

흉수의 감별에 있어서 procalcitonin과 C-반응성단백의 유용성

¹연세대학교 원주의과대학 내과학교실, ²미생물학교실

김상하¹, 박주영², 박현숙², 서희석², 김신태¹, 김종환¹, 이부길¹, 이석정¹, 이선녕¹, 노진규¹, 이민수¹, 리원연¹, 용석중¹, 신계철¹

Diagnostic Value of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Differentiation of Pleural Effusions

Sang-Ha Kim, M.D.¹, Joo Young Park, M.D.², Hyun Sook Park,² Hee Seok Seo,² Shin Tae Kim, M.D.¹, Chong Whan Kim, M.D.¹, Bu Ghil Lee, M.D.¹, Seok Jeong Lee, M.D.¹, Shun Nyung Lee, M.D.¹, Jin Kyu Noh, M.D.¹, Min Su Lee, M.D.¹, Won Yeon Lee, M.D.¹, Suk Joong Yong, M.D.¹, Kye Chul Shin, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, ²Microbiology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background: Malignancies are a common and important causes of exudative pleural effusions. Several tumor markers have been studied because the pleural fluid cytology and pleural biopsy specimens do not provide a diagnosis in a high percentage of malignant effusions. In an attempt to overcome this limitation, procalcitonin and C-reactive protein (CRP) in pleural effusions and serum, which are known to be inflammation markers, were measured to determine if they can differentiate an exudate from transudate as well as the diverse causes of exudative pleural effusion.

Methods: 178 consecutive patients with pleural effusion (malignant 57, tuberculous 51, parapneumonic 31, empyema 5, miscellaneous benign 7, transudative 27) were studied prospectively. The standard parameters of pleural effusion and measured serum and pleural procalcitonin were examined using in immunoluminometric assay. The level of CRP in serum and pleural fluid was determined by turbidimetric immunoassay.

Results: The pleural procalcitonin levels in the exudate were significantly higher than those in the transudate, 0.81 ± 3.09 ng/mL and 0.12 ± 0.12 ng/mL, respectively ($p=0.007$). The pleural CRP levels were significantly higher in the exudate than the transudate, 2.83 ± 3.31 mg/dL and 0.74 ± 0.67 mg/dL, respectively ($p<0.001$). The pleural procalcitonin levels in the benign effusion were significantly higher than those in the malignant effusion, 1.15 ± 3.82 ng/mL and 0.25 ± 0.92 ng/mL, respectively ($p=0.032$). The pleural CRP levels were significantly higher in the benign effusion than in the malignant effusion, 3.68 ± 3.78 mg/dL and 1.42 ± 1.54 mg/dL, respectively ($p<0.001$). The pleural procalcitonin levels in the non-tuberculous effusion were significantly higher than those in the tuberculous effusion, 1.16 ± 3.75 ng/mL and 0.13 ± 0.37 ng/mL, respectively ($p=0.008$).

Conclusion: Measuring the level of procalcitonin and CRP in the pleural fluid is helpful for differentiating between transudates and exudates. In addition, it is useful for differentiating between benign and malignant pleural effusions. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 353-361)

Key Words: Procalcitonin, C-Reactive Protein, Pleural Effusion, Malignant, Tuberculous.

서론

흉수의 원인 감별은 흉부 X선 검사, 흉부 전산화 단층촬영과 흉강천자를 통한 생화학적, 세포학적 분석,

흉막 생검 등의 다양한 방법을 통하여 이루어지지만 원인에 따른 위음성률이 높아서 감별 진단에 어려움이 있다. 흉수의 원인질환을 감별하기 위해서는 우선 흉수가 여출액(transudate)인지 삼출액(exudate)인지를 감별하고, 삼출성 흉수인 경우에는 다시 악성 흉수와 다양한 원인들의 흉수로 감별하게 된다. 특히 악성 흉수에 대한 감별은 임상적으로 중요하여 이에 대한 감별을 위한 다양한 표지자의 제안이 있었으나 임상적인 유용성에는 제한이 있었다^{1,2}.

