

홍수의 감별 진단 시 Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1)의 유용성

¹포천중문 의과대학교 분당차병원 내과학교실, ²아산생명과학연구소
김정현¹, 박은영², 김원희¹, 박 웅¹, 정혜철¹, 이지현¹, 김은경¹

Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1: Role in the Diagnosis of Pleural Effusions

Jung-Hyun Kim, M.D.¹, Eun-Young Park², Won-Hee Kim, M.D.¹, Woong Park, M.D.¹, Hye-Cheol Jeong, M.D.¹, Ji-Hyun Lee, M.D.¹, Eun-Kyung Kim, M.D.¹

¹Departments of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University, Sungnam, Korea,

²Asan Life Science Institute, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background: The currently available diagnostic markers for pleural effusion have a limited role. The soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) is a molecule recently reported to play an important role in the myeloid cell mediated inflammatory response, and is up regulated in the body fluid by bacterial or fungal products. This study examined the expression of sTREM-1 in pleural effusion.

Methods: Between April 2004 and December 2005, 48 patients with pleural effusions were enrolled in this study. The pleural fluids were taken and analyzed for the total protein, glucose, lactate dehydrogenase (LDH), adenosine deaminase (ADA), and sTREM-1. Bacterial cultures and cytology tests were also performed.

Results: The clinical diagnoses were 17 parapneumonic, 14 tuberculous, and 13 malignant effusions. Four patients presented with transudates. The mean ages of the parapneumonic, tuberculous and malignant effusion groups were 57.1±19.7, 49.5±18.6, 66.9±15.5, and 76.0±18.1. respectively. The level of sTREM-1 expression was significantly higher in the parapneumonic effusions (344.0±488.7) than in the tuberculous effusions (81.7±56.6) and malignant effusions (39.3±19.6). With a cut-off value of 55.4pg/ml, the sensitivity and specificity for a parapneumonic effusion was 70.6% and 74.1%.

Conclusion: sTREM-1 expression is significantly higher in parapneumonic effusions, suggesting its potential role as an additional diagnostic marker for pleural effusions. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 290-298)

Key words: Triggering receptor expressed on myeloid cells, Pleural effusion, Differential diagnosis.

서 론

홍수는 다양한 원인들에 의하여 생성되며¹ 임상에서 홍수의 원인을 감별하기 위해서 우선적으로 Light's criteria에 따라 여출액과 삼출액으로 구분하게 된다². 여출액의 원인으로는 울혈성 심부전, 신부전, 간경화 등 늑막의 정수압과 삼투압의 불균형을 유

발하는 전신적인 요소가 많으며, 삼출액의 경우에는 암종, 세균이나 결핵과 같은 염증성 질환, 폐색전증, 약물이나 교원성 질환에 의한 경우 등을 감별하여야 한다.

홍수의 원인질환을 감별하기 위하여 일반적으로 흉막 천자를 통한 세포 검사, 생화학 검사 및 미생물학적 검사를 시행하며 이 외에 adenosine deaminase (ADA), interferon-gamma(IFN- γ) 등이 보조적 지표로 사용되고 있으나 이들 검사에서도 원인을 찾지 못하는 경우 반복적인 흉막 천자 및 흉막 생검이 필요하게 된다. 특히 임상적으로 중요한 원인이 되는 악성 홍수, 부폐렴성 홍수, 결핵성 홍수의 감별은 치료 방향의 결정에 있어서 필수적이나, 임상에서 적용할 수 있는 표지자의 수 및 역할에 제한이 있는 형편이다³⁻⁸.

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1)은 면역 글로불린의 일종으로 급성 염증

Address for correspondence: **Eun-Kyung Kim, M.D.**
Division of Pulmonology & Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, Bundang CHA
Hospital, College of Medicine, Pochon CHA University,
351 Yatap-dong, Bundang-gu, Sungnam City, Kyunggi-
do, 463-712, Korea.
Phone: 82-31-780-5220, Fax: 82-31-780-5219
E-mail: imekkim@cha.ac.kr
Received: May. 9. 2007
Accepted: Apr. 17. 2007

