의 혈청 농도와 결핵의 혈청진단방법인 TBGL 항체의 농도가 anthracofibrosis 환자에서 결핵의 활동성 여부를 진단하는데 도움이 되는지를 알아보려고 하였다.

방 법 :

건강한 자원자(16명), 활동성결핵으로 진단되어 투약하기 직전의 환자(22명), 활동성결핵으로 진단되고 6개월간 항결핵제 투여를 마친 환자(13명), 그리고 anthracofibrosis 환자(15명)에서 혈청을 채취한 뒤, IL-2 sRa, IFN- γ 그리고 TBGL 항체의 농도를 ELISA 방법으로 측정하였다.

결 과 :

건강한 자원자, 결핵치료전 환자, 결핵치료후 환자, 그리고 anthracofibrosis 환자의 IL-2 sRa는 각각 640 ± 174 , $1,611 \pm 2,423$, 953 ± 562 , 863 ± 401 pg/ml, IFN- γ 농도는 각각 0, 8.16 ± 17.34 , 0.70 ± 2.53 , 2.33 ± 6.67 pg/ml, 그리고 TBGL 항체 농도는 각각 0.83 ± 0.80 , 5.91 ± 6.71 , 6.86 ± 6.85 , 3.22 ± 2.59 U/ml였다.

TBGL 항체 농도만이 건강한 자원자에서 다른 군에 비해 낮았을 뿐($p<0.05$) IL-2 sRa와 IFN- γ 농도는 네 군 사이에 차이가 없었다.

Anthracofibrosis 환자 중에서 나중에 활동성 결핵으로 진단된 6명과 나머지 9명 사이에서도 상기한 지표의 농도 차이는 관찰되지 않았다.

결 론 :

1) Anthracofibrosis 환자의 40%에서 활동성 결핵이 동반되었다.

- 2) 혈청 IL-2 sRα, IFN-γ 그리고 TBGL 항체 농도는 anthracofibrosis에서 결핵의 활동성 지표로 유용하지 않았다.
- 3) 혈청 TBGL 항체 농도는 건강한 자원자와 나머지 군 사이에 유의한 차이를 보였다.

참 고 문 헌

1. 박인원, 유철규, 권오정, 김영환, 한성구, 심영수등. 기관지 내시경상 기관지 점막 색소 침착의 임상적 의의. 결핵 및 호흡기질환 1991;38:280-6.
2. 김재열, 박재석, 강민중, 유철규, 김영환, 한성구등. 기관지내 Anthracofibrosis 와 결핵의 연관성. 대한내과학회지 1996;51:1-7.
3. Chung MP, Lee KS, Han JG, Kim HJ, Rhee CH, Han YC et al. Bronchial stenosis due to anthracofibrosis. Chest 1998;113:344-50.
4. Kim HY, Im JG, Goo JM, Kim JY, Han SK, Lee JK et al. Bronchial anthracofibrosis (Inflammatory bronchial stenosis with anthracotic pigmentation): CT findings. AJR 2000;174:523-7.
5. Ryoji Maekura, Yoshinari Okuda, Masaru Nakagawa, Touro Hiraga, Souichirou Yokota, Masami Ito et al. Clinical evaluation of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin g antibody assay for rapid serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. JCM 2001;39:3603-8.
6. 전재현, 윤혜진, 김광현, 박재은, 김민선, 김연재등. 기관지 탄분섬유화증의 임상적 고찰. 2002; 제53차 대한내과학회지 추계학술대회초록집 S 106.
7. Tsao TC, Huang CC, Chiou WK, Yang PY, Hsieh MJ, Tsao KC. Levels of interferon-gamma and interleukin-2 receptor-alpha for bronchoalveolar lavage fluid and serum were correlated with clinical grade and treatment of pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:720-7.
8. Burgess LJ, Reuter Helmuth, Carstens ME, Taljaard JF, Doubell AF. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. Chest 2002;122:900-5.
9. Raviglione MC, O'Brien RJ. Chapter 169. Tuberculosis. In :Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York : Mc Graw-Hill,Inc.; 2000.p. 1026-7
10. Dannenberg AM, Tomashefski JF. Chapter 160. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In : Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3th ed. New York: Mc Graw-Hill,Inc.; 1998.p.2449-50