염증반응에 대한 지표로서 C-반응성단백(C-reactive protein, CRP)과 백혈구 수치의 측정과 같은 고전적인 지표와 더불어 최근 세균성 감염이나 이로 인한 패

이 논문은 2006학년도 연세대학교 학술연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임

Address for correspondence: Sang-Ha Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University
Wonju College of Medicine, 162 Ilsan-dong, Wonju,
Gangwon, Korea

Phone: 82-33-741-0926, Fax: 82-33-746-4667

E-mail: sanghakim@yonsei.kr

Received: Sep. 28. 2007

Accepted: Oct. 23. 2007

혈중 등에서 유의한 증가를 보이는 것으로 알려진 procalcitonin 농도 측정이 새로운 지표로서 가능성이 있음이 제시되었다³⁴. 흉수의 감별에 이러한 염증지표들이 유용한지 조사하기 위하여 환자의 흉수와 혈청에서 CRP와 procalcitonin의 농도를 각각 측정하였고, 여출액과 삼출액의 감별과 함께 삼출성 흉수의 다양한 원인들에 대한 감별의 유용성을 기존에 사용되던 지표들과 비교하여 확인하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 10월 1일부터 2006년 9월 30일까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 호흡기내과로 흉수가 관찰되어 입원하였거나 입원 중 흉수가 발생한 환자와 협진으로 의뢰되었던 총 198명을 전향적으로 연구하였다. 이 중에서 흉수의 원인 질환으로 한 가지의 정확한 진단이 가능하였던 178명을 분석하였는데, 남자 125명(70.2%), 여자 53명(29.8%)이었고, 평균 연령은 62세였다.

2. 방법

가. 검체의 분리 및 일반적 검사

흉수에 대하여 흉강천자를 시행하여 흉수의 pH, 총적혈구 및 백혈구 수, 백혈구 감별계산, 총 단백, 알부민, 포도당, lactate dehydrogenase (LDH), adenosine deaminase (ADA) 등을 측정하였고, 결핵균 도말 및 배양검사와 세균에 대한 도말 및 배양검사를 시행하였으며, 세포학 검사를 시행하였다. 시행이 가능한 경우에 흉막생검을 시행하였다.

동시에 흉수를 얻은 즉시 검체를 10분간 3,000 rpm으로 원심분리하여 세포성분은 침전시키고 상층액을 분리한 후 검체 측정 전까지 -70°C 로 냉동 보관하였다. 혈청에서의 측정치 분석을 위하여 채혈을 하였으며 흉수와 동일한 방법으로 처리하였다.

나. 환자군의 분류

일반적으로 문헌에서 받아들여지고 있는 진단기준의 정의에 근거하여 각각의 흉수의 원인 군을 정의하였다⁵⁻⁷. 결핵성 흉수는 흉막생검에서 건락성육아종 소견을 보이거나, 흉수나 흉막생검 조직에서 *Mycobacterium tuberculosis*(*M. tuberculosis*) 배양 양성을 보인 경우, 또는 *M. tuberculosis*에 대한 객담 배양 양성이면서 삼출성 흉수가 있을 때, 흉수에서 단핵구가 우세하면서 ADA치가 45 U/L 이상일 때로 정의하였다. 부폐렴성 흉수는 암이나 다른 흉수를 야기할만한 다른 질환이 없으면서 흉부 X선 검사에서 폐침윤을 보이고 화농성 객담이 있는 급성 열성 질병이 있는 경우에 동반되는 흉수로 정의하였다. 농흉은 흉수의 육안적 검사에서 농이 관찰되거나 세균학적 도말 및 배양에서 양성일 때로 정의하였다. 악성 흉수는 흉막생검이나 흉수의 세포학 검사에서 암세포가 규명된 경우이거나 이미 암으로 진단된 환자에서 흉수를 동반할 수 있는 다른 질환이 진단되지 않은 경우로 정의하였다. 여출성 흉수로 분류된 경우는 원인 질환으로 울혈성 심부전, 만성 신부전, 간경화가 있었다.

다. CRP 측정

CRP 측정은 대상 환자의 혈청과 흉수에서 면역측정법(turbidimetric immunoassay)(Cobas Integra800, Roche, Basel, Switzerland)으로 측정하였다.

라. Procalcitonin 측정

Procalcitonin 측정은 대상 환자의 혈청과 흉수에서 immunoluminometric assay (Brahms Diagnostica, Berlin, Germany)로 측정하였다. 먼저 측정하기 전에 모든 시약과 검체를 실온으로 유지하였다. 제공되는 6개의 표준액과 대조액, 측정할 환자의 흉수 검체를 각각 50 μL 씩 튜브에 넣고 약 30분간 실온에서 반응시켰다. 반응시킨 후, 추적자를 각각 200 μL 씩 넣고 짧게 흔들어 섞어준 다음 빛을 차단하여 실온에서 약 2시간 동안 300 rpm으로 진탕하여 반응시켰다. 반응 후에 4회 세척하고 남아있는 용액을 완전히 제거하였다. Luminometer (LUMAT LB 9507, EG&G BERTHOLD,

Table 1. Pleural leukocyte count, protein, LDH, ADA, ADA2, procalcitonin (PCT), and CRP in patients with pleural effusion

