

□ 원 저 □

결핵성 늑막삼출과 비결핵성 늑막삼출에서의 가용성 Interleukin-2 수용체의 농도

경상대학교 의과대학 내과학교실

임현옥 · 함종렬 · 심대석 · 황영실

= Abstract =

Soluble Interleukin-2 Receptor(sIL-2R) Levels in Patients Tuberculous Pleurisy VS Nontuberculous Pleurisy

Hyun Oak Lim, M.D., Jong Yeol Ham, M.D., Dae Seok Shim, M.D. and Young Sil Hwang, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Gyeong Sang National University, Chin Ju, Korea*

Background: The cell mediated immunity has an important role in the pathogenesis of tuberculosis. sIL-2R has been known as a sensitive marker of T lymphocyte activation. Elevated serum levels of sIL-2R have been found in patients with lymphoproliferative disorders, organ transplantation, autoimmune diseases, and various granulomatous diseases. Elevated levels of sIL-2R have been also found in the serum and pleural fluid of the patients with tuberculosis. To evaluate the diagnostic value of sIL-2R in the differentiation of tuberculous pleurisy and nontuberculous pleurisy. We measured the level of sIL-2R in the sera and pleural fluids of 12 patients with tuberculous pleurisy and 32 patients with nontuberculous pleurisy.

Method: Samples of pleural fluid and serum were centrifuged at 2500 rpm for 10 min to remove cell pellets. Soluble IL-2R was measured with a sandwich enzyme immunoassay using the Cellfree[®] Interleukin-2 Receptor Test kit(T-cell science, Inc. Cambridge, MA).

Results: The results obtained were as follows:

1) The sIL-2R level in pleural fluid of the patients with tuberculous pleurisy was higher than that of patients with nontuberculous pleurisy(P<0.005).

2) When the sIL-2R level above 5,000 u/ml in pleural fluid was used as the cut-off value to diagnose tuberculous pleurisy, it had a sensitivity of 84.6% and a specificity of 90.9%.

3) The sIL-2R level in the sera of the patients with tuberculous pleurisy was higher than that of patients with bacterial pleural effusions and normal control group(P<0.05) and there was no difference of levels compared with malignant pleural effusions and transudative pleural

effusions($P>0.05$).

4) In patients with tuberculous pleurisy, the mean concentration of sIL-2R in pleural fluid was higher than that in serum($P<0.005$).

Conclusion: These findings suggest that the measurement of elevated levels of pleural fluid sIL-2R in tuberculous pleurisy may be useful in the differential diagnosis between patients with tuberculous pleurisy and nontuberculous pleurisy.

Key Words: Tuberculous pleurisy, Nontuberculous pleurisy, Soluble interleukin-2 receptor

서 론

결핵의 병태생리와 결핵균에 대한 보호면역의 형성에는 T세포와 대식세포가 관여하는 세포성 면역반응이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다^{1,2)}. 또한 결핵성 늑막삼출액내에서 세포들중에 림프구의 수가 훨씬 많고, 시험관내에서 PPD로 림프구를 자극하면 T세포가 활성화된다는 사실들은 결핵성 늑막염의 병태생리에도 세포성 면역반응의 역할이 중요함을 시사해주는 것이다^{3,4,5)}.

IL-2는 항원에 감작된 T세포의 증식에 중요한 역할을 하는 림프카인으로 활성화된 T세포에서 분비되며, IL-2 수용체(IL-2R)는 활성화된 T세포를 포함한 다양한 세포표면에서 관찰된다⁶⁾. IL-2R는 이들 세포표면에서 뿐만 아니라 체액내에서 가용성 형태로도 존재하는데⁷⁾, 이 가용성 IL-2R(sIL-2R)의 농도는 T세포의 활성화 정도를 반영한다고 알려져 있다⁸⁾.

혈청 sIL-2R 농도는 T세포의 면역 활성화가 관여되는 육아종성 질환, 장기이식, 자가면역질환에서, 그리고 IL-2R을 발현하는 암세포가 증가하는 혈액종양 및 림프세망내피계 종양 등에서 증가한다고 알려져 있다^{5,8,9)}. 최근 결핵질환에서도 질병의 활성화 정도에 따라 혈청 및 늑막삼출액에서 sIL-2R 농도의 증가를 보고하고 있는데^{10,11,12)}, 임상에서 결핵성 늑막삼출과 비결핵성 늑막삼출, 특히 악성 늑막삼출의 감별이 어려운 경우를 자주 경험하게 되므로 늑막삼출액에서 sIL-2R 농도의 측정이 이들 질환의 감별에 도움이 될 수 있는지를 알아보기 위해 결핵성 늑막삼출과 비결핵성 늑막삼출을 보이는 환자를 대상으로 환자의 혈청 및 늑막삼출액에서 sIL-2R 농도를 비교 검토하

