

결핵성 흉막염의 진단에서 결핵균 항원 자극에 의한 흉수 세포의 IFN- γ 분비 검사의 유용성

단국대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 미생물학교실²

박재석¹, 김윤섭¹, 지영구¹, 이계영¹, 최주영², 조성애², 조상래²

The Utility of Pleural Fluid Cell IFN- γ Production Assay in the Diagnosis of Tuberculous Pleurisy

Jae Seuk Park¹, Youn Seup Kim¹, Young Koo Jee¹, Kye Young Lee¹, Jooyoung Choi², Sungae Cho², Sang-Nae Cho²

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine¹,

Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine²

Background : Diagnosis of tuberculous pleurisy is sometimes difficult using conventional diagnostic methods. We have investigated the utility of pleural fluid cell IFN- γ production assay in the diagnosis of tuberculous pleurisy.

Methods : We prospectively performed pleural fluid cell IFN- γ production assay in 39 patients with tuberculous pleural effusions (TPE) and in 26 patients with nontuberculous pleural effusions (NTPE) (13 malignant pleural effusions and 13 parapneumonic effusions). Pleural fluid cells were cultured in DMEM media and stimulated with purified protein derivatives (PPD), and phytohemagglutinin (PHA) for 24 hr. The amount of IFN- γ released in the culture supernatant was quantitated by IFN- γ ELISA assay. We have also measured adenosine deaminase (ADA) activities and IFN- γ concentrations in the pleural fluid.

Results :

- 1) The pleural fluid levels of ADA activity and IFN- γ concentrations were significantly higher in TPE than NTPE ($p < 0.01$).
- 2) IFN- γ production in TPE cells stimulated by PPD ($755,266 \pm 886,636$ pg/ml) was significantly higher than NTPE cells ($3,509 \pm 6,980$ pg/ml) ($p < 0.01$). By considering the fact that IFN- γ concentrations over 10,000 pg/ml is a criteria for the diagnosis of TBE, sensitivity and specificity of the test were 97.4 and 92.3%, respectively.
- 3) The ratios of IFN- γ production by the stimulation with PPD and PHA (PPD/PHA) were significantly higher in TPE cells (59 ± 85) than NTPE cells (5 ± 18) ($p < 0.01$). Considering the criteria for the diagnosis of TBE as PPD/PHA ratio over 5, sensitivity and specificity of the test were 76.9 and 92.3%, respectively.

Conclusion : Pleural fluid cell IFN- γ production assay may be useful for the diagnosis of tuberculous pleurisy.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 186-192)

Key words : Tuberculosis, Pleurisy, PPD, IFN- γ

서 론

결핵성 흉막염은 우리나라에서 가장 흔히 관찰되는 폐외결핵(extrapulmonary tuberculosis)이지만 임상 증상과 흉수(pleural effusion) 소견이 다양하고, 비특

이적이어서 흉수를 동반하는 다른 질환들과 감별이 어려운 경우가 많다. 결핵성 흉막염을 진단하기 위해서는 흉수에서 결핵균을 증명하거나 흉막 조직생검에서 육아종성 염증반응(granulomatous inflammation)을 관찰하는 것이 필요하다. 그러나 결핵성 흉막염 환자의 흉수 도말검사에서 결핵균이 검출되는 경우는 거의 없으며(0-1%)^{1,2}, 흉수 배양검사의 경우 23%-60%에서 결핵균이 증명되지만^{3,4} 결과를 알기 위해서는 약 6-8주의 시간이 필요해 초기에 치료방침을 결정하는 데에는 도움이 되지 못한다. 최근 흉수에서 결핵균 특이 DNA를 핵산증폭검사(polymerase chain reaction: PCR)로 확인하는 방법이 임상에서 사용되고 있으나 이 또한 민감도가 낮은 단점이 있다⁵. 흉막

본 연구는 2004학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

Address for correspondence : **Jae Seuk Park, MD.**
Department of Internal Medicine, Dankook University
College of Medicine 16-5, Anseo-dong Chonan, 330-715,
Korea
Phone : 041-550-3055 Fax : 041-556-3256
E-mail : jspark@dankook.ac.kr
Received : Jun. 9. 2005
Accepted : Apr. 10. 2005

조직생검은 결과를 빨리 볼 수 있다는 장점이 있지만 침습적이며 여러 번 반복하여 시행하더라도 특징적인 병리 소견을 관찰 할 수 없는 경우가 많다^{6,7}. 최근 흉수 adenosine deaminase(ADA) 활성도 측정이 결핵성 흉막염의 진단에 유용하게 이용되고 있지만 이 또한 위음성과 위양성을 보일 수 있다⁸.