	Malignant (n=57)	Tuberculous (n=51)	Parapneumonic (n=31)	Empyema (n=5)	Other benign [*] (n=7)	Transudate (n=27)	p value
Age (year)	63.7±11.2	53.4±19.3	65.6±15.5	55.8±12.5	58.7±11.7	69.7±9.9	
M / F	42 / 15	31 / 20	25 / 6	4 / 1	5 / 2	18 / 9	
WBC (/mm ³)	1239±2113	2109±2160	4496±7564	20577±17207	2109±2842	551±869	<0.0001
PMN (%)	8.0±13.9	14.6±25.4	63.0±32.5	95.0±3.4	27.3±25.9	9.2±16.8	<0.0001
Mono (%)	79.5±20.8	84.5±25.8	30.1±28.4	4.2±2.8	65.5±27.1	87.1±17.6	<0.0001
Pleural protein (g/dL)	4.1±1.0	4.8±0.9	3.3±1.1	5.0±1.8	3.3±2.0	2.2±0.7	<0.0001
Pleural LDH (U/L)	374±382	532±571	647±581	3504±2395	398±165	106±33	<0.0001
Pleural ADA (U/L)	17±8	88±41	25±16	52±30	19±17	9±4	<0.0001
Pleural ADA2 (U/L)	12±6	57±29	13±8	16±5	10±10	7±3	<0.0001
Pleural PCT (ng/mL)	0.25±0.92	0.13±0.37	2.19±5.68	3.10±3.31	2.56±6.03	0.12±0.12	0.001
Pleural CRP (mg/dL)	1.42±1.54	2.67±2.54	5.12±4.35	8.60±6.08	0.74±0.67	1.12±1.28	<0.0001

^{*}Coronary artery bypass surgery, one; pulmonary thromboembolism, one; rheumatoid arthritis, one; uremic pleuritis, two; systemic lupus erythematosus, two.

Germany)에 튜브를 하나씩 넣어 값을 측정하였으며, 환자의 혈청 검체도 동일한 방법으로 시행하였다.

마. 통계분석

윈도우용 SPSS 12.0을 사용하여 서로 다른 두 군간의 평균값은 독립표본 T 검정으로 비교하였고, 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 측정값에 대하여 ROC (receiver operating characteristic) 곡선 분석을 통해 민감도와 특이도가 높게 유지되는 결정치를 구하였다. 측정값은 평균값±표준편차로 나타내었으며, p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 연구는 연세대학교 원주의과대학 임상시험위원회의 승인 하에 이루어졌다.

결 과

1. 원인에 따른 흉수의 procalcitonin과 CRP의 측정값

정확한 진단이 가능하였던 대상 환자 178명의 흉수에 대하여 Light's criteria에 따라 삼출액과 여출액으

로 구분하였을 때, 삼출액은 151명(84.8%), 여출액은 27명(15.2%)이었다. 다시 대상 환자 178명에 대하여 진단기준에 따라 악성 흉수(57명), 결핵성 흉수(51명), 부폐렴성 흉수(31명), 농흉(5명), 여출성 흉수(27명)와 기타 원인의 양성 흉수(7명)로 나누었을 때 Table 1과 같았다.

흉수 procalcitonin은 농흉에서 3.10±3.31 ng/mL로 가장 높았으며, 흉수 CRP도 농흉에서 8.60±6.08 mg/dL로 가장 높았다.

2. 삼출액과 여출액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값

총 178명의 대상 환자를 삼출액과 여출액으로 구분하여 흉수와 혈청에서의 procalcitonin과 CRP를 각각 측정하였고, 혈청에 대한 흉수의 procalcitonin 및 CRP의 비를 각각 계산하여 비교하였다(Table 2).

삼출액과 여출액에서의 흉수 procalcitonin은 각각 0.81±3.09 ng/mL, 0.12±0.12 ng/mL, 혈청 procalcitonin은 각각 0.90±3.58 ng/mL, 0.15±0.12 ng/mL로

Table 2. Procalcitonin (PCT) and CRP in patients with exudate and transudate

Variables	Exudate (n=151)	Transudate (n=27)	p value
Pleural PCT (ng/mL)	0.81±3.09	0.12±0.12	0.007*
Serum PCT (ng/mL)	0.90±3.58	0.15±0.12	0.011*
PCT ratio (pleural/serum)	5.10±45.74	0.94±0.97	0.638
Pleural CRP (mg/dL)	2.83±3.31	0.74±0.67	< 0.001*
Serum CRP (mg/dL)	8.24±8.83	3.41±3.50	< 0.001*
CRP ratio (pleural/serum)	0.47±0.38	0.32±0.22	0.053

*p value < 0.05.