였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 6월부터 1991년 8월 사이에 경상대학교 병원에 입원한 늑막삼출환자 45명을 대상으로 하였는데 결핵성 늑막삼출환자는 12명, 비결핵성 늑막삼출환자로는 악성늑막삼출환자 12명, 세균성 늑막삼출환자 10명, 그리고 늑막여출액환자 10명이었다. 결핵성 늑막삼출의 진단은 늑막조직생검으로 건락성 괴사, 유사피세포(epithelioid cell) 및 랑게르한스 거대세포를 포함하는 육아종성 염증소견을 보이는 경우나(9명)^{13,14,15)} 늑막삼출액 및 객담에서 항산균도말검사로 균이 증명된 경우(3명)로 하였으며, 이전에 항결핵제 투여를 한적이 없고 영양실조 및 다른 기존질병이 없는 결핵환자를 대상으로 하였다. 환자의 연령 분포는 20세에서 81세사이로 평균연령은 45세였다.

또한 악성 늑막삼출은 늑막조직생검 및 늑막삼출액의 세포진검사에서 종양세포가 확인된 경우로 하였으며, 원인종양은 원발성 폐암 5명, 전이성 폐암 7명이었다(Table 2). 세균성 늑막삼출진단은 늑막삼출액 배양에서 균이 배양된 농흉환자(3명; Klebsiella, Streptococcus, Staphylococcus)와 흉부 X-선상 폐렴 병변을 보이고 늑막삼출액의 도말염색 및 배양에서 음성 소견을 보이는 부폐렴성 늑막삼출환자(7명)로 하였고, 늑막여출액진단은 늑막액이 여출액소견을 보이는 경우로 하였으며, 원인질환으로는 간경변증(6명), 신증후군(3명), 심부전(1명)이었다. 각 환자군에서 평균연령은 악성 늑막삼출환자군 57세(연령 범위:16세에서 76세), 세균성 늑막삼출환자군 54세

Table 1. Characteristics of the Subjects

	Tuberculous pleurisy	Non-tuberculous Pleurisy			Normal control
		Malignant	Bacterial	Transudative	
Number	12	12	10	10	15
Age(year)	45±18	57±17	54±10	49±15	39±16
Sex(M:F)	7:5	9:3	7:3	7:3	8:7

(연령범위:36세에서 76세), 늑막여출액환자군에서는 49세(연령범위:19세에서 78세)였다(Table 1). 한편 혈청 sIL-2R 농도측정을 위한 정상대조군은 15명(남자 8명, 여자 7명)으로, 평균나이는 39세이고 연령 분포는 17세에서 67세 사이였다.

2. 방법

대상환자의 늑막삼출액을 원심분리하여 얻은 상층액과 동시에 채취한 혈청을 -70℃에 보관한 후 검사를 시행하였다. 가용성 IL-2 수용체 농도측정은 Cellfree[®] Interleukin-2 receptor test kit(T-cell sciences Inc., Cambridge, MA, USA)를 이용하였고, 검사과정은 제조회사가 권장하는 방법을 따랐다. 측정 방법을 간단히 설명하면 IL-2R 분자의 두가지 항원 결정기(epitope)에 대한 단일 항체를 이용한 샌드위치 ELISA검사로서 다음과 같다.

(1) PBS coating 완충액 11.9ml과 마우스 단클론항체인(murine monoclonal antibody) anti-IL-2R 0.1 ml를 잘 섞은 용액 100ul를 micro titer plate 각 well에다 분배한다(덮개를 덮고 2-8℃에서 16-72시간 보관한다).

(2) 각 well로 부터 coating 용액을 흡인한 후 차단 용액(blocking buffer) 300ul를 각 well에다 넣는다(덮개를 덮고 2시간동안 37±2℃에서 보관한다).

(3) 차단용액을 흡입한후 PBS-polysorbate 용액으로 각 well을 잘 세척한다.

(4) blank well을 비워두고 나머지 well에다 검체 희석액 100ul를 넣는다.

(5) blank well도 비워두고 검체와 표준액 각각을 50ul씩 분주(pipet)하여 항체가 부착되어 있는 well에 넣는다(덮개를 덮고 37±2℃의 항온 air incubator에서 2시간 보관시킨다).