반응을 매개하며 세균이나 곰팡이에 노출되었을 때 탐식세포에서의 발현이 증가된다¹⁰. 인간의 조직에서도 세균에 감염되었을 때 중성구나 단핵구 등이 조직에 침윤되어 TREM-1의 농도가 높게 측정되며 비감염성 염증 반응에서는 상대적으로 약하게 발현된다¹⁰. TREM-1은 활성화된 탐식세포에서 떨어져 나와 체액에서도 수용성 상태로(soluble form of TREM-1, sTREM-1) 발견될 수 있으며, 최근 기관지폐포세척액에서 sTREM-1의 측정이 폐렴의 진단에 있어서 독립적인 인자가 된다고 보고되었다^{11,12}. 또한 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자의 혈장에서 sTREM-1의 농도가 환자의 중증도와 연관이 있으며 세균 감염을 감별하는데 도움이 된다고 보고된 바 있다¹³⁻¹⁶.

저자들은 흉수에서 sTREM-1의 측정이 흉수의 감별진단에 유용한지를 알아보려고 하였으며 특히 부폐렴성 흉수와 결핵성 흉수 및 악성 흉수의 감별에 있어서 표지자로서의 가능성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 3월부터 2005년 12월까지 본원에 급성 흉막염의 증상으로 입원한 18세 이상의 성인을 대상으로 전향적 조사를 시행하였다. 흉부 방사선 사진 상 흉수가 의심되며 측와위 방사선 사진에서 흉수의 이동이 1 cm 이상 있는 환자를 대상으로 흉막 천자를 시행하였다. 흉수의 양이 매우 적은 경우 및 흉막 천자를 하기 어려운 혈액학적으로 불안정한 상태의 환자, 그리고 임상적으로 증명된 심부전이나 신부전, 과량의 수액요법을 시행하였던 환자 및 간경변 환자 등 여출액에 의한 것으로 명백하게 판단되는 환자는 제외하였다.

2. 방 법

가) 진단 방법

흉수를 천자하여 세포수 및 백혈구 분획, 생화학적 검사(pH, protein, LDH, glucose), 세포진 검사, ADA,

미생물학적 검사 결과 이외에 sTREM-1을 측정하였다. 일상적인 흉수 검사 결과 진단이 되지 않는 경우에는 경피 흉막 생검을 시행하였다.

나) sTREM-1의 측정

sTREM-1은 human TREM-1에 대한 monoclonal murine IgG1인 21C7을 사용하여 immunoblot방법으로 측정하였다. 흉수 100 μ L를 nitrocellulose membrane에 dotting시키고 건조시킨 후 3% bovine serum albumin을 포함한 phosphate-buffered saline으로 coating시키고 이 membrane을 21C7(dilution 1:2000) 존재 하에 60분간 incubation시켰다. 세척 후 다시 goat antimouse immunoglobulins (dilution 1:1000; Dako)으로 60분간 incubation시키고 20% dimethylsulfoxide를 포함한 phosphate-buffered saline으로 세척 후 30분간 horseradish peroxidase-conjugated streptavidin(dilution 1:1000; Bio-Rad)로 incubation시켰다. Enzyme substrate chromogen Opti-4CN (Bio-Rad)을 첨가한 후 염색의 정도를 측정하였다.

다) 환자군의 분류

결핵성 흉수는 1) 흉수나 흉막 조직에서 결핵균 도말 또는 배양 검사 결과 결핵균 양성으로 증명된 경우, 2) 경피적 흉막 생검 결과 건락성 괴사를 동반한 만성 육아종성 병변을 보여 결핵의 조직학적 소견에 합당했던 경우, 3) *M. tuberculosis*에 대한 객담 배양 양성이면서 삼출액이 있었던 경우, 이 외에도 4) 흉수에서 단핵구가 우세하면서 ADA치가 47 U/L 이상이었던 경우로 하였다¹⁷. 부폐렴성 흉수는 암이나 흉수를 야기할 만한 다른 질환이 없으면서, 1) 세균성 폐렴이나 폐농양에 동반된 흉수¹⁸, 2) 폐침윤을 보이고 화농성 객담이 있는 급성 열성 질병에 동반되며 항생제 치료로 호전되는 흉수로 정의하였다. 악성 흉수는 1) 흉수 세포진 검사상 악성 세포가 증명되거나, 2) 흉막 생검에서 악성 세포가 확인되었던 경우 및 3) 삼출성 흉수의 원인으로 보이는 흉강 내 종물에서 악성 세포가 확인된 경우로 하였다.

