

여출액과 삼출액의 감별진단을 위한 흉막액과 혈청에서의 Cholinesterase 비율의 진단적 의의

서울 위생병원 내과

조 호, 김현일, 엄민섭, 권한진, 오용열, 김광석, 김취정

= Abstract =

Pleural Fluid to Serum Cholinesterase Ratio for the Differential Diagnosis of Transudates and Exsudates

Ho Cho, M.D.*, Hyun Il Kim, M.D., Min Sup Eum, M.D., Han Jin Kwon, M.D.,
Yong Leul Oh, M.D., Kwang Suk Kim, M.D., Hui Jung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Adventist Hospital, Seoul, Korea

Background : The criteria established by Light et al in 1972 have been used widely for the differential diagnosis of the pleural effusions in transudates and exsudates. However, in recent years, several reports have agreed that these criteria misclassified an important number of effusions. For this reason, different parameters have been proposed for differentiating the transudates from exudates. Nevertheless, all these alternative parameters have not been better than the past criteria of Light et al. In response the usefulness of two parameters for differentiating pleural transudate from exudates were evaluated : pleural fluid cholinesterase level and pleural fluid to serum cholinesterase ratio.

Methods : A total of forty-three patients with known causes of the pleural effusion by diagnostic thoracentesis were studied. The following criteria for differentiating the pleural effusions in transudates and exsudates were analyzed : Light's criteria, the pleural fluid cholesterol level, the pleural fluid to serum cholesterol ratio, the pleural fluid cholinesterase level, and the pleural fluid to serum cholinesterase ratio.

Results : The conditions of forty-three patients were diagnosed. Ten were classified as having transudates and thirty-three as exudates. The percentage of effusions misclassified by each parameter was as follows : Light's

Address for correspondence :

Hui Jung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Adventist Hospital

#29-1, Huikyung 2-Dong, DongDaeMoon-Ku, Seoul, 130-090, Korea

Phone : 02-2210-3502 Fax : 02-2249-0403 E-mail : sahmed@netsgo.com

criteria, 9.3% ; pleural fluid cholesterol, 2.3% ; pleural fluid to serum cholesterol ratio, 2.3% ; pleural fluid cholinesterase, 4.7% ; and pleural fluid to serum cholinesterase ratio, 2.3%.

Conclusions : The pleural fluid to serum cholinesterase ratio is one of the accurate criteria for differentiating pleural transudates from exudates. If further studies confirm these results, the cholinesterase ratio could be used as the first step in the evaluation of pleural effusion and, if evaluated together with the other criteria, the differentiation of pleural transudate from exudates will become more accurate. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 781-787)

Key words : Cholinesterase ratio, Exudates, Transudates, Pleural effusion.

서 론

1972년 Light's criteria¹가 나온 이후 흉막액의 여출액과 삼출액의 감별에 이 방법이 이용되어 왔으나 지난 수년간 여러 논문의 많은 예에서 오류가 있음이 지적되어왔다. 이런 이유로 감별을 위한 다른 측정 방법들, 즉 흉막액 cholesterol 값, 흉막액과 혈청의 cholesterol의 비율^{2,3}, 흉막액과 혈청에서의 bilirubin 농도 비율⁴, 흉막액과 혈청에서의 알부민 구배율(gradient)⁵, 흉막액과 혈청에서의 alkaline phosphatase 수치⁶ 등에 대한 연구가 있어 왔으나 Light's criteria¹보다 더 나은 분류 방법이라고 밝혀진 것은 아직 없었다.

