Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 45, No. 2, Apr, 1998

□원 저□

결핵성 흉수에서 IL-10, IL-12, IFN-γ, ADA 측정의 의의

부산대학교 의과대학 내과학교실

전두수, 윤상명, 박삼석, 이효진, 김윤성, 이민기, 박순규

= Abstract =

The Significance of IL-10, IL-12, IFN-γ and ADA in Tuberculous Pleural Fluid

Doo Soo Jeon, M.D., Sang Myung Yun, M.D., Sam Seok Park, M.D., Hyo Jin Lee, M.D., Yun Seong Kim, M.D., Min Ki Lee, M.D., Soon Kew Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University, College of medicine, Pusan, Korea

Background : Cell mediated immune response mediated by interaction between CD4+ T lymphocytes and macrophagies is thought to play an important role in tuberculous pleurisy. This interaction is dependent on the interplay of various cytokines. The immunologic response of tuberculous pleurisy is thought to depend on the balance between helper T cell(Th1) cytokine Interleukin-12, Interferon gamma and Th2 cytokine IL-4, IL-10. To understand immunologic mechanism in tuberculous pleurisy and evaluate diagnostic value of these cytokines, the concentrations of Th1 cytokine IL-12, IFN-γ and Th2 cytokine IL-10 were measured in tuberculous pleurisy and malignant pleural effusion group.

Material and Methods : The concentrations of IL-10, IL-12 and IFN-γ were measured by ELISA method in pleural fluids and serums of 20 patients with tuberculous pleurisy and 20 patients with malignant pleural effusion. ADA activities were measured by spetrophotomery in pleural fluids of both groups.

Results : In tuberculous pleurisy, the mean concentrations of IL-10, IL-12 and IFN-γ of pleural fluids showed 121.3±83.7 pg/mL, 571.4±472.7 pg/mL and 420.4±285.9 pg/mL. These were significantly higher than that of serum, 21.2±60.9 pg/mL, 194.5 pg/mL, 30.1±18.3 pg/mL respectively($p<0.01$). In malignant pleural effusion, the mean concentrations of IL-10, IL-12 and IFN-γ of pleural fluids showed 88.4±40.4 pg/mL, 306.5±271.1 pg/mL and 30.5±54.8 pg/mL respectively. Compared with that of serum (43.4±67.2 pg/mL, 206.8±160.6 pg/mL, 14.6±3.3 pg/mL), only IL-10 was significantly higher ($p<0.001$), but IL-12, IFN-γ were not significant. In tuberculous pleural effusion compared with malignant pleural effusion, the concentration of IL-12, IFN-γ, ADA were significantly higher (p=value 0.046, <0.001, <0.001), but IL-10 was not significant.

For differetial diagnosis of tuberculous pleurisy from malignant pleural effusion, using cut-off value of IL-12, IFN-γ, ADA as 300 pg/mL, 100 pg/mL, 45 U/L, the sensitivity/specificity were 60%/70%, 90%/87.5%, 85%/90% respetively.

Conclusion : In tuberculous pleurisy, IL-10, IL-12 and IFN-γ were selectively concentrated highley in pleural space than serum. Compared with malignant pleural effusion, IL-12 and IFN-γ were significantly higher, but IL-10 were not in tuberculous pleural effusion. The results suggest that Th1 pathway contributes to immune resistant mechanism in tuberculous pleurisy. IFN-γ and ADA revealed useful methods of differential diagnosis in tuberculous pleurisy from malignant pleural effusion.

Key words : IL-10, IL-12, IFN-γ, ADA, Tuberculous pleurisy

서 론

인체의 면역체계 중 T림프구는 분비하는 사이토카인(cytokine)의 종류에 따라 크게 helper T cell type 1 (Th1) 세포와 Th2 및 Th0 세포로 나누어진다. Th1 경로에서 T세포는 Interleukin (IL)-2, Interferon gamma (IFN-γ), Tumor necrosis factor beta (TNF-β), Granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)를, 대식세포는 IL-12를 분비하여 세포매개면역을 담당한다. Th2 세포는 IL-4, 5, 6, 10, 13 등을 분비하여 체액성 면역을 담당하며 Th1 및 Th2 세포가 분비하는 사이토카인들을 분비할수 있는 T세포를 Th0 세포 (native T cell)로 부른다. 인체에서 어떠한 경로로 면역반응이 진행되는가엔 항원 인식시기에 자극되는 사이토카인, 특히 Th1 사이토카인 IL-12, IFN-γ와 Th2 사이토카인 IL-4, IL-10간의 균형이 중요할 것으로 생각되고 있다[1-3].