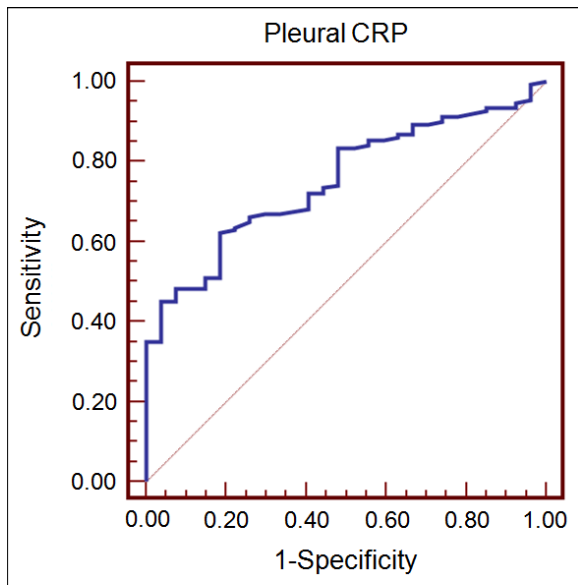


Figure 1. Receiver operating characteristic curve of pleural fluid C-reactive protein (CRP) concentrations for discriminating exudate from transudate. The area under the curve value was 0.752 (p=0.0001). Specificity and sensitivity value for pleural fluid CRP were 96.3% and 45.0% at the 2.06 mg/dL cut-off value.

모두 삼출액에서 통계학적으로 유의한 증가 소견을 보였다(p=0.007, p=0.011). 삼출액과 여출액에서의 흉수 CRP는 각각 2.83±3.31 mg/dL, 0.74±0.67 mg/dL, 혈청 CRP는 각각 8.24±8.83 mg/dL, 3.41±3.50 mg/dL로 모두 삼출액에서 통계학적으로 유의한 증가 소견을 보였다(p<0.001, p<0.001). Procalcitonin 및 CRP 각각의 혈청에 대한 흉수에서의 측정값의 비는 모두 삼출액에서 증가되어 있는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

3. 삼출액과 여출액의 감별을 위한 흉수 CRP의 유용성

흉수 CRP 및 흉수 procalcitonin의 측정값이 여출액과 비교하여 삼출액에서 통계적으로 매우 유의하게 증가되어 있어서, 이들 측정값에 대한 ROC 곡선 분석을 하였다. 흉수 CRP 측정값이 2.06 mg/dL 보다 높을 때, 특이도 96.3%, 민감도 45.0%, 양성우도비(positive likelihood ratio) 12.16, 음성우도비(negative likelihood ratio) 0.57, 양성예측치(positive predictive value) 98.6, 음성예측치(negative predictive value) 23.9로 삼출성 흉수의 감별에 도움이 될 수 있는 것으로 관찰되었다(ROC 곡선하 면적=0.752, p=0.0001, Figure 1). 그러나 흉수 procalcitonin에 대한 ROC 곡선 분석은 ROC 곡선하 면적이 0.521로(p=0.7295) 가치있는 결정치를 찾지 못하였다.

4. 악성 흉수와 양성 흉수에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값

총 151명의 삼출액 환자에서 악성 흉수와 양성 흉수(결핵성 흉수, 부폐렴성 흉수, 농흉, 기타 원인의 양성 흉수 포함)로 구분하여 흉수와 혈청에서의 procalcitonin과 CRP 측정값을 각각 비교하였고, 혈청에 대한 흉수의 procalcitonin 및 CRP의 비를 계산하여 비교하였다(Table 3). 악성 흉수와 양성 흉수에서의 흉수 procalcitonin은 각각 0.25±0.92 ng/mL, 1.15±3.82 ng/mL, 혈청 procalcitonin은 각각 0.19±0.68 ng/mL, 1.33±4.47 ng/mL로 양성 흉수 및 혈청에서 통계학적으로 유의한 증가 소견을 보였다(p=0.032, p=0.017). 혈청에 대한 흉수 procalcitonin비는 각각

Table 3. PCT and CRP in patients with malignant and benign effusion

Variables	Malignant (n=57)	Benign [†] (n=94)	p value
Pleural PCT (ng/mL)	0.25±0.92	1.15±3.82	0.032 [°]
Serum PCT (ng/mL)	0.19±0.68	1.33±4.47	0.017 [°]
PCT ratio (pleural/serum)	11.22±74.43	1.38±1.42	0.322
Pleural CRP (mg/dL)	1.42±1.54	3.68±3.78	< 0.001 [*]
Serum CRP (mg/dL)	4.28±4.56	10.64±9.89	< 0.001 [*]
CRP ratio (pleural/serum)	0.47±0.43	0.46±0.35	0.907