3. 통계 처리

SPSS 12.0 for windows 프로그램을 사용하여 통계를 수행하였다. 부폐렴성 흉수, 결핵성 흉수, 악성 흉수의 세 군에서 여러 변수에 대하여 Mann-Whitney U test 및 Kruskal-Wallis test를 시행하였으며 부폐렴성 흉수에 대한 sTREM-1의 진단적 가치를 평가하기 위하여 receiver-operator characteristics(ROC) curve를 구한 후 민감도와 특이도가 최대가 되는 점을 구하여 cutoff value로 정하였다. 모든 통계 분석에서 p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

연구는 포천중문의과대학교 분당차병원 임상시험 위원회의 승인 하에 이루어졌다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

총 54명의 환자가 흉수로 입원하였으며 이 중 6명의 환자는 검체의 부족으로 제외되었다. 총 48명의 환자가 포함되었으며 남자가 27명, 여자가 21명이었으며 평균 나이는 59.1±19.5세였다.

여출액을 보였던 경우는 4예로 이 중 2예는 심부전, 1예는 협착심장막염(constrictive pericarditis), 나머지

1예는 신부전증에 의한 여출액으로 진단되었다. 삼출액을 보였던 44예 중 결핵성 흉막염이 14예(나이: 49.5±18.6세, 남/여=8/6), 부폐렴성 흉수 17예(나이: 57.1±19.7세, 남/여=13/4), 악성 흉수는 13예(나이: 66.9±15.5세, 남/여=4/9)였다(Table1)(Figure 1).

2. 각 질병군에서의 진단적 방법

결핵성 흉수로 진단된 환자 중 흉수에서 결핵균이 배양된 경우는 14예 중 2예였으며, 흉막생검 결과 건락성 괴사를 동반한 만성 육아종성 염증이 증명된 예는 1예였다. 나머지 환자들은 임상적으로 다른 원인의 가능성이 없으면서 단핵구가 우세하고 ADA>47 IU/L으로 결핵성 흉막염의 진단이 이루어졌고, 이 중 4예는 흉부사진상 활동성 결핵의 소견이 있었으며 3예는 흉부사진상 활동성 결핵이 있으면서 객담결핵균 양성이었다.

악성 흉수로 진단된 13예 중 5예는 세포진 검사와 함께 흉막생검에서 악성세포가 증명되었으며, 5예는 세포진 검사에서 악성세포가 증명되었다. 나머지 3예는 흉부종물 조직검사상 악성 소견과 함께, 흉부전산화 단층 촬영 결과 흉막에 전이가 의심되었으며 임상적으로 삼출액을 발생시키는 다른 원인이 없었던 경우였다.

부폐렴성 흉수의 경우 3예에서 흉수의 세균 배양

Table 1. Clinical characteristics and diagnostic methods among different groups

	Parapneumonic effusion (n=17)	Tuberculous effusion (n=14)	Malignant effusion (n=13)	p-value
Age (year)	57.1±19.7	49.5±18.6	66.9±15.5	0.056
Male/Female	13/4	8/6	4/9	0.097
Pleural ADA (U/L)	46.4±49.8	80.1±30.3	15.2±6.0	<0.001*
Diagnostic modality				
Pleural fluid M. tuberculosis culture	0/17	2/14	0/13	
Pleural fluid bacterial culture	3/17	0/14	0/13	
Pleural fluid cytology	0/17	0/14	10/13	
Pleural biopsy	0/17	1/14	5/13	
Radiology and clinical diagnosis	14/17	11/14	3/13	

* Tuberculous effusion>parapneumonic effusion>malignant effusion.