1978년 Cabrer⁷은 원인이 다른 각각의 흉막액에서 cholinesterase의 활성도를 분석하였고 여출액과 삼출액사이에서의 평균 수치가 확연히 차이를 발견하였다. 이에 저자들은 흉막액에서의 cholinesterase의 측정값과 흉막액과 혈청에서 측정된 cholinesterase값의 비율이 여출액과 삼출액의 구분을 위해 유용한지를 여출액과 삼출액의 구분이 가능한 환자들을 대상으로 기존의 다른 분류 기준들, 즉 Light's criteria¹와 흉막액 cholesterol 값, 흉막액과 혈청에서의 cholesterol 비율^{2,3} 등과 비교하여 평가해보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 5월부터 1998년 4월까지 1년간 서울 위생

병원 내과에 입원한 환자중 여출액과 삼출액의 구분이 가능한 흉막액을 가진 43명의 환자를 대상으로 하였고 이 환자들의 흉막액의 원인은 폐질환, 심장질환, 신질환, 간질환등 다양하였으며 이 환자 모두에서 진단적 흉강 천자술이 시행되었고 1회 이상 시행된 경우 가장 처음 시행한 것으로써 비교하였다.

2. 방 법

모든 흉막액은 glucose, 단백질, LDH(lactate dehydrogenase), cholesterol, cholinesterase, 세포 계산값(cell count) 및 세포 분류 계산값(differential cell count), 세균 및 진균류 배양, 항산균(acid-fast bacilli) 염색 및 배양, ADA(adenosine deaminase), Tbc PCR(polymerase chain reaction), 세포진단(cytology)등이 수행되었고 모든 환자에서 흉막 조직 검사와 환자에 따라서 기타 다른 검사들도 시행되었다.

혈청 cholinesterase의 정상 범위는 4,100~9,900 IU/L이고 활성도는 자동분석기(Hitachi 7150)로 측정되었다.

흉막액은 모든 임상적인 분석 자료와 결과로 각각 삼출액과 여출액으로 나누었다. 악성 흉막액이라고 진단한 경우는 흉막액이나 흉막 생검시 악성세포로 나온 경우만으로 제한하였다. 결핵성 흉막염의 경우는 임상 소견 및 흉막액의 세포 백분율, 항산균(acid-fast bacilli) 염색, ADA, Tbc PCR, 흉막생검 및 치료에 따른 임상 경과 관찰로 진단하였다. 또, 원인이 불분명

Table 1. Causes of pleural effusions

Etiology	No.	(%)
Transudates	10	(23.2)
Congestive heart failure	5	
Nephrotic syndrome	4	
Liver cirrhosis	1	
Exudates	33	(76.8)
Tuberculosis	26	
Malignant	5	
Postsurgery	1	
Parapneumonic	1	
Total	43	(100)

한 경우, 또 흉막액의 발생 원인이 두 가지 이상으로 생각되어 원인이 모호한 경우, 농흉, 혈흉 등은 분석 자료에서 제외되었다.

여출액과 삼출액을 Light's criteria, 흉막액 cholesterol값, 흉막액과 혈청에서의 cholesterol값의 비율, 흉막액 cholinesterase값, 흉막액과 혈청에서의 cholinesterase값의 비율 등으로 나누었고 Light's criteria'에서 여출액은 흉막액과 혈청에서의 단백질 비율이 0.5이상, 흉막액의 LDH가 정상 혈청 LDH 최고 값의 2/3이상, 흉막액과 혈청에서의 LDH비율이 0.6이상인 경우로 하였다.

3. 통계학적 분석

통계 분석은 SPSS 7.5(SPSS inc., USA)의 Chi square test와 Fisher's exact test, Linear by linear association이 사용되었고 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

여출액과 삼출액의 구분이 가능했던 흉막액을 가진 43명의 환자들 중 남자 29명, 여자 14명이었고 평균 나이는 48세였다. 이 중 33명(76.8%)이 삼출액으

로 분류되고 10명(23.2%)이 여출액으로 분류되었다 (Table 1). 이 중 5명의 악성 흉막액 환자는 모두 흉막액 세포 검사, 흉막 조직 검사 등으로 확인된 경우였다.

Light's criteria'를 분류 기준으로 사용시 여출액에서만 4례(9.3%)에서 부적절히 분류되었다(Table 2).

흉막액의 cholesterol값을 진단 기준으로 했을 때 흉막액의 평균 cholesterol값은 여출액 22.7mg/dL이고 삼출액 86.1mg/dL의 결과를 보였고($p = 0.002$), 50 mg/dL이상을 삼출액의 기준으로 정하였을 때² 삼출액에서만 1례의 분류 오류(2.3%)를 보였다 (Table 2, 3).