결핵성 흉막염은 흉강내 다양한 면역관여세포와 사이토카인이 축적되어 있어 결핵균에 대한 생체내 면역반응을 이해하는데 좋은 모델로 이용되어 왔다. 또한 일부 환자에서 항결핵제 사용없이 흉수가 자연적으로 소실될 수 있다는 점은 국소적 면역반응이 결핵균을 효과적으로 제거함을 의미함으로 결핵균에 대한 방어적 면역기전에 대한 이해를 높일 수 있다는데서 중요한 의미가 있다. 따라서 결핵성 흉막염 환자의 흉수(pleural effusion)에서 면역반응의 경로와 정도를 결정한다고 알려진 사이토카인을 측정하는 것은 결핵성 흉막염의 면역학적 기전을 이해하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한 결핵성 흉막염에서 일어나는 면역반응의 지표로서 다른 원인의 흉수와 구분되는 사이토카인 반응의 특성을 파악하는 것은 미생물학적 및 조직학적 진단율이 낮은 결핵성 흉막염의 감별진단에도 도움을 줄 것으로 생각된다. 본 연구에서 결핵성 흉막염 환자의 흉수내에서 IL-10, IL-12 및 IFN-γ를 측정하여 이를 말초혈액의 측정치와 악성 흉막염 환자의 흉수에서의 측정치를 비교해 봄으로써 결핵성 흉막염의 면역학적 기전을 이해하는데 도움이 되고자 하였으며 아울러 결핵성 흉막염의 감별진단에 사이토카인의 유용성 여부를 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 3월부터 1997년 8월까지 부산대학병원을 내원한 흉막염 환자 중 결핵성 흉막염으로 진단된 20명과 악성 흉막염으로 진단된 20명을 대상으로 하였다. 결핵성 흉막염은 흉막 생검 및 조직검사상 건락성 육아종 혹은 만성 육아종성 염증을 보인 경우, 흉수에서 항산균 도말검사상 양성 혹은 결핵균 배양검사상 양성을 보인 경우 및 흉수 검사상 임파구 우위이며 ADA

Table 1. Characteristics of patients

	Tuberculous pleurisy	Malignant pleural effusion
Age	40.2±18.9	61.2±11.4
Sex (M : F)	15 : 5	13 : 7
Tuberculous pleurisy	(n=20)	
Biopsy proven		12
Clinically suspected, sputum AFB (+)		4
Clinically suspected, sputum AFB (-)		4
Malignant pleural effusion	(n=20)	
Lung cancer		
Adenocarcinoma		11
Squamous cell carcinoma		1
Small cell carcinoma		2
Metastatic adenocarcinoma		
Colon		1
Breast		1
Pancreas		1
Unknown		2
Sarcoma		1

(adenosine deaminase) 활성도 증가 등 임상적으로 결핵성 흉막염이 의심되고 이후 치료에 반응을 하는 경우로 하였다. 악성 흉막염은 흉막 생검 및 흉수 세포진 검사에서 양성을 보인 경우로 하였다.

결핵성 흉막염 환자 중 흉막 생검, 흉수의 항산균 도말검사, 혹은 배양검사로 증명된 경우는 12예였고 임상적으로 의심되고 항결핵제 치료에 반응한 예는 8예였다. 이중 객담 항산균 도말검사상 양성인 경우는 4예, 음성인 경우는 4예였다. 악성 흉막염의 경우 모든 예에서 흉막조직 검사 혹은 흉수 세포진 검사에서 양성 소견을 보였고 원발성 암의 분포는 폐암 14예, 유방암 1예, 대장암 1예, 췌장암 1예, 육종 1예, 원발성 암을 찾을 수 없는 경우가 2예였다. 평균 연령은 결핵성 흉막염 환자가 40.2±18.9세, 악성 흉막염 환자가 61.2±11.4세였고, 남녀의 비는 결핵성 군에서 15 : 5, 암성군에서 13 : 7이었다(Table 1).

2. 방 법

1) 흉수의 처리

모든 환자에서 치료를 시작하기 전에 흉막천자를 시행하여 흉수를 채취하고 동시에 혈액 16 mL를 함께 채취하였다. 채취한 흉수와 혈액은 항응고제 처리가 안된 시험관에 담아 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액을 Eppendorf tube에 담아 실험 이전까지 −70℃에 보관하였다.