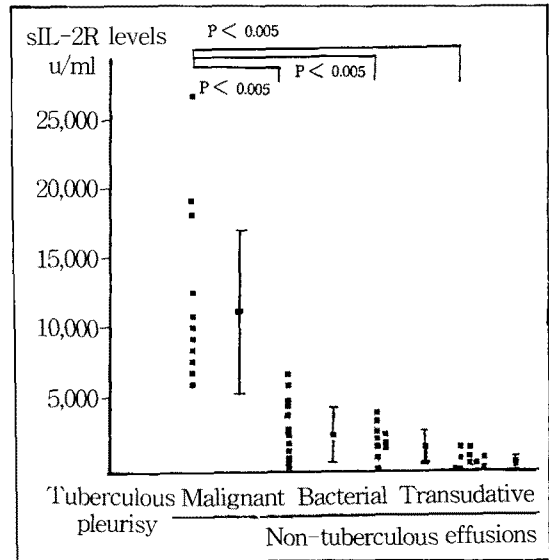


Fig. 1. Levels of pleural fluid sIL-2R in patients with tuberculosis and non tuberculosis.

(6) 각 well에서 용액을 흡인하고 각 well당 약 350ul의 PBS-polysorbate 용액으로 세번 세척한다.

(7) blank well은 비워두고 나머지 모든 well에다 HRP(Horseradish peroxidase)가 공유결합되어 있는 anti-IL-2R 항체 100ul씩을 넣는다(덮개를 덮고 37±2℃로 2시간 항온 air incubator에서 보관한다).

(8) 각 well의 용액을 흡인하고 well당 350ul의 PBS-polysorbate 용액으로 세번 세척한다.

(9) OPD(Ortho-polyethylenediamine) 기질액을 각 well당 100ul씩 넣어준다. 이때는 blank well에도 넣는다(실온에서 24±2℃에서 30분간 보관한다).

(10) 각 well에 2N H₂SO₄을 50ul씩 넣어준다(blank well에도 넣어준다).

(11) 490nm에서 well들의 흡광도를 읽는다.

각 검체는 2번 중복측정하여 그 평균을 취하였으

며 표준곡선의 측정한계를 초과하는 경우 검체를 희석액으로 10배 희석하여 재측정하였다.

3. 통계 방법

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 결핵성 늑막삼출환자군과 비결핵성 늑막삼출환자군 및 정상대조군과의 sIL-2R 농도의 비교는 비대응(un-paired) student t-test로 분석하였다.

결 과

결핵성 늑막삼출환자와 비결핵성 늑막삼출환자에 서 측정된 sIL-2R 농도는 Table 3과 같다. 결핵성 늑

Table 2. Underlying Cancers of Malignant Pleural Effusion

Cancers	Number
Lung cancer	
Squamous cell carcinoma	2
Adenocarcinoma	2
Small cell carcinoma	1
ACUP*	3
Cervix cancer	1
Pancreas cancer	1
Hepatoma	1
Angiosarcoma	1
Total	12

* ACUP : Adenocarcinoma of Unknown Primary Site

막삼출환자의 늑막삼출액에서 sIL-2R 농도는 11,702 ± 3,989u/ml였고, 비결핵성 늑막삼출환자군 각각은 악성 늑막삼출환자군에서 2,469±1,996u/ml, 세균성 늑막삼출환자군 1,679±981u/ml 그리고 늑막여출액 환자군에서는 367±380u/ml이었다. 결핵성 늑막삼출 환자군과 비결핵성 늑막삼출환자군 사이에는 통계적

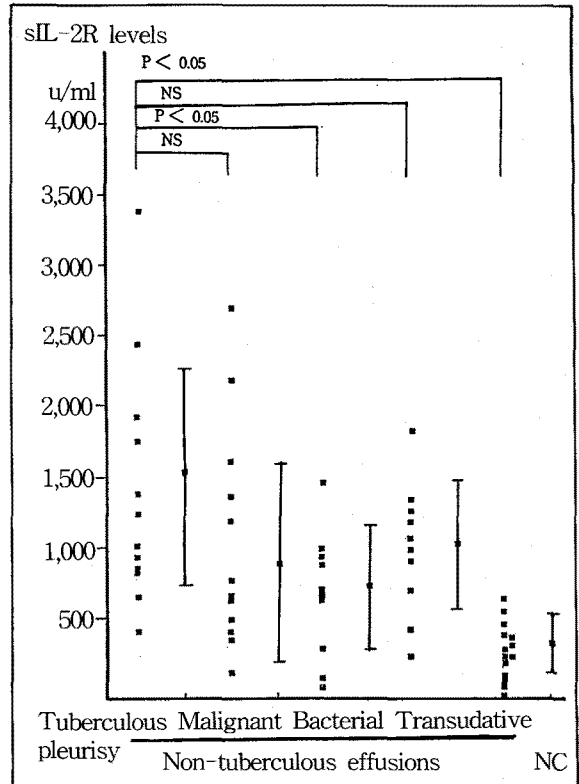


Fig. 2. Levels of serum sIL-2R in patients with tuberculosis and nontuberculosis and normal control group. NC : Normal control, NS : not significant.