흉막액과 혈청에서의 cholesterol값의 비율을 진단 기준으로 정했을 때 삼출액에서의 평균은 0.73, 여출액에서의 평균은 0.17로 나타났다($p = 0.002$). 이 비율이 0.30이상일 때를 삼출액으로 나누었을 때 여출액의 1례에서만 분류오류(2.3%)를 보였다(Table 2, 3).

흉막액의 cholinesterase값을 기준으로 한 분류에서 삼출액의 평균은 1,928.1U/L, 여출액의 평균은 335.0 U/L로 삼출액과 여출액이 통계적으로 의미 있는 차이를 보였고($p = 0.002$), 여출액과 삼출액을 나누는 기준을 정상 수치의 최고 값의 1/10로 정하였을 때⁸ 삼출액에서 2례의 분류 오류(4.7%)를 보였다 (Table 2, 3).

흉막액과 혈청 cholinesterase값의 비율을 진단 기준으로 정하였을 때 삼출액에서의 평균은 0.56, 여출액에서의 평균은 0.15로 나타났다($p = 0.002$). 이 비율이 0.23이상인 경우를 삼출액으로 정하였을 때⁸ 여출액에서만 1례의 분류 오류(2.3%)를 보였으며 이는 신증후군으로 발생한 경우였다(Table 2, 3).

이상의 결과로, 흉막액과 혈청에서의 cholinesterase값의 비율과 cholesterol값의 비율, 흉막액의 cholesterol값 등이 가장 적은 분류 오류(2.3%)를 보였다 (Table 4).

Table 2. Number and percentage of misclassified transudates with each parameter *

	CHF (n=5)	Nephrotic syndrome (n=4)	Liver cirrhosis (n=1)	Total, (%) (n=10)
Criteria of Light et al ¹	4	0	0	4 (40%)
PF cholesterol	0	0	0	0 (0%)
PF/S cholesterol	0	1	0	1 (10%)
PF cholinesterase	0	0	0	0 (0%)
PF/S cholinesterase	0	1	0	1 (10%)

*CHF = congestive heart failure ; PF = pleural fluid ; S = serum (p=0.002)

Table 3. Number and percentage of misclassified exudates with each parameter *

	Tuberculosis (n=26)	Malignant (n=5)	Postsurgery (n=1)	Parapneumonic (n=1)	Total, (%) (n=33)
Light's criteria	0	0	0	0	0 (0%)
PF cholesterol	0	0	1	0	1 (3%)
PF/S cholesterol	0	0	0	0	0 (0%)
PF cholinesterase	1	1	0	0	2 (6%)
PF/S cholinesterase	0	0	0	0	0 (0%)

*PF = pleural fluid ; S = serum (p=0.002)

Table 4. Pleural effusions misclassified with each parameter *

	No. (n=43)	%
Light's criteria	4	9.3 %
PF cholesterol	1	2.3 %
PF/S cholesterol	1	2.3 %
PF cholinesterase	2	4.7 %
PF/S cholinesterase	1	2.3 %

*PF = pleural fluid ; S = serum (p=0.002)

고 찰

1972년 Light 등이 그들의 criteria로 150명의 환자에서 2명을 제외한 모든 환자에서 여출액과 삼출액을 정확히 구분했다는 보고이후로 Light's criteria가 널리 쓰이고 있지만, 이후 여러 연구에서 Light's criteria에 의한 흉막액의 분류가 많은 예에서 오류가 있

고, 이런 분류 오류는 대부분 여출액에서 발생됨이 보고되어져 왔다^{2-5,9}.

이와 같은 오류를 개선하고자 현재까지 여러 분류 기준들 즉, 흉막액 cholesterol값, 흉막액 및 혈청에서의 cholesterol값의 비율^{2,3}, 흉막액과 혈청에서의 bilirubin 농도 비율⁴, 흉막액과 혈청에서의 알부민 구배율⁵, 흉막액과 혈청에서의 alkaline phosphatase 값⁶, 흉막액의 cholinesterase값 및 흉막액과 혈청에서의 cholinesterase값의 비율에 관한 발표⁷가 있어 왔다.