[°]p value<0.05, ^{*}tuberculous effusion, parapneumonic effusion, empyema, other benign effusions

11.22±74.43, 1.38±1.42였다. 또한 악성 흉수와 양성 흉수에서의 흉수 CRP는 각각 1.42±1.54 mg/dL, 3.68±3.78 mg/dL, 혈청 CRP는 각각 4.28±4.56 mg/dL, 10.64±9.89 mg/dL로 양성 흉수 및 혈청에서 통계학적으로 유의한 증가 소견을 보였다(p<0.001, p<0.001). 혈청에 대한 흉수 CRP비는 각각 0.47±0.43, 0.46±0.35였다.

5. 악성 흉수와 양성 흉수의 감별을 위한 흉수 procalcitonin 및 CRP의 유용성

흉수 procalcitonin 및 흉수 CRP의 측정값이 악성 흉수에서보다 양성 흉수에서 통계적으로 매우 유의하게 증가되어 있어서, 이들 측정값에 대한 ROC 곡선 분석을 하였다. 흉수 CRP 측정값이 2.28 mg/dL보다 높을 때, 특이도 86.0%, 민감도 53.2%, 양성우도비 3.79, 음성우도비 0.54, 양성예측치 86.2, 음성예측치 52.7로 양성 흉수의 감별에 도움이 될 것으로 판단되었다(ROC 곡선하 면적=0.729, p=0.0001, Figure 2). 흉수 procalcitonin 측정값은 0.11 ng/mL보다 높을 때, 특이도 84.2%, 민감도 40.4%, 양성우도비 2.56, 음성우도비 0.71, 양성예측치 80.9, 음성예측치 46.2로 양성 흉수의 감별에 도움이 될 수 있을 것으로 판단되었다(ROC 곡선하 면적=0.591, p=0.0522, Figure 2).

6. 결핵성 흉수와 비결핵성 흉수에서의 procalcitonin 과 CRP의 측정값

총 151명의 삼출성 흉수 환자에서 결핵성 흉수와 비결핵성 흉수(악성 흉수, 부폐렴성 흉수, 농흉, 기타

원인의 양성 흉수 포함)으로 구분하여 흉수와 혈청에서의 procalcitonin과 CRP를 각각 측정하였고, 혈청에 대한 흉수의 procalcitonin 및 CRP의 비를 각각 계산하여 비교하였다(Table 4).

결핵성 흉수와 비결핵성 흉수에서의 흉수 procalcitonin은 각각 0.13±0.37 ng/mL, 1.16±3.75 ng/mL, 혈청 procalcitonin은 각각 0.09±0.30 ng/mL, 1.31±4.35 ng/mL로 비결핵성 흉수 및 혈청에서 통계학적으로 유의하게 증가되었다(p=0.008, p=0.007). 혈청에 대한 흉수 procalcitonin비는 각각 1.67±1.72, 6.85±

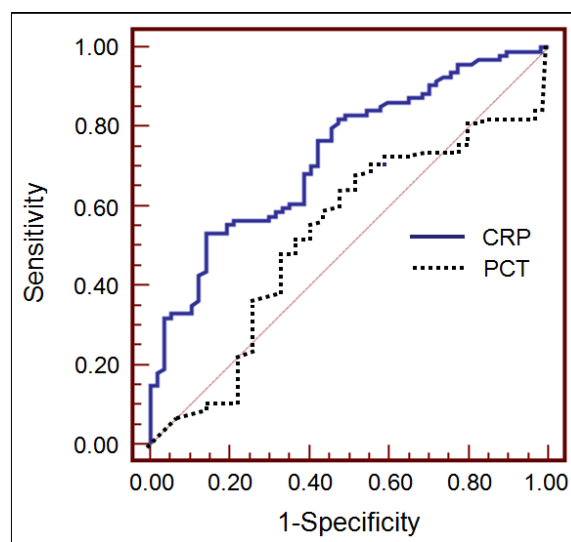


Figure 2. Receiver operating characteristic curves of pleural fluid C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) concentrations for discriminating benign effusions from malignant effusions. The area under the curve values were 0.729 and 0.591, respectively. Specificity and sensitivity values for pleural fluid CRP and PCT were 86.0% and 53.2%, and 84.2% and 40.4% at the 2.28 mg/dL and 0.11 ng/mL cut-off values, respectively.