결핵균에 대한 숙주의 방어기전에서 T 림프구를 주축으로 하는 세포매개성 면역반응이 핵심적인 역할을 하는 것은 잘 알려져 있다. 결핵균이 흉강으로 들어오면 말초혈액에서 흉강으로 결핵균 특이 T 림프구들이 모여들고(compartmentalization) 증식과 분화를 하면서 Interferon- γ (IFN- γ) 등을 분비하여 결핵균에 대한 방어적 면역반응을 일으킨다^{6,9}. 그러므로 결핵성 흉수에는 IFN- γ 농도가 증가되어 있으며 결핵성 흉막염의 진단에서 흉수에서 IFN- γ 농도 측정이 이용될 수 있다는 보고도 있다¹⁰. 그러나 결핵 이외의 원인에 의한 흉수에서도 IFN- γ 농도가 증가되는 경우가 있고 검사방법 또한 복잡하여 결핵성 흉막염의 진단에 널리 이용되지 못하는 실정이다^{8,11}.

결핵성 흉수에서 얻은 림프구들이 결핵균 항원의 자극을 받으면 IFN- γ mRNA 및 단백질의 분비가 증가하는 것은 잘 알려져 있다¹²⁻¹⁴. 그러므로 흉수세포들을 결핵균 항원들로 자극한 후 IFN- γ 분비를 측정하는 방법은 흉수의 원인이 결핵균일 경우에만 특이적으로 반응할 것이므로 결핵성 흉수와 다른 원인의 흉수를 감별 진단하는데 유용하게 이용될 수 있을 것이다. 이에 본 연구에서는 결핵성 흉막염의 진단을 위한 흉수세포의 IFN- γ 분비검사의 유용성을 알아보고 흉수 ADA 활성도와 IFN- γ 농도 측정과 비교하여 보았다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 2월부터 2004년 11월까지 단국대학교 병원에 내원한 환자 중에서 일측성 흉수를 동반한 107명의 환자들을 대상으로 하였다. 흉수의 원인진단을 위해 흉수천자를 시행할 때 동시에 헤파린으로 처리한 주

사기로 20 ml의 흉수를 따로 얻어 흉수세포 IFN- γ 분비검사를 시행하였다. 흉수 채취 2 개월 후에 후향적으로 대상환자들의 흉수검사, 결핵균을 포함한 미생물검사, 세포진검사(cytology), 방사선 소견, 치료에 대한 반응 등의 임상소견으로 결핵성 흉막염, 부폐렴성 흉수(parapneumonic effusion), 암성 흉수(malignant pleural effusion)로 진단이 가능하였던 65명의 환자들의 임상소견 및 검사소견, 그리고 흉수세포 IFN- γ 분비검사 결과를 분석하였다. 결핵성 흉막염의 진단은 임상증상 및 흉부 방사선 소견상 결핵성 흉막염에 합당한 소견을 보이며, 객담, 흉수와 흉막조직에서 결핵균이 검출되거나, 흉막생검에서 육아종성 병변이 관찰되거나, 흉수 검사상 임파구가 50% 이상인 삼출액의 소견을 보이고, ADA가 40 IU/L 이상이고 carcino-embryonic antigen(CEA)이 10 ng/ml 이하인 경우로 하였다⁸. 암성 흉수는 임상적으로 암성 흉수에 합당한 소견이 있으면서 흉수 세포진검사에서 암세포가 증명되거나 흉수 CEA 농도가 10 ng/ml 이상인 경우로 하였다¹⁵. 부폐렴성 흉수는 임상소견과 방사선 소견상 폐렴에 합당하고 폐렴과 동반된 흉수가 있으며 항생제 치료로 폐렴의 호전과 함께 흉수가 소실되었을 경우에 진단 하였다¹⁶.

2. 결핵균 항원 및 mitogen

흉수세포의 IFN- γ 분비를 자극하기 위한 결핵균 항원으로는 purified protein derivatives(PPD)(Statens Seruminstitut, Copenhagen, Denmark)를 이용하였고 비특이 자극제(nonspecific stimulator)인 mitogen으로는 phytohemagglutinin(PHA)(GIBCO BRL, Rocville, MD, USA)를 이용하였다.