Cholinesterase는 체내에 존재하는 효소로 2종의 cholinesterase가 존재한다. 그 중 하나는 true cholinesterase 혹은 Acetyl cholinesterase (AChE)로서 신경 조직이나 근육에 존재하며 acetylcholine을 특이적으로 가수분해하여 신경 자극 전달에 관여한다. 또 다른 하나는 이 연구에서 이용된 pseudochoolinesterase 혹은 cholinesterase(ChE)로서 혈청,

간, 췌장 등에 존재하며 지방산 cholinester, 방향족 cholinester, 마취에 이용되는 procaine이나 succinic acid의 cholinester등을 가수분해한다. Cholinesterase는 주로 간에서 합성되는 효소이기에 간염 및 간경화같은 간질환에 의해서 농도가 변화될 수 있고 이외에 급성 감염성 질환, 폐색전증, 만성 신장 질환, 수술후⁸등에서도 변화될 수 있다¹⁰.

홍막 삼출액과 여출액을 분류하는 새로운 기준 가운데 가장 많이 연구된 분류 기준은 우선 홍막액 cholesterol값과 홍막액 및 혈청에서의 cholesterol값의 비율이 있다^{2,3,9,11,12}. Hamm등은 cholesterol값을 이용한 첫 연구²에서 62명의 환자의 홍막액의 cholesterol값을 비교하였는데 대상 군에서 여출액은 모두 정확히 분류하였으나 삼출액에서 약 10%의 분류 오류를 보였다.

Cholesterol값을 이용한 다른 연구들을 보면 각기 다른 기준 값으로 여출액과 삼출액을 분류하였는데^{3,9,11} 이것을 Light's criteria를 이용한 결과와 비교하면 항상 더 좋은 결과가 얻어진 것은 아니었다. Valdés 등의 연구³에서 보면 홍막액을 여출액과 삼출액으로 나눌 때 Light's criteria의 민감도는 94.6%, 특이도는 78.4%였고, 홍막액 cholesterol값을 이용한 분류에서 홍막액 cholesterol값을 55 mg/dL로 했을 때 민감도는 91%, 특이도는 100%였으며 홍막액과 혈청에서의 cholesterol값의 비율은 0.3을 기준으로 했을 때 민감도 92.5%, 특이도 87.6%였다. 이렇게 여러 논문에서 Light's criteria와 비교시 다른 결과를 보이는 이유는 각각의 연구에서 삼출액과 여출액의 비율이 다르기 때문으로 사료된다. 예를 들면 대상 군에서 여출액의 개수가 삼출액의 개수보다 더 많으면 여출액 분류의 정확도는 여출액의 개수가 적을 때보다 증가하게 되고^{2,3,9,11,12}, 반대로 삼출액이 많은 경우는 감소하게 된다.

대상환자군의 삼출액의 원인에 의해서도 정확도에 차이가 나타낼 수 있는데 예를 들어 결핵성 삼출액은 악성 홍막액보다 홍막 cholesterol값에 의한 분류에서 더 좋은 결과를 보일 수 있다¹³.

Meisel등⁴은 46명의 홍막액을 가진 환자들을 홍막액과 혈청 빌리루빈 농도의 비율을 0.6을 기준으로 감별진단의 유용성을 연구하였다. 모두 23명의 여출액 환자중 3명, 23명의 삼출액 환자중 6명이 분류 오류를 보여, 홍막액과 혈청 빌리루빈 농도 비율의 민감도는 96%, 특이도는 83%를 나타내어 Light's criteria'로 얻어진 결과와 비교할 때 홍막액 및 혈청 빌리루빈 농도의 비율 더 좋은 분류 방법이라고 할 수는 없었다.