Table 4. PCT and CRP in patient with tuberculous and nontuberculous effusion

Variables	Tuberculous (n=51)	Nontuberculous [†] (n=100)	p value
Pleural PCT (ng/mL)	0.13±0.37	1.16±3.75	0.008 [*]
Serum PCT (ng/mL)	0.09±0.30	1.31±4.35	0.007 [*]
PCT ratio (pleural/serum)	1.67±1.72	6.85±56.21	0.512
Pleural CRP (mg/dL)	2.67±2.54	2.91±3.65	0.684
Serum CRP (mg/dL)	6.48±6.47	9.14±9.73	0.048 [*]
CRP ratio (pleural/serum)	0.52±0.39	0.44±0.37	0.194

^{*}p value<0.05, [†] malignant effusion, parapneumonic effusion, empyema, other benign effusions.

56.21이었다. 또한 결핵성 흉수와 비결핵성 흉수에서의 흉수 CRP는 각각 2.67±2.54 mg/dL, 2.91±3.65 mg/dL, 혈청 CRP는 각각 6.48±6.47 mg/dL, 9.14±9.73 mg/dL, 혈청에 대한 흉수 CRP비는 각각 0.52±0.39, 0.44±0.37로 혈청 CRP 측정값이 비결핵성 흉수에서 통계적으로 유의하게 증가된 양상을 보였다.

고찰

Light's criteria를 이용한 흉수의 감별은 흉수와 혈청에서 각각 총 단백과 LDH를 측정하여 흉수를 삼출액과 여출액으로 감별하는 방법으로 오랜 기간 임상에서 사용되어 왔다⁸. Light's criteria에서 측정하는 세 가지 항목을 살펴보면, 혈청에 대한 흉수에서의 총 단백질의 비가 0.5 이상일 때 특이도 84%, 민감도 86%로 삼출액을 감별할 수 있고, 혈청에 대한 흉수에서의 LDH 비가 0.6 이상일 때 특이도 82%, 민감도 90%로 삼출액을 감별해 낼 수 있으며, 흉수 LDH가 혈청 LDH 참고범위 상한값의 2/3 이상일 때 특이도 89%, 민감도 82%로 여출액에서 삼출액을 감별해 낼 수 있다. 그러나 이 기준에 의하여도 삼출액과 여출액의 감별은 완전하지 못하여 몇 가지 보완적인 측정지표들이 제안되었다^{9,10}. 흉수와 혈청에서 각각 콜레스테롤을 측정하여 판단하는 지표가 그 중에 하나로, 흉수 콜레스테롤이 60 mg/dL 이상일 때 특이도 92%, 민감도 54%로 삼출액을 감별할 수 있으며, 혈청에 대한 흉수의 콜레스테롤 비가 0.3 이상일 때 특이도 81%, 민감도 89%로 삼출액을 감별해 낼 수 있다^{9,10}. 삼출액의 감별에 있어서 민감도가 비교적 높은 Light's criteria는 다른 지표들에 비해 상대적으로 특이도가

떨어진다. 이러한 이유로 임상적으로는 여출액이 의심되지만 Light's criteria에 의하면 삼출액으로 판단되는 경우가 있다. 이를 보완하기 위해 보다 높은 특이도를 보이는 지표를 제안하게 되었는데, 그 중에 한 방법으로 흉수 알부민보다 혈청 알부민이 1.2 g/dL 이상 증가된 소견을 보일 경우에 여출액으로 판단할 수 있고 이 경우 특이도 92%, 민감도 87%의 감별력을 보인다¹⁰. 본 연구에서 삼출액에서 유의한 증가를 보인 흉수 CRP의 경우 2.06 mg/dL보다 높을 때 특이도 96.3%, 민감도 45.0%로 삼출액을 감별할 수 있었다. 이것은 흉수 콜레스테롤을 측정하여 판단하는 지표와 비슷한 수준의 감별력을 보이는 것으로, 삼출액과 여출액의 감별에 있어서 Light's criteria에 보완적으로 사용할 수 있을 것으로 판단된다. 다른 연구에서는 흉수 CRP가 1.0 mg/dL 이상일 때 특이도 87.5%, 민감도 82.0%로, 또 다른 연구에서는 동일한 결정치로 특이도 74%, 민감도 74%의 감별력으로 삼출액을 감별할 수 있다고 보고하였다^{11,12}.