2) 흉수와 혈장에서 IL-10, IL-12, IFN-γ 측정

흉수와 혈장에서 IL-10, IL-12, IFN-γ는 ELISA kit (Amersham™, UK)를 사용하여 sandwitch원리에 근거한 solid phase enzyme-immunoassay를

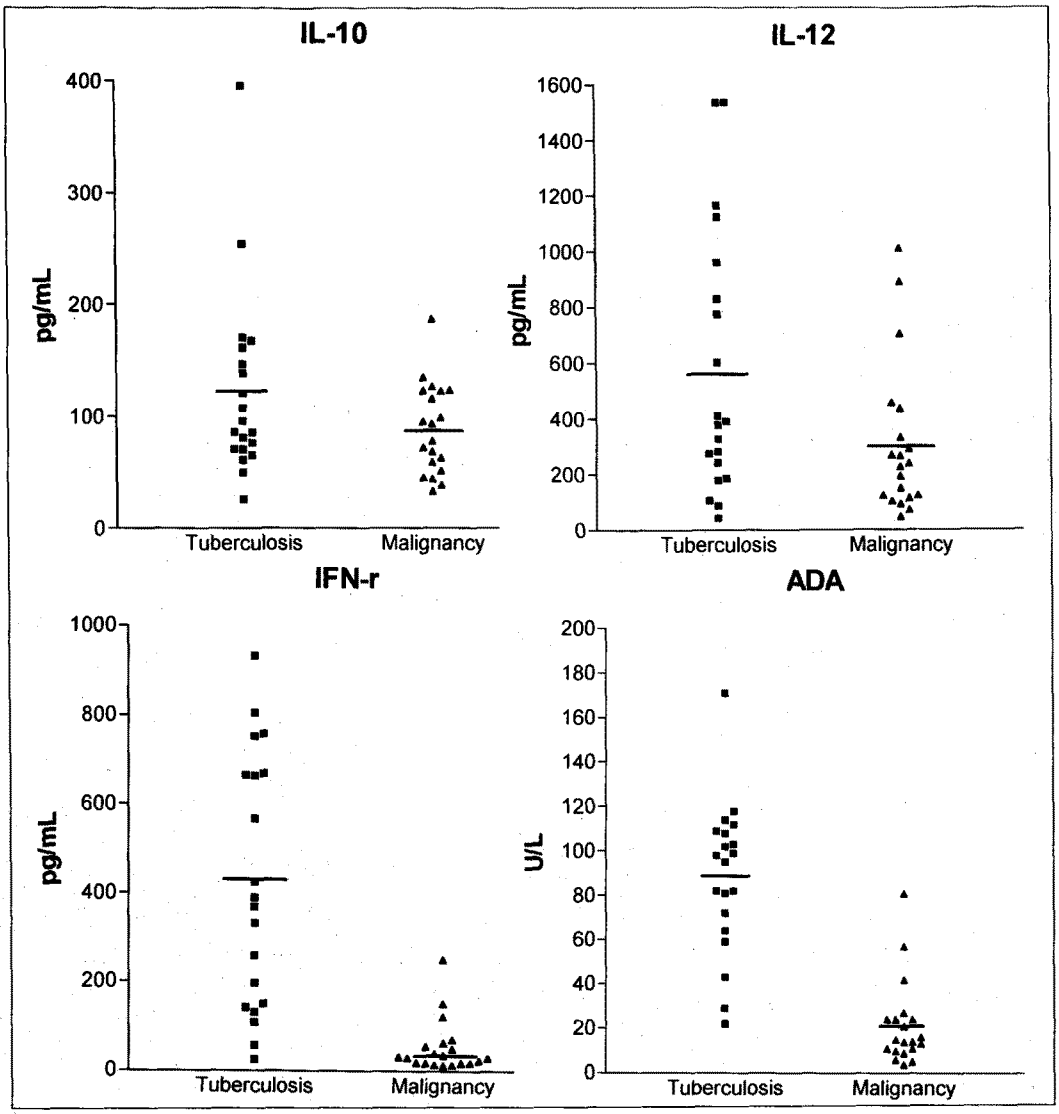

Fig. 1. Distributions of IL-10, IL-12, IFN-γ and ADA in tuberculous and malignant pleural effusion. (— : mean)

이용하여 측정하였다. 방법을 약술하면 각각 IL-10, IL-12, IFN-γ가 피복된 kit내의 microtitre plate에 측정하려는 검체와 형광물질이 부착된 biotinylated 항체를 함께 첨가하면 검체내의 사이토카인들은 피복된 항체와 biotynlated 항체와 결합하여 고정된다. 이후 항형광 HRP 항체 conjugate를 첨가한 뒤 기질용액을 첨가하면 결합되어진 사이토카인의 농도에 비례하여 발색반응이 나타난다. 이를 450nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 표준곡선을 이용하여 각 검체의 농도를 산출하였다. 이들 kit에서 측정가능한 IL-10, IL-12, IFN-γ의 예민도는 각각 <3 pg/mL, <5 pg/mL, <2 pg/mL였다.