Roth등⁵은 59명의 홍막액을 가진 환자들로부터 감별진단을 위해서 혈청 및 홍막액의 알부민 구배율로 연구하였다. 이 비율이 1.2이하를 삼출액으로 정의하여 여출액과 삼출액을 구분하였는데 여출액 모두를 정확히 구분 할 수 있었고, 41예의 삼출액중 39예를 정확히 분류하였다. 삼출액에서 알부민 구배율의 민감도 및 특이도를 보면 민감도는 95%, 특이도는 100%를 보였고 Light's criteria에 의한 민감도는 100%, 특이도는 72%를 보였었다. 그러나 다른 저자들은 이 진단 기준으로 만족할 만한 결과를 얻지 못했다^{14,15}.

Tahaoglu등⁶은 홍막액의 alkaline phosphatase가 결핵성 홍막액과 울혈성 심부전증에 의한 홍막액을 구분하는데 유용하다는 이전의 연구¹⁶에 착안하여 결핵성 홍막액, 악성 홍막액 및 심부전증에 의한 홍막액의 환자 군에서 이들을 구분하기 위해 홍막액의 alkaline phosphatase의 값과 홍막액 및 혈청의 alkaline phosphatase값의 비율을 구해 보았는데, 결핵성 및 악성 홍막액에서는 차이를 보이지 않았으나 울혈성 심부전에 의한 홍막액에서의 값과는 의미 있는 차이를 보여 삼출액과 여출액을 구분하는 기준으로 이용될 수 있음을 보여주었으나, 분류 오류의 개수를 자세히 나타내지 않은 단점이 있었다.

Garcia-Pachion등⁸은 153명의 홍막액을 가진 환자를 대상으로 저자들과 같은 방법인 홍막액의 cholinesterase값과 홍막액과 혈청의 cholinesterase값의 비율로 홍막액을 분류후 각 진단 기준에 의한 분류 오류와 비교하였다. 환자들은 35명이 여출액으로 118명이 삼출액으로 분류되었고 각 진단 기준에 의해 분

류한 경우 나타난 분류 오류의 백분율은 Light's criteria의 경우 7.8%, cholesterol에 의한 경우 7.8%, 홍막액과 혈청의 cholesterol의 비율이 6.5%, 홍막액의 cholinesterase값에 의한 분류 오류는 8.5%, 홍막액과 혈청에서의 cholinesterase값의 비율이 1.3%로 다른 분류의 결과와 비교시 가장 좋은 결과를 보였다.

저자 등은 1997년 5월부터 1998년 4월까지 1년간 서울 위생 병원 내과에 입원한 환자중 여출액과 삼출액의 구분이 가능한 홍막액을 가진 43명의 환자를 대상으로 하여 홍막액의 감별진단에서 cholinesterase유용성을 알아보고자 본 연구를 하였다. 홍막액의 cholinesterase값을 기준으로 한 분류에서 삼출액에서 2례의 분류 오류(4.7%)를 보였고, 홍막액과 혈청에서의 cholinesterase값의 비율을 진단 기준으로 정하였을 때 신중후군에 동반된 여출액의 1례에서만 분류 오류(2.3%)를 보여 홍막액의 97.7%를 정확히 분류하였다.

이상의 결과로 저자 등은 홍막액 및 혈청에서의 cholinesterase값의 비율이 여출액과 삼출액을 감별 진단하는 다른 방법들과 비교할 때 정확하며 향후 많은 예에서의 연구가 이루어진다면 여출액과 삼출액의 감별진단의 처음 단계에 이용 될 수 있으리라 사료된다.

요 약

연구 배경 :

1972년 Light's criteria가 나온 이후 홍막액의 여출액과 삼출액의 감별에 이 방법이 주로 이용되어 왔으나 그 이후 여러 논문에서 많은 예의 오류가 나타나 여러 가지 홍막액의 감별을 위한 방법들, 즉 홍막액 cholesterol값, cholesterol값의 홍막액 및 혈청에서의 비율, 홍막액 및 혈청에서의 알부민 구배율, alkaline phosphatase값 등에 대한 연구가 있어왔으나 Light's criteria보다 더 나은 분류 방법이라고 밝혀진 것이 없었다. 이에 저자들은 홍막액 cholinester-

ase와 홍막액 및 혈청 cholinesterase값의 비율이 삼출액과 여출액에 대한 감별의 유용성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

홍막액 원인의 구분이 가능했던 43명의 환자를 대상으로 홍막액을 추출하여 Light's criteria, 홍막액 cholesterol값, 홍막액 및 혈청 cholesterol값의 비율, 홍막액 cholinesterase값, 홍막액 및 혈청 cholinesterase값의 비율 등을 측정하여 비교하였다.