Table 3. Soluble IL-2 Receptor Levels (units/ml) in Patients and Control Group

	Tuberculous pleurisy	Non-tuberculous Pleurisy			Normal control
		Malignant	Bacterial	Transudative	
Serum	1,377 ± 766	855 ± 691*	707 ± 453*	1,026 ± 424	328 ± 193*
Pleural effusion	11,702 ± 5,989	2,469 ± 1,996**	1,679 ± 981**	367 ± 380**	

* p<0.05, ** p<0.005, compared with tuberculous pleurisy

으로 유의한 차이가 있었을 뿐 아니라($p < 0.005$), 양군 사이에 악성 늑막삼출환자군의 2예를 제외하고는 중복되는 부분도 없었다(Fig.1). 그리고 비결핵성 늑막삼출환자군 중 악성 늑막삼출환자군과 세균성 늑막삼출환자군은 늑막여출액환자군에 비하여 늑막액의 sIL-2R 농도가 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 결핵성 늑막삼출환자군에서 늑막삼출액의 평균 sIL-2R 농도는 혈청보다 현저한 증가를 보였다($11,702 \pm 3,989, 1,377 \pm 766 \text{ u/ml}$; $p < 0.005$).

비결핵성 늑막삼출환자군에서 혈청 sIL-2R 농도는 악성 늑막삼출환자군에서 $855 \pm 691 \text{ u/ml}$, 세균성 늑막삼출환자군 $707 \pm 453 \text{ u/ml}$, 그리고 늑막여출액환자군에서는 $1,026 \pm 424 \text{ u/ml}$ 였다(Fig.2). 결핵성 늑막삼출환자군에서의 혈청 sIL-2R 농도는 세균성 늑막삼출환자군과 비교시 통계적으로 유의한 증가를 보였으나($p < 0.05$), 악성 늑막삼출환자군과 늑막여출액환자군과는 유의한 차이가 없었고($p > 0.05$) 각각의 환자군간에 중복되는 부위가 넓었다. 그리고 비결핵성 늑막삼출환자군 중에서 각 군간에 혈청 농도는 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 모든 환자군은 정상 대조군($328 \pm 193 \text{ u/ml}$)보다 혈청 sIL-2R 농도가 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.01$).

고 찰

결핵성 늑막삼출은 폐의 늑막하 건락병소(caseous lesion)가 늑막강으로 파열되면서 발생하는 것으로 생각되며^{13,16}, 이 과정에서 늑막공간에 유입된 결핵균의 항원 자극에 의해 대식세포와 T세포에 의해 매개되는 세포성 면역반응이 일어나며 여러 종류의 림포카인의 생산이 항진되어 염증반응을 일으키고, 또 벽측늑막의 심한 염증반응에 의해 림프액 순환이 폐쇄되면서 늑막삼출이 일어난다고 알려져 있다. 그리고 늑막삼출액내에 세포 면역반응이 활성화 된다는 것에 대해서 여러 증거들이 알려져 있는데 조력 T세포와 T4/T8비가 말초혈액에 비해 현저히 높으며^{17,18} 결핵성 늑막삼출의 늑막삼출액내의 T세포는 시험관내에서 PPD로 자극하면 T4/T8비가 상승하고, PPD 자극에 의해 T세포 활성화의 다른 지표인 gamma interferon 생산의 증가가 관찰되기도 하였으며¹⁹ T

세포 분화와 관련된 세포면역활성의 또다른 지표인 ADA(Adenosine deaminase)가 현저히 상승한다는 점 등이다^{17,20}. 본 연구에서 활성화된 T세포에 의해 분비되는 sIL-2R의 농도가 늑막삼출액에서 혈청에 비해 현저히 높은 것은 이와 같은 늑막강내에서의 세포면역반응의 활성화를 반영하는 것으로 볼 수 있다.