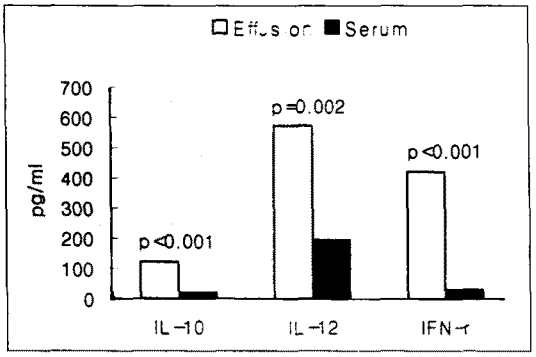

Fig. 2. IL-10, IL-12, and IFN-γ levels in tuberculous pleurisy.

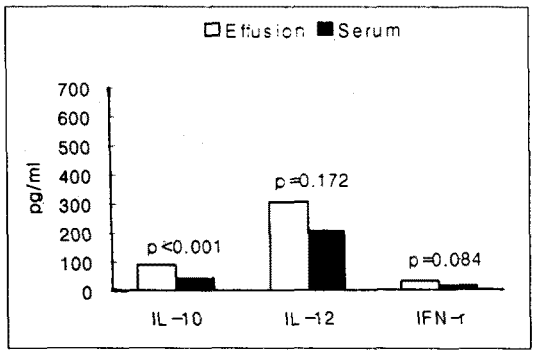

Fig. 3. IL-10, IL-12, and IFN-γ levels in malignant pleural effusion.

3) 흉수에서 ADA 활성도 측정

ADA 활성도는 Giusti의 비색법[4]을 이용하여 628 nm에서 흡광도를 측정하여 Unit/L로 표시하였다.

4) 통계 처리

결핵성 흉막염, 악성 흉막염 환자의 흉수와 혈장에서의 IL-10, IL-12, IFN-γ의 측정치, 흉수에서의 ADA 활성도를 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 양군에서 각군의 흉수와 혈장의 비교는 paired t-test를, 양군간 흉수의 비교는 Student's t-test를 이용하였고 $p<0.05$를 통계학적 의의가 있는 것으로 간주하였다.

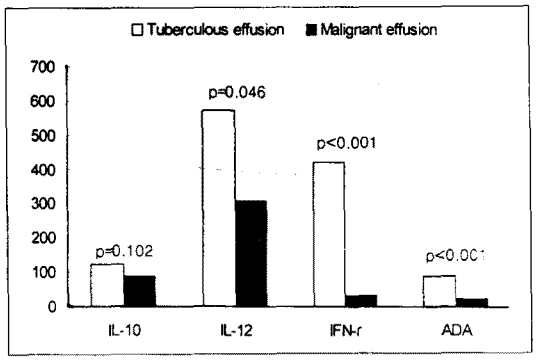

Fig. 4. Comparison of cytokines and ADA in Tuberculous and Malignant pleural effusion. (IL-10, IL-12, IFN-γ : pg/mL. ADA : U /L.)

결 과

결핵성 흉막염 환자에서 흉수의 IL-10, IL-12, IFN-γ의 농도는 121.3±83.7 pg/mL, 571.4±472.7 pg/mL, 420.4±285.9 pg/mL로 혈장의 21.2±60.9 pg/mL, 194.5±67.6 pg/mL, 30.1±18.3 pg/mL 보다 모두 의의있게 높았다($p<0.01$) (Fig. 1, 2). 악성 흉막염 환자에서 흉수의 IL-10, IL-12, IFN-γ의 농도는 88.4±40.4 pg/mL, 306.5±271.1 pg/mL, 30.5±54.8 pg/mL로 혈장의 43.4±67.2 pg/mL, 206.8±160.6 pg/mL, 14.6±3.3 pg/mL와 비교하였을때 IL-10만이 의의있게 높았고 ($p<0.001$) IL-12, IFN-γ에선 의의가 없었다(Fig. 3).

결핵성 흉막염과 악성 흉막염 환자에서 흉수의 농도를 비교하였을 때 IL-12, IFN-γ, ADA는 결핵성 흉막염에서 유의하게 높았으나 ($p=0.046$, <0.001, <0.001) IL-10은 통계학적 의의가 없었다 (Fig. 4). 결핵성 흉막염을 악성 흉막염과 감별하기 위해서 IL-12, IFN-γ, ADA의 기준(cut-off value)을 각각 300 pg/mL, 100 pg/mL, 45 U/L으로 하였을때 예민도/특이도는 IL-12에서 60%/70%, IFN-γ에서 90%/85%, ADA에서 85%/90%였다.