3. 흉수세포 IFN- γ 분비검사

헤파린으로 처리된 흉수를 10 분간 원심분리하여 세포 덩어리를 얻고, 이를 5% fetal bovine serum(FBS), 2 mM glutamine, 100 ng/ml penicillin, 그리고 100 ng/ml streptomycin을 포함한 DMEM 배지에 재부유액을 만든 뒤에 24-well 배양접시에 500 μ l씩 첨가하

여 배양하였다. 결핵균 항원과 mitogen 자극에 의한 흉수세포의 IFN- γ 분비능을 알아보기 위하여 흉수세포 배양액에 PPD와 PHA를 각각 5 ug/ml씩 첨가하여 24 시간 배양한 후 배양상층액을 얻어서 -20°C에 보관하였다. IFN- γ 의 농도는 enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) 방법(Becton Dickinson, NJ, USA)으로 측정하였다. IFN- γ 농도는 3번 반복한 검사의 평균을 이용하였다(mean of triplicate experiments).

4. 통계 분석

결과는 평균±표준편차로 나타내었다. 통계처리는 student's t-test로 하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

대상환자들의 흉수의 원인으로 결핵성 흉수가 39명, 비결핵성 흉수가 26명(부폐렴성 흉수 13명, 암성 흉수 13명)이었다. 암성흉수의 원인으로는 폐암이 9례(비소세포폐암 6례, 소세포성폐암 3례), 중피종(mesothelioma) 1례, 폐의 장기에서의 전이에 의한 암성 흉수가 3례였다. 각 군의 환자들의 임상적 특징은 Table 1과 같았다. 결핵성 흉막염 환자의 평균 연령은 48.7±21.3세, 부폐렴성 흉수 환자의 평균연령은 64.1±16.5세, 악성 흉수 환자의 평균연령은 66.7±11.2세였다. 흉수 백혈구 중에서 림프구가 차지하는 비율을 보았을 때 결핵성 흉막염의 경우 73±25%, 부폐렴성 흉수의 경우 39±35%, 암성 흉수의 경우 62±35%였다.

2. 흉수 ADA 활성도

ADA 활성도 검사를 시행한 39례의 결핵성 흉수의 ADA 활성도는 86.2±25.5 IU/L로 25례의 비결핵성 흉수의 30.4±16.3 IU/L보다 높았다($p<0.01$)(Figure 1). 결핵성 흉막염의 진단기준을 40 IU/L 이상으로 잡았을 때 흉수 ADA 활성도 검사의 민감도(sensitivity)는 97.4%, 특이도(specificity)는 76.0%였다.

3. 흉수 IFN- γ 농도

결핵성 흉수에서 IFN- γ 의 농도는 8,104±8,225 pg/ml로 비결핵성 흉수의 34±97 pg/ml보다 높았다($p<0.01$)(Figure 2). 결핵성 흉막염의 진단기준을 300 pg/ml 이상으로 잡았을 때 흉수 IFN- γ 농도 측정의 민감도는 97.4%, 특이도는 96.2%였다.

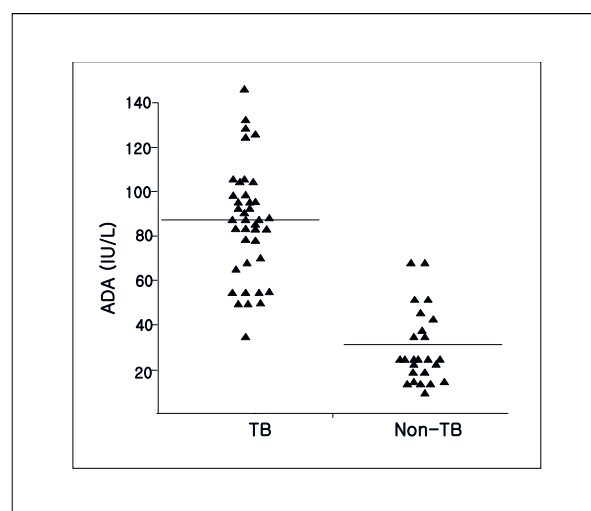


Figure 1. Pleural fluid ADA activity in tuberculous pleurisy(TB)(n=39) and nontuberculous effusion(Non-TB)(n=25). The pleural fluid ADA activity was significantly higher in TB than Non-TB($p<0.01$).