그런데 결핵성 늑막삼출에서 왜 늑막강내에서 세포면역반응이 현저히 활성화되는가에 관해서는 조력 T세포나 PPD 감작 T세포의 혈액에서 늑막강내로의 이동 및 분리와²¹ 최근에는 늑막강이란 구획이 가지는 해부생리학적 특성때문에 결핵성 늑막삼출의 늑막강내에는 구획화된 면역반응의 활성화가 일어난다는 것으로 설명하고 있다¹⁷. 이와 유사한 현상이 원발성 폐암의 악성 늑막삼출에서도 관찰되며¹² 또한 류마티양 관절염²², 결핵양 나병, 유육종증 및 Sjogren 증후군 등에서도 관찰되었다^{22~26}. 즉 류마티양 관절염에서는 말초혈액에 비해 활액낭액에서 IL-2 및 IL-2R의 현저한 증가가 관찰되고, 유육종증에서 말초혈액 림프구에 비해 기관지폐포세척액내 IL-2 및 IL-2R 양성 세포들이 증가하며, 결핵양 나병에서 병소부위에만 그리고 Sjogren 증후군에서는 침샘 등의 외분비선에 IL-2유전자 활성화와 sIL-2R 발현이 국한되는데 이러한 현상들의 예이다. 본연구에서 결핵성 늑막삼출환자군의 늑막삼출액내의 sIL-2R 농도는 $11,702 \pm 3,989 \text{ u/ml}$ 로 혈청내의 $1,377 \pm 766 \text{ u/ml}$ 에 비해 현격한 증가를 보였는데($p < 0.005$) 이 결과들은 늑막강내에서의 구획화된 세포면역 반응의 활성화를 반영한 것이라고 볼 수 있고, 또한 Ribera 등¹⁹의 결핵성 늑막삼출환자의 늑막삼출에서 gamma interferon이 현저히 증가했다는 보고도 구획화된 면역활성화의 증거로 sIL-2R과 서로 관련이 있을 것으로 생각된다.

1976년 Morgan등은 활성화된 림프구의 배양 상층액에서 인체 T세포의 성장과 증식을 촉진시키는 인자가 있다고 보고하였으며²⁷ 그후 IL-2와 IL-2R 등의 림포카인과 관련된 많은 연구가 이루어졌다. 1985년 Rubin 등은 활성화된 말초혈액내 T세포 표면에 IL-2R이 발현되며, 활성화된 T세포 배양 상층액에서 sIL-2R이 검출된다고 보고하였다⁷. sIL-2R의 동정과 정량검사는 샌드위치 ELISA과 면역형광법등을

이용하여 측정할 수 있었고, 정상 건강인의 혈청에서 낮은 농도로 그리고 육아종성 질환, 자가면역질환 및 림프세망내피계 종양 등에서는 매우 높은 농도를 보이는 것으로 알려졌다⁶⁾. 지금도 sIL-2R에 대한 많은 연구가 계속되고 있으며 면역반응에서의 정확한 역할은 잘 밝혀져 있지 않은 상태이다. 그러나 sIL-2R의 측정은 T세포 혹은 B세포 면역 활성화와 관련된 다양한 임상질환들에서 질병의 활성도, 치료의 반응 여부 및 예후 판정에 간편한 검사방법으로 제시되고 있으며²⁸⁾ 결핵성능막삼출과 비결핵성 능막삼출의 감별진단에 유용한 검사법으로 사료된다.

IL-2는 항원에 감작된 T세포로부터 분비되는 림프구의 성장촉진 인자이며, IL-2R은 T세포와 B세포 및 대식세포의 표면에서 발현되고, 이중 일부는 sIL-2R형태로 세포 밖으로 분비된다. 그러나 B세포와 대식세포가 생성하는 sIL-2R 농도는 T세포에 비해 매우 적어서 sIL-2R 값은 T세포의 활성화와 관련이 있다고 본다¹²⁾. IL-2R는 적어도 두개의 subunit alpha chain(α , p55, or Tac)과 beta chain(β or p70/75)으로 되어있고, 분자량이 약 55kDa인 α -chain(IL-2R- α chain)은 세포 밖 영역에 위치하고 분자량이 75 kDa인 β chain(IL-2R- β -chain)은 세포 안과 밖 양쪽 모두에 위치하며 성장신호를 전달하는데 주된 작용을 하는 것으로 보고있다^{29/30)}.