고 찰

결핵성 흉막염은 임상에서 비교적 흔히 접하는 폐외결핵 (extrapulmonary tuberculosis)의 하나로 면역학적으로 흉강내에 국소적으로 활성화된 CD4+ T림프구와 대식세포가 관여하는 세포매개면역이 중요한 역할을 하며 이들의 상호작용은 다양한 사이토카인에 의하여 좌우된다고 알려져있다[5]. 따라서 결핵성 흉수에서 이러한 사이토카인을 조사하는 것은 염증반응이 진행되고 있는 부위의 변화를 직접 반영한다는 점에서 의의가 크다고 하겠다. 본 연구는 세포매개반응의 지표로서 Th1 사이토카인인 IL-12, IFN-γ와 이들과 길항적으로 작용한다고 알려져있는 IL-10이 결핵성 흉수내에 어떻게 표현되는지를 검사하여 이를 대조군인 악성 흉수와 비교함으로써 결핵성 흉막염의 면역학적 기전을 이해하는데 도움이 되고자 하였다.

IL-12는 면역반응의 초기에 주로 결핵균에 감작된 대식세포에서 분비되어 T세포와 NK세포에 작용하여 IFN-γ의 생성과 Th0 세포의 Th1 세포로의 분화 및 증식을 촉진한다. Th1세포로의 분화와 증식은 IL-12에 의하여 직접적으로 매개되거나 NK세포, T세포에 의한 IFN-γ의 생성을 강화함으로써 이루어지며 IL-12는 CD8+T세포와 NK세포의 세포살해능을 강화시켜 항결핵작용을 나타내는 것으로 알려져있다. 이처럼 IL-12는 결핵감염의 초기에 대식세포, NK세포에 의한 자연면역을 매개함과 아울러 Th1 세포로의 분화와 증식, 기능항진을 통하여 세포매개면역반응을 시작하게하는 핵심적인 사이토카인으로 여겨지고 있다[6-8]. IFN-γ는 주로 T세포와 NK세포에서 분비되어 단핵구 탐식세포와 T세포에 작용하며 IL-2, IL-12에 의해 분비가 증강되고 IL-4, IL-10에 의해 분비가 억제되는 것으로 알려져 있다. IFN-γ는 대식세포의 강력한 활성인자이며 T세포의 분화와 기능을 항진시키고 Th2 경로를 억제하여 결핵의 저항적 면역반응에 참여한다[1,9,10].

본 연구에서 결핵성 흉수의 IL-12와 IFN-γ의 농도는 각각 결핵성 흉막염 환자의 혈장에 비하여 유의하게 증가되어 있었고 ($p=0.002$, <0.001) 대조군인 악성 흉수와 비교했을 때에도 유의하게 증가되어 있었다 ($p=0.046$, <0.001). 흉수내에 Th1 사이토카인 IL-12와 IFN-γ가 국소적으로 증가되어 있음은 결핵성 흉막염 환자의 흉강내에 Th1 사이토카인이 매개하는 세포매개면역반응이 증강되어 있음을 의미한다. Pettersson등[23]은 결핵성 흉막염 환자의 흉수에서 말초혈액에 비해 CD4+ T림프구의 상대적 비율이나 절대수가 높음을 보고하였고, 다른 연구자들은 결핵성 흉수에서 말초혈액에 비해 IL-2, IFN-γ, IL-12, TNF-α 등의 Th1 사이토카인 농도가 높았으며 흉수내 림프구를 추출하여 PPD (purified protein derivatives)와 반응시켰을 때 말초혈액의 림프구에 비해 Th1 사이토카인 생성이 유의하게 증가함을 보고하였다[11-13]. 또한 Ribera등[14]은 흉수내 IFN-γ의 농도를 흉수의 양과 흉부 방사선상 폐실질 병변의 정도와 비교하였을 때 흉수의 양이 많을수록 그리고 폐실질병변이 심할수록 IFN-γ의 농도가 높게 나타났음을 보고하였다. 이러한 보고들을 종합해 보면 결핵성 흉막염 환자의 흉수에서는 활성화된 T세포와 대식세포가 IFN-γ등의 Th1 사이토카인의 생성을 유도하여 결핵균을 효과적으로 제거할 수 있는 세포매개면역이 중요한 역할을 하며 이들 Th1 사이토카인의 분비 정도에 따라 결핵감염의 다양한 임상양상이 결정되는 것으로 사료된다.