흉수 procalcitonin도 여출액에서보다 삼출액에서 통계학적으로 유의한 증가가 관찰되었다(p=0.007). 하지만 흉수 procalcitonin 측정값의 분포가 넓어서 ROC 곡선 분석을 통한 의미 있는 결정치를 확인하지는 못하였다. 흉수 및 혈청에서 procalcitonin과 CRP의 측정값이 삼출액에서 모두 유의하게 증가되어 있으면서 각각의 혈청에 대한 흉수의 측정값의 비는 유의한 차이를 보이고 있지 않았다. 또한 결과에 기술하지 않았지만, procalcitonin (r=0.899, p<0.001) 및 CRP (r=0.736, p<0.001)의 흉수와 혈청에서의 측정값이 각각 서로 양의 상관관계를 보이고 있었다. 이러한 사실들은 procalcitonin과 CRP가 흉수에서 증가되는 기전

이 국소적인 효과보다는 전신적인 효과의 이차적인 작용, 즉 흉막 투과도의 증가 등을 통하여 흉강내로 유입되었을 가능성을 보여주는 소견들이다. CRP와 더불어 1989년 calcitonin의 전구물질로 알려지기 시작한 procalcitonin은¹³ 1993년에 처음 감염 표지자로 소개된 이후¹⁴, 많은 연구들을 통해 세균성 감염이나 이로 인한 패혈증 등에서 증가되는 것이 관찰되었다^{3,4}. Procalcitonin은 116개의 아미노산으로 구성된 약 13 kD의 분자량을 가지는 단백질로 아직까지 어느 세포에서 어떠한 기전으로 만들어지는지 잘 알려져 있지 않다. 하지만 CRP의 분비를 촉진시키는 것으로 알려진 국소적인 염증에 관여하는 시토카인 interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등이^{15,16} procalcitonin이 증가되기 전에 이들 시토카인들이 먼저 증가된다는 보고가 있어¹⁷, 추후 흉수에서 이러한 시토카인들을 측정하여 흉막의 국소적인 염증의 결과로 인한 procalcitonin 및 CRP의 증가 가능성을 관찰하고 procalcitonin의 분비 기전을 확인하는 것이 필요하다.

악성 흉수의 감별 진단은 흉막의 세포학 검사나 흉막생검을 통해서 이루어지고 세포학 검사는 악성 흉수 환자의 60%가 양성으로 보고되는 정도이며¹⁸, 흉막생검을 추가하였을 때에도 그 진단율을 많이 높이지는 못하고 있다. 흉강경을 이용하는 경우에는 악성 흉수 환자의 약 95%에서 진단이 가능하지만 모든 병원에서 시행이 가능하지 않으며¹⁹, 비교적 침습적인 방법으로 시행이 용이하지는 못하다. 악성 흉수 감별에 보완적으로 사용될 수 있는 표지자들에 대한 연구가 다양하게 있었으며, 대개가 암표지자를 사용한 연구이다. 가장 대표적인 것이 carcinoembryonic antigen (CEA)로 가장 특이도가 높은 표지자로 알려져 있으나 민감도는 결정치에 따라 약 29-77%로 다양하게 보고되고 있다²⁰. 본 연구에서 악성 흉수와 양성 흉수의 감별을 위해 측정된 procalcitonin과 CRP 측정값이 악성 흉수에 비하여 양성 흉수에서 모두 통계적으로 유의하게 증가된 소견이 관찰되었다. 흉수 CRP의 경우 측정값이 2.28 mg/dL 이상일 때, 특이도 86.0%, 민감도 53.2%의 감별력으로 양성 흉수를 감별할 수

있었으며, 흉수 procalcitonin의 경우 측정값이 0.11 ng/mL 이상일 때, 특이도 84.2%, 민감도 40.4%의 감별력으로 양성 흉수를 감별할 수 있었는데, 이것은 민감도에 있어서 CEA의 감별력과 비슷한 수준으로 흉수 procalcitonin 및 CRP는 CEA와 더불어 악성 흉수 감별에 보완적인 지표로서 유용할 것이다. 특히 림프구가 우세한 삼출액의 감별에 있어서 악성 흉수와 결핵성 흉수의 감별이 어려울 때가 있는데, 본 연구에서 악성 흉수 및 결핵성 흉수 환자 108명에 대하여 흉수에서의 procalcitonin과 CRP를 따로 분석하였을 때 흉수 CRP만이 결핵성 흉수에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p=0.003$). CRP의 측정은 다른 표지자들의 측정보다 신속하며, 저렴한 가격으로 측정이 쉬우므로 감별지표로서의 그 유용성이 더 높을 것으로 판단된다.