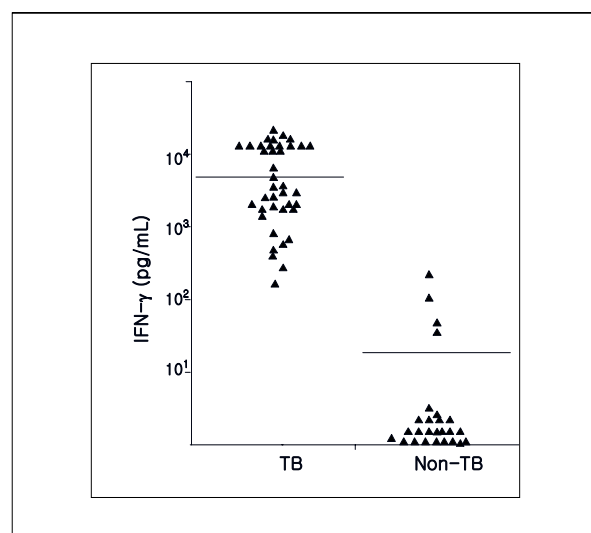


Figure 2. Pleural fluid IFN- γ level in tuberculous pleurisy(TB)(n=39) and nontuberculous effusion(Non-TB)(n=26). The pleural fluid IFN- γ concentrations was significantly higher in TB than Non-TB($p<0.01$).

4. 결핵균 항원 자극에 의한 흉수 세포의 IFN- γ 분비

PPD로 흉수세포들을 자극하였을 때 흉수세포 배양액에서의 IFN- γ 농도는 결핵성 흉막염의 경우 $755,266 \pm 886,636$ pg/ml로 비결핵성 흉수의 $3,509 \pm 6,980$ pg/ml

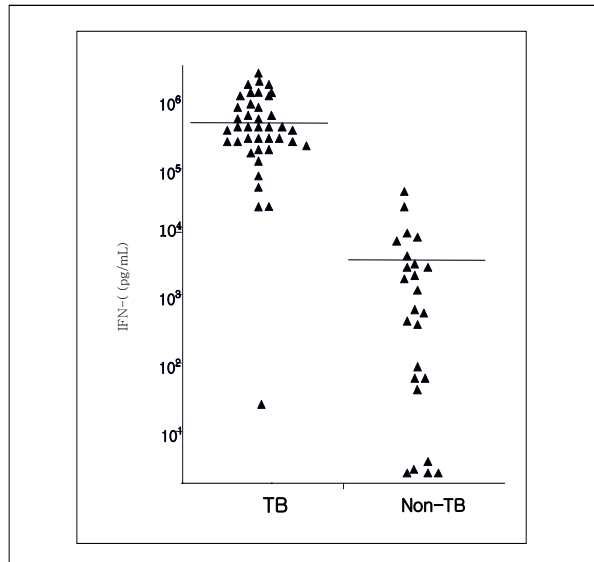


Figure 3. IFN- γ production by tuberculous pleural cells (TB)(n=39) and nontuberculous pleural cells (Non-TB)(n=26) after 24 h stimulation with PPD. IFN- γ concentrations was significantly higher in TB than Non-TB ($p < 0.01$).

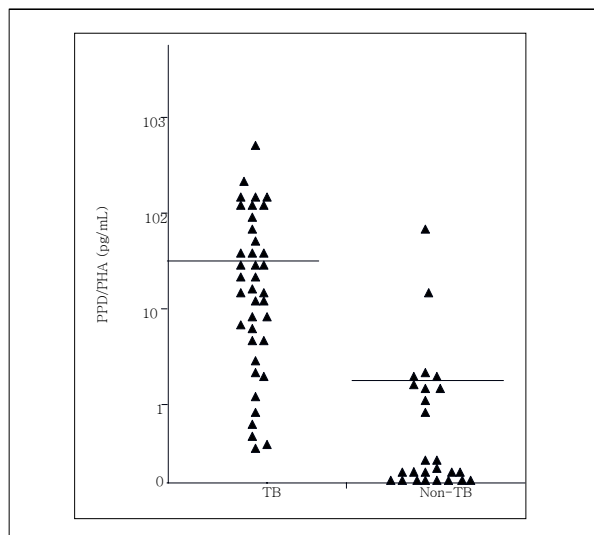


Figure 4. The ratio of IFN- γ production after 24 h stimulation with PPD and PHA(PPD/PHA) by tuberculous pleural cells(TB)(n=39) and non-tuberculous pleural cells(Non-TB)(n=26). PPD/PHA was significantly higher in TB than Non-TB($p < 0.01$).