IL-2R은 IL-2와 결합은 결합력의 강도에 따라 고친화 수용체(α, β chain), 중정도 친화 수용체(β), 저친화 수용체(α)의 3가지 형태로 나눈다. sIL-2R은 여러가지 원인에 의해 면역반응이 자극되었을 때 T세포 표면의 IL-2R 중 일부가 혈청내로 유출된 것으로 분자량이 45kDa인 α -chain형태로 검출되며, IL-2와 결합은 고친화 IL-2R 복합체 보다는 약 100에서 1,000배 정도가 낮은 저친화 IL-2R와 비슷하다⁵⁾. IL-2와 관련된 기능손상이 있는 경우의 많은 예에서 sIL-2R가 높은 농도로 관찰되며²⁸⁾ 시험관내 실험에서 sIL-2R를 첨가시킨 후 IL-2의 기능평가를 하면 IL-2의 자극적 효과가 억제되는 것으로 보아 sIL-2R는 IL-2 매개성 세포반응에 길항작용을 할 것이라고 추측되고 있다^{8,31)}. sIL-2R 값은 혈액이나 조직, 조직액의 면역 활성화정도를 반영하는 것인데 신기능 정도와 나이에 영향을 받는다. 신기능이 저하된 경우 혈

청 sIL-2R 값이 증가하고 성별차이는 없으며 신생아에서 가장 높고 10세가 되면 성인과 비슷해지고 나이가 많아질수록 다시 증가한다. 그래서 판독시 반드시 이런 인자들을 고려해야 하는데 본 연구에서 각 환자군간에 연령은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

sIL-2R 농도측정은 혈액종양, 림프세망내피계 종양을 포함한 여러 악성질환과 자가면역질환, 후천성 면역 결핍, 바이러스 감염, 결핵을 포함한 육아종성 질환 그리고 장기이식술이나 거부반응시 등의 T세포 혹은 B세포 면역 활성화와 관련된 질환들에서 임상적으로 유용하게 이용될 것으로 보고있다. 악성질환에서 한 장기만을 침범한 악성종양의 경우에는 sIL-2R 농도가 의미있게 증가하는 것은 드문 것으로 되어있고, 농도가 높은 경우는 악성종양의 전이와 관련되어 있어 예후판정에 도움이 된다^{28,31)}. 결핵환자에서도 다른 질환과의 감별에 유용한 지표로 사용되며, 림프구의 분화와 증식에 관련된 세포 면역반응의 활성화에 대한 다른 지표로 알려진 ADA와 비교시 서로 관련성이 높은 것으로 알려졌이다^{32,33)}. 그리고 혈청에서 sIL-2R 농도 측정은 염증반응물질인 ESR, CRP 등과 더불어 결핵의 활성도 및 치료반응여부의 평가에도 사용되고 있다^{11,12,16)}. 본 연구에서는 결핵성 능막삼출환자군과 비결핵성 능막삼출환자군사이에 감별진단의 유용성을 보고자 검사했는데 혈청값은 세균성 능막삼출환자군과 정상 대조군에 비해 통계적으로 유의한 증가가 있었으나($p < 0.05$), 악성 능막삼출환자군 및 능막여출액환자군과는 통계적으로 유의한 차이가 없었고($p > 0.05$) 각 군들사이에 중복되는 범위가 넓어 감별진단에 도움을 주지 못했다. 또한 Ito 등³⁴⁾은 결핵성 능막삼출환자군과 비결핵성 능막삼출환자군간이 정상 대조군보다 유의한 증가를 보였지만($p < 0.05$) 양군간에는 유의한 차이가 없다고 보고하였고, Takahashi 등¹²⁾은 폐결핵 환자군과 유육종성환자군이 폐암, 세균성 폐렴환자군 및 정상대조군에 비해 통계적으로 유의한 증가가 있다고 보고하였으며 최 등³⁵⁾은 악성 능막삼출환자군에 비해 결핵성 능막삼출환자군이 유의한 증가를 보인다고 보고하여 각각 다른 결과를 보여주었다. 그런데 능막삼출액에서 측정된 sIL-2R 농도는 결핵성 능막삼출환자군이 비결핵성 능막삼출환자군보다 통계적으로 유의

한 증가를 보이면서($p < 0.005$) 양군간에 중복되는 부분도 거의 없었다. 그래서 결핵성 늑막삼출의 감별 진단을 위해 늑막삼출액 sIL-2R 농도의 cut-off 값을 5,000 u/ml로 하여 결핵성 늑막삼출과 악성 늑막삼출을 비교시 민감도는 84.6%, 특이도는 90.9%였다. 이 결과는 Ito 등³⁴⁾, 최 등³⁵⁾에 비해 민감도와 특이도가 다소 떨어진다. 이것은 악성 늑막삼출군에서 결핵성 늑막삼출 환자군과 중복되는 값을 보인 2례 때문으로 이경우는 늑막삼출 소견의 병력청취와 이학적 검사 및 다른 검사방법등이 고려되어야 할 것이다.