IL-12, IFN-γ와 동시에 측정한 Th2 사이토카인의 일종인 IL-10 역시 결핵성 흉수에서 혈장에 비하여 농도가 증가되어 있음을 알 수 있었다. 악성 흉수에서도 혈장에 비해 국소적인 농도증가가 관찰되었으나 ($p<0.001$), 결핵성 흉수와 악성 흉수 양군간의 비교에선 유의한 차이가 없었다. IL-10은 세포내 감염에 의한 질환에서 IFN-γ 생성 억제에 중추적인 역할을 하며 T세포, NK세포, 대식세포의 사이토카인 분비를 억제하여 Th1 반응을 억제하는 것으로 알려져 있다[15,16]. Barnes등[12]은 결핵성 흉막염에서 IL-4를 비롯한 Th2 사이토카인은 흉수와 혈장에서 의미

있는 차이가 없었으나 IL-10은 본 연구와 같이 혈장에 비하여 흉수에서 농도가 유의하게 증가하였음을 보고하였다. Th1 반응이 증가한 조건에서 흉수에서 국소적으로 증가된 IL-10은 TNF-α등의 과도한 염증반응에 의한 숙주 조직의 파괴를 억제하는 역할을 할 것으로 생각된다. 그러나 반대로 IL-10이 증가한 조건에서 Th1 사이토카인은 충분히 효과적으로 결핵균을 제거하지 못함을 의미할 수도 있어 결핵성 흉수에서 IL-10의 국소적 농도 증가가 가지는 임상적 의의는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

현재 이들 사이토카인이 어떠한 상호작용을 거쳐 결핵감염을 조절하는가에 대한 모델은 명확히 정립되어 있지 않으나 결핵감염 초기에 IL-12, IFN-γ와 IL-4, IL-10간의 상호작용을 통해 표현된 Th1 사이토카인의 정도는 세포매개면역반응의 정도를 반영하고 결핵의 다양한 임상범위와 자연경과를 결정한다고 생각된다. 최근 IFN-γ의 생성을 억제시키는 IL-10, 증강시키는 IL-12의 기능에 근거하여 IFN-γ의 생리적 생성을 증강시키려는 방향으로 IL-10 항체와 IL-12가 연구되고 있다[7,18].

결핵성 흉막염은 흉수내 결핵균의 양이 매우 적어 항산균 도말검사상 10% 이내에서, 결핵균 배양 검사상 1/3에서, 흉막생검상 50-80%에서 양성을 보여 진단율이 매우 낮다[19]. 현재 면역학적 기전에 근거하여 ADA가 이러한 낮은 진단율을 극복하고자 임상에 이용되고 있으며 그외에 다양한 면역학적 지표들에 대한 연구가 있어왔다.

ADA는 핵산과 핵단백질의 대사과정에서 adenosine을 inosine과 암모니아로 전환시키는 효소로서 결핵성 흉수에서 ADA 활성도는 보고자마다 차이가 있다. Banales등[20]은 ADA에 관한 문헌 검토를 통하여 218명의 다양한 원인의 흉막염 환자를 대상으로 기준을 70 U/L로 삼았을 때 결핵성 흉막염을 진단할 수 있는 예민도는 99%, 특이도는 89%로 보고하였고 정[21]등은 기준을 40 U/L로 삼았을 때 암성에 대한 예민도는 96.5%, 특이도는 100%로 보고하여 임상적 진단에 ADA 측정이 의의가 있음을 보고하였다. IFN-γ 역시 결핵성 흉막염에서 ADA와 유사한 높은 진단율을 보여 Valdese등[22]은 기준을 200 pg/mL로 하였을 때 예민도는 74%, 특이도는 99.1%로 보고하였고 Ocana등[24]은 기준을 140 pg/mL로 하였을 때 예민도 94.3%, 특이도 91.8%로 보고하였다. 국내에서 김등[25]은 기준을 2 U/mL로 하여 예민도 88.8%, 특이도 77.4%로 보고하였다. 본 연구에서는 ADA의 기준을 45 U/L로 하였을 때 예민도 85%, 특이도 90%였고 IFN-γ의 기준을 100 pg/mL로 하였을 때 예민도 90%, 특이도 85%여서 다른 연구자들의 보고와 유사하였고 결핵성 흉막염의 미생물학적, 조직학적 진단율과 비교하였을 때 진단적인 가치가 있는 것으로 사료된다. 반면 IL-12는 기준을 300 pg/mL로 하였을 때 예민도 60%, 특이도 70%로 ADA나 IFN-γ에 비해 진단적 가치는 낮았다. 따라서 결핵성 흉막염의 미생물학적 및 조직학적 진단율이 낮음을 고려할 때 흉수에서 ADA와 IFN-γ의 측정은 진단적 가치가 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 결핵성 흉막염에서는 흉강내에 IL-12, IFN-γ를 비롯한 Th1 경로의 사이토카인의 증가와 함께 Th2 경로의 사이토카인 중 IL-10이 국소적으로 증가되어 있음을 알 수 있었다. 흉강내에 국소적으로 증가되어진 Th1 반응이 결핵성 흉막염의 면역 기전에 주로 관여할 것으로 생각되며 IL-10의 증가기전 및 결핵의 임상양상과 연관된 의의에 대해선 추후 연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 또한 Th1 면역반응의 간접적 지표인 ADA와 IFN-γ는 결핵성 흉수와 악성 흉수의 감별진단에 있어 유용한 진단법 중의 하나가 될 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