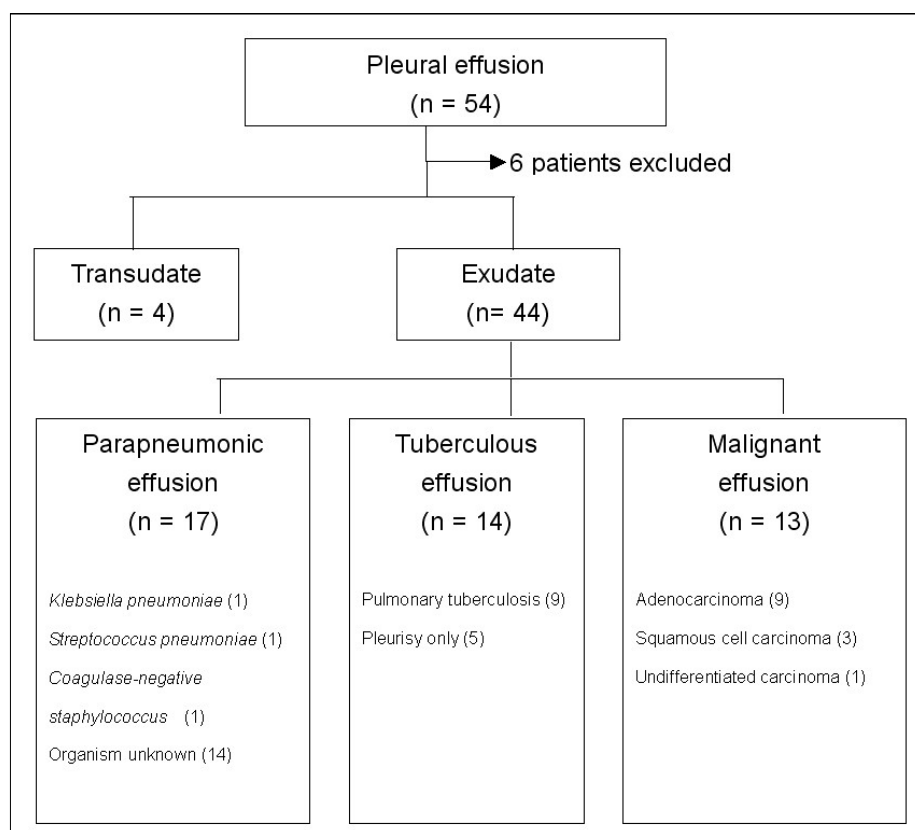


Figure 1. Flow chart of the diagnosis of the pleural effusions.

Table 2. Comparison of chemical properties of pleural fluid among different groups

	Parapneumonic effusion (n=17)	Tuberculous effusion (n=14)	Malignant effusion (n=13)	p-value
pH	7.38±0.56	7.75±0.33	7.55±0.35	0.079
Pleural protein (g/dL)	4.2±1.4	5.4±0.9	4.5±1.1	0.016*
PF/serum protein	0.64±0.16	0.78±0.13	0.69±0.12	0.026†
Pleural albumin	2.31±0.86	3.06±0.65	2.69±0.84	0.042‡
PF/serum albumin	0.70±0.19	0.83±0.15	0.78±0.16	0.123
Pleural LDH (U/L)	3038.9±4700.2	927.9±719.7	542.8±350.7	0.047§
PF/serum LDH	8.73±12.18	2.54±1.72	1.00±0.47	0.022§
Pleural glucose (mg/dL)	93.4±74.2	104.9±25.0	97.8±44.5	0.839
Pleural WBC (1000/ml)	18.46±25.26	2.52±5.36	0.97±0.87	0.010§
PMN count (1000/ml)	17.99±24.07	0.46±1.10	0.06±0.098	0.003§
Lymphocyte count(1000/ml)	1.47±2.18	1.79±4.01	0.52±0.62	0.510
Seg/Lym (%)	63/17	16/68	8/48	<0.001§
Pleural ADA (U/L)	46.4±49.8	80.1±30.3	15.2±6.0	<0.001
Serum sTREM-1 (pg/mL)	20.1±15.9	23.9±25.3	15.2±9.8	0.696
Pleural sTREM-1(pg/mL)	344.0±488.7	81.7±56.6	39.3±19.6	0.017§

*Tuberculous effusion>others, † Parapneumonic effusion<others, ‡ Tuberculous effusion>parapneumonic effusion, §Parapneumonic effusion>others, || Tuberculous effusion>parapneumonic effusion>malignant effusion.

PF: pleural fluid; LDH: lactate dehydrogenase; PMN: polymorphonuclear leukocyte.