요 약

연구목적 : 혈청 sIL-2R 농도는 T세포의 면역활성이 관여되는 육아종성질환, 장기이식, 자가면역질환에서, 또한 혈액종양 및 림프세망내 피계종양등에서 증가 한다고 알려져 있다. 최근 결핵환자에서도 질병의 활성화 정도에 따라 혈청 및 흉강 삼출액에서 sIL-2R 농도의 증가를 보고하고 있다. 임상에서 결핵성 흉강삼출과 악성 흉강삼출의 감별이 어려운 경우를 경험하게 되는데 흉강삼출액에서 sIL-2R 농도 측정이 이들 질환의 감별에 도움이 될수 있는지 알아보기 위해 늑막조직검사에서 결핵성으로 확인된 12명의 결핵성 흉강삼출액환자와 32명의 비결핵성 흉강 삼출액환자를 대상으로 혈청 및 흉강삼출액에서 sIL-2R 농도를 측정하였다.

방법 : 대상환자의 늑막삼출액을 원심분리하여 얻은 상층액과 동시에 채취한 혈청을 -70°C 에 보관한 후 검사를 시행하였다. 가용성 IL-2수용체 농도 측정은 Cellfree $\text{\textcircled{C}}$ IL-2R test kit(T-cell sciences Inc., Cambridge, MA, USA)를 이용하였다. 측정방법을 간단히 설명하면 IL-2R 분자의 두가지 항원 결정기(epitope)에 대한 단일 항체를 이용한 샌드위치 ELISA 검사로 측정하였다.

결과 :

1) 늑막삼출액의 sIL-2R 농도는 비결핵성 늑막삼출환자군보다 결핵성 늑막삼출환자군에서 높았다($p < 0.005$).

2) 늑막삼출액에서 감별진단 기준을 sIL-2R 농도 5,000u/ml로 할 경우 결핵성 늑막삼출환자군을 악성

늑막삼출환자군과 비교시 민감도는 84.6%, 특이도는 90.9%였다.

3) 혈청 sIL-2R 농도는 결핵성 늑막삼출환자군에서 세균성 늑막 삼출환자군보다 유의한 증가를 보였으나($p < 0.05$), 악성 늑막 삼출환자군 및 늑막역출액 환자군과는 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

4) 결핵성 늑막삼출환자군에서 sIL-2R 농도는 혈청에서보다 늑막삼출액에서 더 높았다($p < 0.005$).

결론 : 결핵성 늑막삼출에서 늑막삼출액내의 sIL-2R 농도는 감별기준 5,000 u/ml로 사용할 경우 결핵성 늑막삼출과 비결핵성 늑막삼출의 감별진단에 도움이 되리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Edwards D, Kirkpatrick CH: The immunology of mycobacterial diseases(state of the art). *Am Rev Respir Dis* **134**:1062, 1986
- 2) Gassroth JG, Robins AG, Snider DE: Tuberculosis in the 1980s. *N Engl J Med* **302**:1441, 1980
- 3) Bergroth V, Kontinen YT, Nordstrom D, Pettersson T, Tlovanen E: Lymphocyte subpopulations, activation phenotypes, and spontaneous proliferation in tuberculous pleural effusions. *Chest* **91**:33, 1987
- 4) Fujiwara H, Okuda Y, Fukukawa T, Tsuyuguchi I: In vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. *Inf and Immun* **35**:402, 1982
- 5) Rossi GA, Balbi B, Manca F: Tuberculous pleural effusions: Evidence for selective presence of PPD-specific T-lymphocytes at site of inflammation in the early phase of the infection. *Am Rev Respir Dis* **136**:575, 1987
- 6) Greene WC, Leonard WJ, Depper JM, Nelson DL, Waldmann TA: The human interleukin-2 receptor: Normal and abnormal expression in T cells and in leukemias induced by the human T-lymphotropic retroviruses. *Ann Intern Med*