결핵성 흉막염은 면역학적으로 흉강내에 국소적으로 활성화된 CD4+ T림프구와 대식세포가 관여하는 세포매개면역이 중요한 역할을 하며 이들의 상호작용은

다양한 사이토카인에 의해 좌우된다고 알려져 있다. 특히 helper T cell type 1 (Th1) 사이토카인인 IL-12 및 IFN-γ와 Th2 사이토카인인 IL-4및 IL-10간의 균형이 세포매개반응의 정도를 결정한다고 생각되고 있다. 본 연구는 세포매개면역반응의 지표로서 Th1 사이토카인인 IL-12, IFN-γ와 이들과 길항적으로 작용한다고 알려져있는 Th2 사이토카인 중 IL-10이 결핵성 흉수내에 어떻게 표현되는지를 검사하여 대조군인 악성 흉수와 비교함으로써 결핵성 흉막염의 면역학적 기전을 이해하는데 도움이 되고자 하였으며 아울러 사이토카인의 진단적 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법:

각 20명의 결핵성 흉막염과 악성 흉막염 환자를 대상으로 흉수와 혈장에서 IL-10, IL-12, IFN-γ를 측정하고 흉수에서의 ADA를 측정하여 비교하였다. 사이토카인은 대상환자의 혈액과 흉수를 원심분리하여 얻은 상층액을 ELISA 방법으로 측정하였고 ADA 활성도는 비색법으로 측정하였다.

결 과:

결핵성 흉막염 환자에서 흉수의 IL-10, IL-12, IFN-γ의 농도는 121.3±83.7 pg/mL, 571.4±472.7 pg/mL, 420.4±285.9 pg/mL로 혈장의 21.2±60.9 pg/mL, 194.5±67.6 pg/mL, 30.1±18.3 pg/mL 보다 모두 유의하게 높았다($p< 0.01$). 악성 흉막염 환자에서 흉수의 IL-10, IL-12, IFN-γ의 농도는 88.4±40.4 pg/mL, 306.5±271.1 pg/mL, 30.5±54.8 pg/mL로 혈장의 43.4±67.2 pg/mL, 206.8±160.6 pg/mL, 14.6±3.3 pg/mL와 비교하였을때 IL-10만이 유의하게 높았고 ($p<0.001$) IL12, IFN-γ에선 유의한 차이가 없었다. 결핵성 흉막염과 악성 흉막염 환자의 흉수에서의 농도를 비교하였을 때 IL-12, IFN-γ, ADA는 결핵성 흉막염에서 유의하게 높았으나 ($p=0.046$, <0.001, <0.001) IL-10은 유의한 차이가 없었다. 결핵성 흉수염을 악성 흉수염과 감별하는데 있어 IL-12, IFN-γ, ADA의 기준을 각각 300 pg/mL, 100 pg/mL, 45 U/L으로 하였을때 민감도/특이도는 IL-12에서 60%/70%, IFN-γ에서 90%/85%, ADA에서 85%/90%였다.

결 론:

결핵성 흉수에서 흉강내에 Th1 사이토카인인 IL-12, IFN-γ와 함께 IL-10이 증가되어 있었고 악성흉수와 비교했을때 IL-12, IFN-γ는 유의하게 증가되어 있었으나 IL-10은 의의가 없었다. 따라서 결핵성 흉막염의 면역기전에 Th1 경로의 세포매개면역반응이 주로 관여함을 확인할 수 있었고 국소적인 IL-10 증가의 임상적 의의는 추후의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 IFN-γ와 ADA는 결핵성 흉수와 악성 흉수와의 감별에 유용한 진단법으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Howard MC, Miyajima A, Coffman R : T-cell derived and their receptors, In Paul WE(Ed.) Fundamental immunology, 3rd Ed., p763, New York, Raven press 1993
2. Mosmann TR, Coffman RL : Th1 and Th2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead different functional properties. Annu Rev Immunol 7 : 145, 1989
3. Romangnani S : Human Th1 and Th2 subsets. : doubt no more. Immunol Today 12 : 256, 1991
4. Giusti G : Adenosine deaminase, In Bergmeyer HU(Ed.) Methods of enzymatic analysis, p1092 New York, Academic Press 1974
5. Barnes PF, Mistry SD, Cooper CL, Pirmez C, Rea TH, Modilin RL : Compartmentalization of a CD4+ T lymphocyte subpapulation in tuberculous pleurisy. J Immunol 142 : 1114, 1989
6. Giorgio T : Interleukin-12, A cytokine produced by antigen-presenting cells with immunregulatory functions in the generation of T-helper cells