보다 높았다($p < 0.01$)(Figure 3). 결핵성 흉막염의 진단기준을 IFN- γ 농도가 10,000 pg/ml 이상인 경우로 정의하였을 경우 민감도는 97.4%, 특이도는 92.3%였으며 위양성율(false positive rate)은 7.7%, 위음성율(false negative rate)은 2.6%였다. 그리고 양성 예측도(positive predictive value)는 92.7%, 음성 예측도(negative predictive value)는 97.3%였다.

흉수세포를 PPD로 자극했을 때 배양액에서의 IFN- γ 농도를 PHA로 자극했을 때의 IFN- γ 농도로 나누었을 때의 비(PPD/PHA)는 결핵성 흉수의 경우 59 ± 85 로 비결핵성 흉수의 5 ± 18 보다 높았다($p < 0.01$)(Figure 4). 비결핵성 흉수의 PPD/PHA 비의 평균이 5로 높게 나온 것은 비결핵성 흉수 환자 중 2 명에서 PPD/PHA 비가 10 이상으로 높게 나왔기 때문인데 이들 2명의 환자들에서 얻은 흉수세포들을 PPD로 자극했을 때 IFN- γ 농도는 모두 10,000 pg/ml 이하였다. 결핵성 흉막염의 진단기준을 PPD/PHA가 5 이상인 경우로 정의하였을 경우 민감도는 76.9%, 특이도는 92.3%였으며 위양성율은 7.7%였고 위음성율은 23.1%였다. 그리고 양성 예측도는 91.0%였으며 음성 예측도는 80.0%였다.

고 찰

결핵성 흉막염은 우리나라에서 가장 흔한 삼출성 흉수의 원인질환이지만 결핵균검사와 흉막조직생검과 같은 전통적인 검사방법으로 조기진단이 어려운 경우가 많다. 따라서 최근 결핵성 흉막염을 다른 원인의 삼출성 흉수와 감별진단하기 위한 여러 가지 방법들이 모색되고 있다⁸.

ADA는 adenosine을 inosine으로 변환시키는 효소로서 세포매개성 면역반응의 정도에 비례하여 대식세포와 림프구에서 분비된다. 따라서 결핵성 흉막염의 경우 흉수 ADA 활성도가 다른 원인의 흉수에 비해 높은 것이 밝혀짐에 따라 최근 ADA 활성도의 측정이 결핵성 흉막염의 진단에 유용하게 사용되고 있다¹⁶. 그러나 ADA 활성도의 증가는 결핵성 흉막염에 만 특이적이지 않고 부폐렴성 흉수, 암성 흉수, 그리고 류마티스성 흉막염(rheumatoid pleuritis)에서도 높게 나올

수 있다^{16,17}. 그리고 후천성 면역결핍증후군 환자처럼 세포매개성 면역반응이 억제된 경우 ADA의 활성도가 낮게 나올 수 있으며^{18,19}, 노년층의 결핵성 흉막염 환자에서도 흉수 ADA 활성도가 젊은층의 환자에 비해 낮게 나오는 경우가 많다²⁰. 그러므로 흉수 ADA 활성도 측정은 검사 방법이 간단하여 널리 이용되고 있지만 위음성과 위양성의 가능성이 있으므로 결과를 해석할 때 주의하여야 한다. 본 연구에서도 결핵성 흉수의 진단기준으로 ADA 활성도를 40 IU/L 이상으로 정했을 때 2.6%에서 위음성을 보였으며 24.0%에서 위양성을 보였다(Figure 1).