105:560, 1986

- 7) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yatchoan R, Nelson DL: Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* **135**:3172, 1985
- 8) Chilosi M, Semenzato G, Cetto G, Ambrosetti A, Fiore-Donati L, Perona G, Berton G, Lestani M, Scarpa A, Agostini C, Trentin L, Zambello R, Masciarelli M, Dazzi F, Vinante F, Caligaris-Cappio F, Pizzolo G: Soluble interleukin-2 receptors in the sera of patients with hairy cell leukemia: relationship with the effect of recombinant alpha-interferon therapy on clinical parameters and natural killer in vitro activity. *Blood* **70**:1535, 1987
- 9) Semenzato G, Foa R, Agostini C, Zambello R, Trentin L, Vinante F, Benedetti F, Chilosi M, Pizzolo G: High serum levels of soluble interleukin 2 receptor in patients with B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **70**:396, 1987
- 10) Brown AE, Reider KT, Webster HK: Prolonged elevations of soluble interleukin-2 receptors in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* **139**: 036, 1989
- 11) Choi SJ, Moon YS, Lee BC, Kim DS: Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in pulmonary tuberculosis. *Kor J Int Med* **5**:44,1990
- 12) Takahashi S, Setoguchi Y, Nukiwa T, Kiro S: Soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with pulmonary Tuberculosis. *Chest* **99**: 10, 1991
- 13) Berger HW, Mejia F: Tuberculous pleurisy. *Chest* **63**:88, 1973
- 14) Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC: Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *Chest* **94**:1256, 1988
- 15) Sahn SA: The pleura(state of the art). *Am Rev Respir Dis* **138**:184, 1988
- 16) Stead WW, Eichenholz A, Stauss HK: Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculosis. *Am Rev Tuberc* **71**:473, 1955
- 17) Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gasper EV, Pharm B, Cordeiro AR: Serum and pleural adenosine deaminase correlation with lymphocytic populations. *Chest* **97**:605, 1990
- 18) Shiratsuchi H, Tsuyuguchi I: Analysis of T cell subsets by monoclonal antibodies in patients with tuberculosis after in vitro stimulation with purified protein derivative of tuberculin. *Clin Exp Immunol* **57**:271, 1984
- 19) Ribera ER, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A: High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* **93**:308, 1988
- 20) Bueso JF, Hernando HV, Garcia-Buela JP, Juncal LD, Egana MT, Martinez MCM: Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme ratio in pleural effusions. *Chest* **93**:303, 1988
- 21) Ellner JJ: Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med* **89**:932, 1978
- 22) Symsons JA, Wood NC, Di Giovine FS, Duff GW: Soluble IL-2 receptor in rheumatoid arthritis correlation with disease activity, IL-1 and IL-2 inhibition. *J Immunol* **141**:2612, 1988
- 23) Fox RI, Theofilopoulos AN, Altman A: Production of interleukin-2(IL-2) by salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. Detection of reactive cells by using antibody directed to synthetic peptides of IL 2. *J Immunol* **135**:3109, 1985
- 24) Modlin RL, Hofman FM, Horwitz DA, Husmann LA, Gillis S, Taylor CR, Rea TH: In situ identification of cells in human leprosy granu-

- lomas with monoclonal antibodies to interleukin 2 and its receptor. *J Immunol* **132**:3085, 1984
- 25) Muller-Quernheim J, Saltini C, Sondermeyer P, Crystal RG: Compartmentalized activation of the interleukin 2 gene by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* **137**:3475, 1986
- 26) Muller-Quernheim J, Kronke M, Strausz J, Schykowski M, Ferlinz R: Interleukin-2 receptor gene expression by bronchoalveolar lavage lymphocytes in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* **140**:82, 1989
- 27) Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RC: Selective in vitro growth T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* **193**:1007, 1976
- 28) Rubin LA, Nelson DL: The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med* **113**:619, 1990
- 29) Hataketyama M, Tsudo M, Minamoto S, Kono T, Doi T, Miyata M, Miyasaka T: Interleukin-2 receptor beta-chain gene: generation of three receptor forms by cloned human and beta-chain cDNA's. *Science* **244**:551, 1989
- 30) Kondo S, Kinoshita M, Shimizu A, Saito Y, Konishi M, Sabe H, Honjo T: Expression and functional characterization of artificial mutants of IL-2R. *Nature* **327**:64, 1987
- 31) Treiger BF, Leonard WJ, Svetlik P, Rubin LA, Nelson DL, Greene WC: A secreted form of the human interleukin 2 receptor encoded by an "anchor minus" cDNA. *J Immunol* **136**:4099, 1986
- 32) 성낙역, 신계철, 이홍재, 이경원: 각종 늑막저류에서 Adenosine Deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과학회잡지* **33**:240, 1987
- 33) 장상호, 장준, 손희영, 김성규, 김기호, 김경환: 흉막염 Adenosine Deaminase 활성도의 진단적 가치에 관한 연구. *대한내과학회잡지* **31**:214, 1986
- 34) Ito M, Kojiro N, Shirasaka T, Moriwaki Y, Tachibana I, Kokubu T: Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in tuberculous pleural effusions. *Chest* **97**:1141, 1990
- 35) 최수진, 김준희, 이봉춘, 김동순: 결핵성 늑막염과 악성늑막삼출에서의 가용성 Interleukin-2 수용체 측정의 임상적 의의. *결핵 및 호흡기질환* **37**:407, 1990