type 1 and cytotoxic lymphocytes. Blood, 84(12) : 4008, 1994

7. A.M. Cooper, A.D. Roberts, E.R. Rhoades, J.E. Callahan, D.M. Getzy and I.M. Orme : The role of interleukin-12 in acquired immunity to Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol 84 : 423, 1995
8. Jihed C and Giorgio T : Interleukin-12 : A bridge between innate resistance and adaptive immunity with a role in infection and acquired immunodeficiency. J Clin Immunol 14(3) : 149, 1994
9. Maggi E., P. Parronchi, R. Manetti, C. Simonelli, M.P. Piccini, F.S. Rugiu, M. De Carli, M. Ricci, and S. Romagnani. : Reciprocal regulatory effects of gamma interferon(IFN-γ) and interleukin-4(IL-4) on the in vitro development of human T helper 1(TH1) and TH2 clones. J Immunol 148 : 2142, 1992
10. Manetti, R., F. Gerosa Parronchi, M.G. Giudizi, M.P. Piccini, E. Maggi, G. Trinchieri, S. Romagniani. : Natural killer cell stimulatory factor (Interleukin-12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4 producing Th cells. J Exp Med 177 : 1199, 1993
11. Peter F. Barnes, Sue Jane Fong, Patrick J. Brennan, Patrick E. Twomex, Amitabia mazumder and Robert L. Modilin : Local production of tumor necrosis and IFN-γ in tuberculous pleuritis. J Immunol 145(1) : 149, 1990
12. Barnes PF, Lu S, Abrams JS, Wang E, Yamamura M, Modilin R : Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. Infect Immun 61 : 3482, 1993
13. Ming J, Maurice KG, Erica W, Jianhua G, Stanley FW, Shuzhuang L, Robert LM, Peter FB : Interleukin 12 at the site of disease in tuberculosis. J Clin Invest 93 : 1733, 1994
14. Esteban Ribera, Inmaculada Ocana, Jose M, Martinez-Vazquez, Marinona Rossell, Teresa Espariol, Alvaro Rubial : High levels of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. Chest 93(2) : 308, 1989
15. D'Andrea, A, M Aste-Amezaga, NM Valiante, X Ma, M Kubin, G Trinchiri. : Interleukin 10 inhibits human lymphocyte interferon-gamma production by supressing natural killer cell stimulatory factor/ IL-12 synthesis in accessory cells. J Exp Med 178 : 1041, 1993
16. M. Howard, A. O'Garra, H. Ishida, R. De W. Malefty, Jan De Vries : Biological properties of interleukin 10. J Clin Immunol 12(4) : 239, 1992
17. Yuanguang L, Ming Z, Florence MH, Jianhua G, Peter FB : Absence of a prominent Th2 cytokine response in human tuberculosis. Infect and Immun 64(4) : 1351, 1996
18. Jian-hua G, Ming Z, Robert LM, Peter SL, Dinaker I, Yuanguang L, Peter FB : Interleukin-10 downregulates Mycobacterium tuberculosis induced Th1 response and CTLA-4 expression. Infect and Immun 64(3) : 913, 1996
19. Bartolome R. Cecil : Chapter 63, Diaphragm, chest wall, pleura, and mediastinal disease, In Bennett and Plum(Ed.), Cecil Textbook of medicine, 20th Ed., p442, Philadelphia, Saunders 1996
20. Banales JL, Pineda PR, Fitgerald LM, Rubio H, Srlman M, Salazar-Lezama M : Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion : a report of 218 patients and review of the literature. Chest 99 : 355, 1991
21. 정기석, 정희순, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철 : 결핵성 흉막염의 세포면역학적 특성에 관한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 34(3) : 223,

1987

22. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, Alvarez-Dovano JM, Salgueiro M, Rodriguez Suarez JR : Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysosome, and interferon gamma. Chest 103 : 458, 1993
23. Tom P, Matti K, P hr-Einar H, Henrik R, Anders W : T and B lymphocytes in pleural effusion. Chest 73(1) : 49, 1978
24. Ocana I, Martinetz-Vazquez JM, et al : Adenosine deaminase in pleural fluids : test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. Chest 84 : 51, 1983
25. 김현태, 김효석, 박준영, 안영수, 이상무, 어수택, 김용훈, 박춘식 : 결핵성 흉막염 에서 Interferon-gamma, Adenosine Deaminase와 Carcinoembryonic Antigen의 진단적 가치. 대한내과학회지 46(2) : 212, 1994