IFN- γ 는 활성화된 T 림프구에서 분비되는 대표적인 사이토카인으로 결핵성 흉수에서 IFN- γ 농도가 증가되어 있는 것은 잘 알려져 있다¹⁰. 그러므로 흉수에서 IFN- γ 농도를 측정하는 것은 결핵성 흉막염의 진단에 이용될 수 있을 것이다¹¹. 본 연구의 경우 결핵성 흉수에서 IFN- γ 의 농도가 비결핵성 흉수의 농도보다 높았으며 결핵성 흉막염의 진단기준을 300 pg/ml 이상으로 잡았을 때 흉수 IFN- γ 농도 측정의 민감도는 97.4%, 특이도는 96.2%였다. 그러므로 흉수 IFN- γ 농도 측정의 특이도가 흉수 ADA 활성도 측정의 특이도보다 높아서 결핵성 흉막염과 다른 원인의 흉수의 감별진단에서 더 유용하게 이용될 수 있음을 알 수 있다. 그러나 림프종과 같은 종양성 질환과 관련된 흉수에서도 IFN- γ 농도가 증가될 수 있으며²¹, 본 연구에서도 부폐렴성 흉수 환자 중 1명에서 흉수 IFN- γ 농도가 486 pg/ml로 높았다(Figure 2). 그러므로 결핵성 흉막염의 진단에 있어서 흉수에서 단순히 IFN- γ 농도를 측정하는 것보다 더 특이적인 검사방법이 아쉬운

실정이다.

결핵성 흉막염의 경우 흉강에서 결핵균에 대한 세포매개성 면역반응이 활발히 일어나므로 흉수에서 얻은 림프구들은 대부분 결핵균 특이 림프구들이고 이들을 결핵균 항원으로 자극하면 IFN- γ 분비가 증가하는 것이 잘 알려져 있다¹⁴. 그러므로 결핵균 항원 자극에 의한 흉수세포들의 IFN- γ 분비능을 비교하는 검사가 결핵성 흉막염을 진단하는데 유용하게 이용될 수 있을 것이다. 결핵성 흉막염의 진단에 있어서 흉수세포 IFN- γ 분비검사의 유용성을 알아본 본 연구에서 PPD로 흉수세포들을 자극하였을 경우 흉수세포 배양액에서의 IFN- γ 농도는 결핵성 흉수세포에서 비결핵성 흉수세포에 비해 유의하게 높았다(Figure 3). 결핵성 흉막염의 진단기준을 10,000 pg/ml 이상으로 잡았을 때 흉수 IFN- γ 농도의 민감도는 97.4% 이고 특이도는 92.3%였다.

IFN- γ 는 주로 흉수 림프구가 분비하므로 환자들의 흉수 림프구의 IFN- γ 분비능을 서로 비교하기 위해서는 결핵균 항원으로 자극하기 전에 동일한 밀도의 림프구 부유액을 만들어야 한다. 왜냐하면 대상 환자들의 흉수에는 서로 다른 밀도의 림프구들이 존재하므로(Table 1), 흉수세포들의 IFN- γ 생산능은 림프구 밀도에 영향을 받을 수 있기 때문이다. 그러나 흉수세포들 중에서 림프구만 따로 분리하여 일정한 밀도의 부유액으로 만들기 위해서는 많은 시간과 노력이 필요하여 검사실에서 쉽게 시행할 수 없는 단점이 있다¹². 그러므로 본 연구에서는 검사과정을 단순화하기 위하여 일정한 농도의 림프구 부유액을 만드는 대신에 각 환자의 검체를 결핵균 항원(PPD)과 nonspecific

Table 1. Demographic and clinical features of patients

	Tuberculosis (n = 39)	Pneumonia (n = 13)	Cancer (n = 13)
Age (yr)	48.7 \pm 21.3	64.1 \pm 16.5	66.7 \pm 11.2
M/F	25/14	11/2	10/3
Sx. onset to tapping (days)*	14.4 \pm 12.9	8.0 \pm 5.3	35.1 \pm 48.3
Pleural fluid WBC/mm ³)	3331 \pm 5108	12975 \pm 18012	2427 \pm 2721
Lymphocyte % [†]	73 \pm 25	39 \pm 35	62 \pm 35
Protein(g/dl)	5.0 \pm 0.8	4.0 \pm 1.0	4.3 \pm 1.9

*: Duration between respiratory symptom onset to pleural tapping for diagnosis

[†]: Percentage of lymphocytes among pleural fluid WBC

mitogen인 PHA로 자극한 후 두 농도의 비(PPD/PHA)를 구하여 결핵성 흉수와 비결핵성 흉수 사이에 유의한 차이가 있는 지 비교하여 보았다. PHA는 림프구의 증식을 자극하는 대표적인 mitogen으로 흉수 림프구의 증식 정도와 IFN- γ 분비 정도가 비례하는 것은 잘 알려져있다^{14,22}. 본 연구에서 결핵균 항원(PPD)과 PHA로 흉수세포들을 자극하여 분비되는 IFN- γ 농도의 비(PPD/PHA)를 비교하였을 때 결핵성 흉수에서 비결핵성 흉수보다 높았다(Figure 4). 결핵성 흉막염의 진단기준을 PPD/PHA가 5이상인 경우로 정의하였을 경우 민감도는 76.9%, 특이도는 92.3%였다.