결핵성 흉수는 우리나라에서 흉수의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며 확진된 결핵성 흉수에서도 결핵균 배양의 양성률은 20-30%에 불과하고 흉막생검에서 건락성 괴사를 동반하는 육아종성 병변을 관찰하는 경우도 50%를 넘지않아 임상에서 결핵성 흉막염을 진단하는데 어려움이 있다. 이에 대한 감별을 위해 다양한 표지자들의 연구가 있었으며, interferon (INF)- γ , ADA, IL-18 등이 그 예이다^{21,22}. 본 연구에서 흉수 procalcitonin 측정값이 결핵성 흉수보다 비결핵성 흉수에서 통계적으로 유의한 증가를 보였는데 ($p=0.008$), ROC 곡선 분석을 통해 측정값이 0.07 ng/mL 이상일 때 특이도 74.5%, 민감도 54.0%로 비결핵성 흉수 감별에 도움이 될 수 있으며 이때의 ROC 곡선하 면적이 0.635 ($p=0.0036$)이었다. ROC 곡선하 면적이 INF- γ 가 1.000, ADA가 0.958로 보고한 것과 비교하면²² 특이도와 민감도에서 떨어져 있으나 보완적으로 사용될 수 있는 가능성이 있겠으며, 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다.

흉수의 감별을 위해 염증지표로 알려진 CRP와 procalcitonin을 흉수에서 측정하는 것은 삼출액과 여출액의 감별뿐 아니라 삼출성 흉수의 다양한 원인들에 대한 감별에 보조적으로 사용하기에 유용할 것으로 판단된다.

요 약

연구 배경: 흉수의 감별을 위해 염증지표로 알려진 procalcitonin과 CRP를 흉수와 혈청에서 각각 측정하여, 삼출액과 여출액의 감별과 삼출성 흉수의 다양한 원인들에 대한 감별에 유용한지 확인하고자 하였다.

대상 및 방법: 2005년 10월 1일부터 2006년 9월 30일까지 흉수로 입원하였거나 입원 중에 흉수가 발생하였던 총 198명을 전향적으로 연구하였으며, 원인 질환으로 한 가지의 정확한 진단이 가능하였던 178명을 분석하였다. 악성 흉수 57명, 결핵성 흉수 51명, 부폐렴성 흉수 31명, 농흉 5명, 기타 원인의 양성 흉수 7명과 여출성 흉수 27명이었으며, 대상 환자의 혈청과 흉수에서 procalcitonin과 CRP를 포함한 측정값을 비교 분석하였다.

결 과: 흉수 procalcitonin과 CRP는 여출액과 비교하여 삼출액에서 유의한 증가를 보였고, 흉수 CRP가 2.06 mg/dL 이상일 때 특이도 96.3%, 민감도 45.0%로 삼출액을 감별할 수 있었다. 악성 흉수와 비교하였을 때에도 흉수 procalcitonin과 CRP는 양성 흉수에서 유의한 증가를 보였고, 흉수 CRP가 2.28 mg/dL 이상일 때 특이도 86.0%, 민감도 53.2%로, 흉수 procalcitonin이 0.11 ng/mL 이상일 때 특이도 84.2%, 민감도 40.4%로 양성 흉수를 감별할 수 있었다. 또한 흉수 procalcitonin은 비결핵성 흉수에서 유의한 증가를 보였다.

결 론: 흉수에서 CRP와 procalcitonin을 측정하는 것은 삼출액과 여출액의 감별뿐 아니라 삼출성 흉수의 다양한 원인들 감별 등에 보조적으로 사용하기에 유용하다.

참 고 문 헌

1. Romero S, Fernandez C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martin C, et al. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17-23.
2. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Perez B, Rodriguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen

- 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 2004;126:1757-63.
3. Castelli GP, Poqnani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sqarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8:234-42.
4. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004;8:12-20.
5. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994;106:1209-14.
6. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476-81.
7. McKenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980;78:587-90.
8. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
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. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995;107:1604-9.
11. Castano Vidriales JL, Amores Antequera C. Use of pleural fluid C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. *Eur J Med* 1992;1:201-7.
12. Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, Vlachonikolis IG, Eliopoulos GD. Significance of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-acid glycoprotein, and C-reactive protein in pleural effusion differentiation. *Respiration* 2000;67:30-5.
13. Ghillani PP, Motte P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989;49:6845-51.
14. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
15. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032-7.

16. Xirouchaki N, Tzanakis N, Bouros D, Kyriakou D, Karkavitsas N, Alexandrakis M, et al. Diagnostic value of interleukin-1alpha, interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Chest* 2002;121: 815-20.
 17. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
 18. Maskell NA, Butland RJ; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003;58(Suppl 2):ii8-17.
 19. Loddenkemper R. Medical thoracoscopy. In: Light RW, Gary Lee YC, editors. *Textbook of pleural diseases*. London: Arnold; 2003. p. 498-512.
 20. Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer. *Chest* 2005; 128:2298-303.
 21. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Eda R, Maeda T, Sugi K, et al. Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculous pleural effusions. *Chest* 2003;123: 740-4.
 22. 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* 2003;125: 987-9.
-