결 과 :

홍막액 원인의 구분이 가능했던 43명의 환자에서 33명이 삼출액, 10명이 여출액으로 분류되었다. 홍막액 cholinesterase값의 평균은 여출액이 335.0 U/L, 삼출액이 1,928.1 U/L($p=0.002$)이었고 2명(4.7%)에서 검사의 오류를 보였으며 홍막액과 혈청에서의 cholinesterase값의 비율의 평균은 여출액이 0.15, 삼출액이 0.56($p=0.002$)이었고 1명(2.3%)에서 검사 오류를 보였다. 홍막액 cholesterol값의 평균은 여출액이 22.7 mg/dL, 삼출액이 86.1 mg/dL($p=0.002$)이었고 1명(2.3%)에서 검사의 오류를 보였으며, 홍막액 및 혈청 cholesterol값의 비율에서의 평균은 여출액이 0.17, 삼출액이 0.73($p=0.002$)이었고 1명(2.3%)에서 검사의 오류를 보였다. Light's criteria에서는 43례중 4례(9.3%)에서 검사의 오류를 나타냈다.

결 론 :

여출액과 삼출액의 감별 진단에 있어서 홍막액 및 혈청 cholinesterase비율이 유용할 것으로 사료되며 더불어 Light's criteria를 비롯한 다른 기준들과 병용 검사시 진단율을 더 올릴 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Light RW, Mac Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions : the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.

2. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions : a diagnostic aid. *Chest* 1987;92:296-302.
3. Valdes L, Pose A, Suarez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San Jose E, et al. Cholesterol : a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991; 99:1097-102.
4. Meisel S, Shamis A, Tjaler M, Nussinoitch N, Rossenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990;98:141-4.
5. Roth BJ, O'Meara TF, Gragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990;98:546-9.
6. Tahaoglu K, Kizkin O, El R. Alkaline phosphatase : distinguishing between pleural exudates and transudates [letter]. *Chest* 1994;105:1912-3.
7. Cabrer B, Bofill D, Grau A, Jorge S, Vivancos J, Balcells A. Valor d'èla colinesterasa en liquido pleural para su diagnostico etiologico. *Rev Clin Esp* 1978;150:183-4.
8. Garcia-Pachion E, Padilla-Navas I, Sanchez JF, Jimenez B, Custardoy J. Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for the separation of transudates and exudates. *Chest* 1996;110:97-101.
9. Romero S, Candela A, Martin C, Hernandez L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993;104:399-404.
10. 이귀녕, 이종순. Cholinesterase, ChE. 임상병리 파일. 제2판. 서울 : 의학문화사 ; 1993. p. 242-5.
11. Ortega L, Heredia JL, Armengol R. Diagnostico diferencial entre exudados y trasudados pleurales. *Med Clin (Barc)* 1991;96:367-70.
12. Gil Suay V, Martinez Moragon E, Cases Viedma E, Perpina Tordera M, Leon Fabregas M, Sanchis Aldas J. Pleural cholesterol in differentiating transudates and exudates : a prospective study of 232 cases. *Respiration* 1995;62:57-63.
13. Valdes L, Pose A, Alvarez D, Valle JM, Gude F. Biochemical discrimination of transudates and exudates [letter]. *Chest* 1993;104:1634-5.
14. Akkuri I, Copur AS, Samurkasoglu AB, Ugur P, Sayfiki J. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions [letter]. *Chest* 1993;104:1634.
15. Ceyhan B, Celikel T. Serum-effusion albumin gradient in separation of transudative and exudative pleural effusions [letter]. *Chest* 1994;105: 974.
16. Sabbalo NC. Use of pleural alkaline phosphatase content to diagnose tuberculous effusions [letter]. *Chest* 1991;99:522-3.