본 연구를 계획할 때 흉수에서 IFN- γ 농도를 직접 측정하는 것보다 흉수세포를 분리하여 결핵균 항원으로 자극한 후 IFN- γ 농도를 측정하는 방법이 결핵성 흉막염의 진단에 있어서 민감도와 특이도가 더 높을 것으로 기대하였다. 그러나 최종적으로 자료를 분석하였을 때 흉수세포를 PPD와 PHA로 자극하고 분비되는 IFN- γ 농도와 비(PPD/PHA)를 비교하는 검사가 흉수에서 직접 IFN- γ 농도를 측정하는 방법보다 민감도와 특이도가 높지 않았다. 그러므로 PPD를 이용한 흉수세포 IFN- γ 분비검사는 결핵성 흉막염의 진단에서 아직은 다른 검사들의 보조적인 진단 방법으로 이용될 수 있을 정도로 그 유용성에 있어서 한계가 있을 것으로 사료된다. 그리고 민감도가 더 떨어지는 PPD/PHA 비를 구하는 검사가 추가로 더 필요할지에 대해서는 더 검토가 필요할 것으로 사료된다.

예상과 달리 결핵균 항원자극에 의한 흉수세포의 IFN- γ 분비검사가 흉수에서 직접 IFN- γ 농도를 측정하는 방법보다 민감도와 특이도가 높지 않은 본 연구 결과의 가능한 원인으로 생각해 볼 수 있는 것으로는 결핵균 항원으로 이용한 PPD는 수 많은 종류의 결핵균 항원 복합물(mixture)이므로 비씨지(BCG)균 또는 비결핵항산균(nontuberculous mycobacteria)과 항원을 공유하고 있으므로 결핵균 이외의 원인으로 형성된 림프구들을 자극하였을 가능성이 있다²³. 특히 우리나라의 경우 소아시기에 비씨지 예방접종을 보편적으로 시행하므로 PPD를 이용한 검사방법의 민감도와 특이도가 낮아졌을 가능성이 있다. 그러므로 PPD 대

신에 ESAT-6, CFP-10와 같이 결핵균에만 특징적으로 존재하는 항원만 정제하여 만든 항원으로 흉수세포를 자극하는 검사를 한다면 민감도와 특이도가 높아질 수 있을 것이다²⁴. 그러므로 결핵균에만 존재하는 항원(ESAT-6 등)을 이용한 흉수세포 IFN- γ 분비검사의 유용성에 대한 검토가 앞으로 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

결핵균 항원자극에 의한 흉수 세포의 IFN- γ 분비검사가 결핵성 흉막염과 다른 원인의 흉수의 감별진단에 유용한지 알아보려고 하였다.

방 법 :

39명의 결핵성 흉막염 환자와 비결핵성 흉수를 보인 26명의 환자(부폐렴성 흉수 13명, 암성 흉수 13명)들의 흉수세포를 분리하여 배양하면서 PPD와 PHA로 24시간 자극한 후 배양상층액의 IFN- γ 농도를 ELISA 방법으로 측정하였다.

결 과 :

1) 결핵성 흉수의 ADA 활성도 및 IFN- γ 농도는 비결핵성 흉수보다 높았다($p < 0.01$).

2) PPD로 흉수세포들을 자극하였을 때 분비되는 IFN- γ 농도는 결핵성 흉수($755,266 \pm 886,636$ pg/ml)에서 비결핵성 흉수($3,509 \pm 6,980$ pg/ml)보다 높았다($p < 0.01$). 결핵성 흉막염의 진단기준을 IFN- γ 농도가 10,000 pg/ml 이상인 경우로 정의하였을 경우 민감도는 97.4%, 특이도는 92.3%였다.

3) PPD 자극에 의한 흉수세포의 IFN- γ 분비를 PHA로 자극하였을 때의 IFN- γ 분비에 대한 비로 비교하였을 때 결핵성 흉수(59 ± 85)에서 비결핵성 흉수(5 ± 18)보다 높았다($p < 0.01$). 결핵성 흉막염의 진단기준을 PPD/PHA 비가 5이상인 경우로 정의하였을 경우 민감도는 76.9%, 특이도는 92.3%였다.

결 론 :

결핵균 항원 자극에 의한 흉수세포 IFN- γ 분비검사는 결핵성 흉막염의 진단에 이용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Yew WW, Chan CY, Kwan SY, Cheung SW, French GL. *Diagnosis of tuberculous pleural effusion by the detection of tuberculostearic acid in pleural aspirates. Chest* 1991;100:1261-3.
2. Escudero-Bueno C, Garain-Clemente M, Cuesta-Castro B, Molinos Martin L, Rodriguez Ramos S, Gonzalez Panizo A, et al. *Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy with cop's needle. Arch Intern Med* 1990;150:1190-4.
3. Chan CH, Arnold M, Chan CY, Mak TW, Hoheisel GB. *Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusions and its long-term consequences. Respiration* 1991;58:171-5.
4. Ankobiah WA, Finch P, Powell S, Heurich A, Shivarani I, Kamholz SL. *Pleural tuberculosis in patients with and without AIDS. J Assoc Minor Phys* 1990;1:20-3.
5. de Wit D, Maartens G, Steyn L. *A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for tuberculous pleural effusion. Tuberc Lung Dis* 1992;73:262-7.
6. Diacon AH, van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Benzuidenhout J, Bolliger CT, et al. *Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. Eur Respir J* 2003;22:589-91.
7. Flynn JL, Chan J. *Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol* 2001;19:93-129.
8. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, et al. *Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest* 2004;125:987-9.
9. Barnes PF, Mistry SD, Cooper CL, Pirmez C, Rea TH, Modlin RL. *Compartmentalization of a CD4+ T lymphocyte subpopulation in tuberculous pleuritis. J Immunol* 1989;142:1114-9.
10. Kim MH, Kim SJ, Park YK, Kim SC, Lee SY, Kim YK, et al. *The levels of interferon-gamma, interleukin-2 receptor, interleukin-6 and interleukin-10 in the patients with malignant pleural effusion, tuberculous effusion, parapneumonic effusion, and lung empyema? Tuberc Respir Dis* 2000;49:568-75.
11. Villegas MV, Labrada LA, Saravia MG. *Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. Chest* 2000;118:1355-64.
12. Park JS, Kim YS, Jee YK, Lee KY. *IFN-gamma mRNA expression in tuberculous pleural lymphocytes after in vitro stimulation with M. tuberculosis antigens. Tuberc Respir Dis* 2004;57:25-31.
13. Barnes PF, Lu S, Abrams JS, Wang E, Yamamura M, Modlin RL. *Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. Infect Immun* 1993;61:3482-9.
14. Arruda S, Chalhoub M, Cardoso S, Barral-Netto M. *Cell mediated immune responses and cytotoxicity to mycobacterial antigens in patients with tuberculous pleurisy in Brazil. Acta Trop* 1998;71:1-15.
15. Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE, Kupchik HZ, Marcel BR, Koff RS, et al. *Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. Ann Intern Med* 1978;88:631-4.
16. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Kong FY, Chan AY. *Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. Clin Chim Acta* 2004;341:101-7.
17. Maartens G, Bateman ED. *Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. Thorax* 1991;46:96-9.
18. Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR. *Serum and pleural adenosine deaminase: correlation with lymphocyte populations. Chest* 1990;97:605-10.
19. Hsu WH, Chiang CD, Huang PL. *Diagnostic value of pleural adenosine deaminase in tuberculous effusions of immunocompromised host. J Formos Med Assoc* 1993;92:668-70.
20. Yeon KM, Kim CJ, Kim JS, Kim CH. *Influence of age on the adenosine deaminase activity in patients with exudative pleural effusion. Tuberc Respir Dis* 2002;53:530-41.
21. Villena V, Lopez-Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaneta J, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J, et al. *Interferon gamma level in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. Am J Med* 2003;115:365-70.
22. Desem N, Jones SL. *Development of a human gamma interferon enzyme immunoassay and comparison with tuberculin skin testing for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:531-6.
23. Dheda K, Udawadia ZF, Huggett JF, Johnson MA, Rook GA. *Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. Curr Opin Pulm Med* 2005;11:195-202.
24. Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Pathan A, Ewer K, Prakash M, Klenerman P, et al. *Ex vivo characterization of early secretory antigen target 6-specific T cells at sites of active disease in pleural tuberculosis. Clin Infect Dis* 2005;40:184-7.