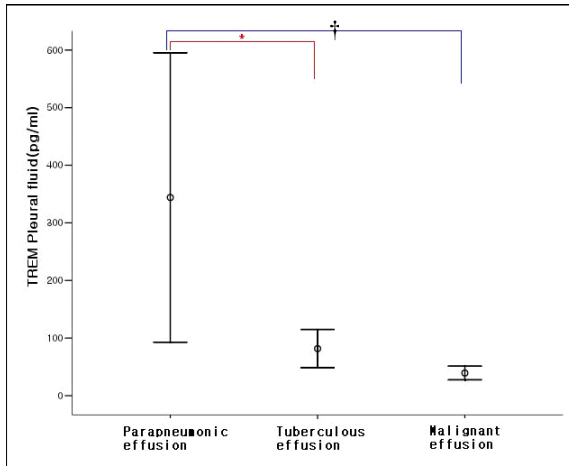


Figure 2. Levels of pleural sTREM-1 among the groups.
*p=0.018, † p=0.008

양성이었으며, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *coagulase negative Staphylococcus*가 각각 배양되었다(Table 1).

3. 각 질병군에서의 생화학적 검사의 비교

흉수의 단백질양은 결핵성 흉수에서 5.4±0.9 g/dL로 다른 군에 비하여 높게 측정되었으며 흉수 ADA 또한 80.1±30.3 U/L로 결핵성 흉수에서 높게 측정되었다. 흉수의 LDH와 백혈구 수 및 호중구의 비율은 부폐렴성 흉수에서 다른 군보다 높게 측정되었다. 흉수 알부민수치는 결핵성 흉수에서 부폐렴성 흉수보다 높았다(Table 2).

4. 부폐렴성 흉수에서 흉수 sTREM-1의 진단적 가치

흉수 sTREM-1은 부폐렴성 흉수군에서 344.0±488.7 pg/mL로 결핵성 흉수군 81.7±56.6 pg/mL, 악성 흉수군 39.3±19.6 pg/mL에 비해 유의하게 높았다(Figure 2).

부폐렴성 흉수에 대한 진단적 유용성을 알아보기 위해 sTREM-1에 대하여 ROC 곡선을 그린 결과 sTREM-1 55.4 pg/mL를 cutoff로 하였을 때 민감도와 특이도는 각각 70.6%, 74.1%였으며 곡선하 면적

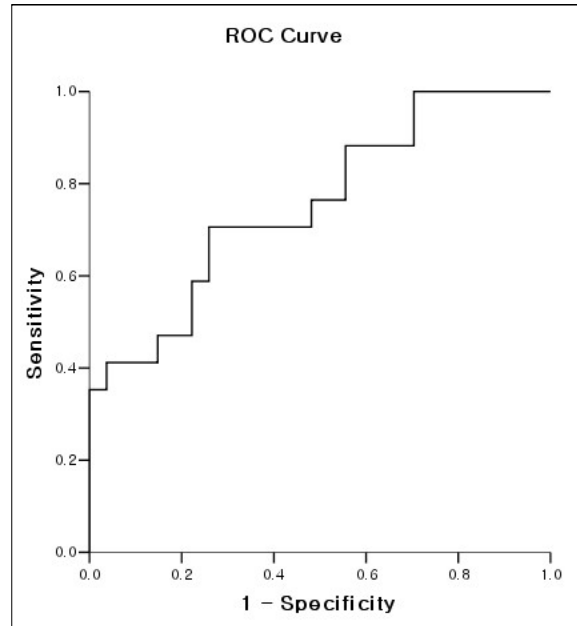


Figure 3. ROC curve of pleural sTREM-1 for paraneumonic effusion.

(area under the ROC curve, AUC)은 0.735로 측정되었다(Figure 3). 단변량 검사 상 부폐렴성 흉수와 연관이 있었던 변수들을 비교해 볼 때 흉수의 호중구 비율이 53.5%를 기준으로 하였을 때 가장 높은 곡선하 면적 값(0.88)을 보였다.

5. 흉수 sTREM-1과 세포수 및 다양한 생화학적 검사 수치와의 관계

흉수의 sTREM-1과 흉수 내 세포수 및 다른 생화학적 검사 수치간의 상관관계를 살펴보았을 때, 흉수 sTREM-1은 흉수의 호중구수, 흉수 LDH, 흉수/혈청 LDH, 흉수 ADA와 유의한 상관관계를 보였다 (p<0.05)(Figure 4).

고 찰

흉수의 흔한 원인으로는 악성 흉막염, 부폐렴성 삼출액, 결핵성 흉막염, 폐색전증, 만성 췌장염, 울혈성 심부전, 신부전 등이 알려져 있으며 특히, 악성 흉막염, 결핵성 흉막염, 부폐렴성 흉수 등의 삼출액을 감

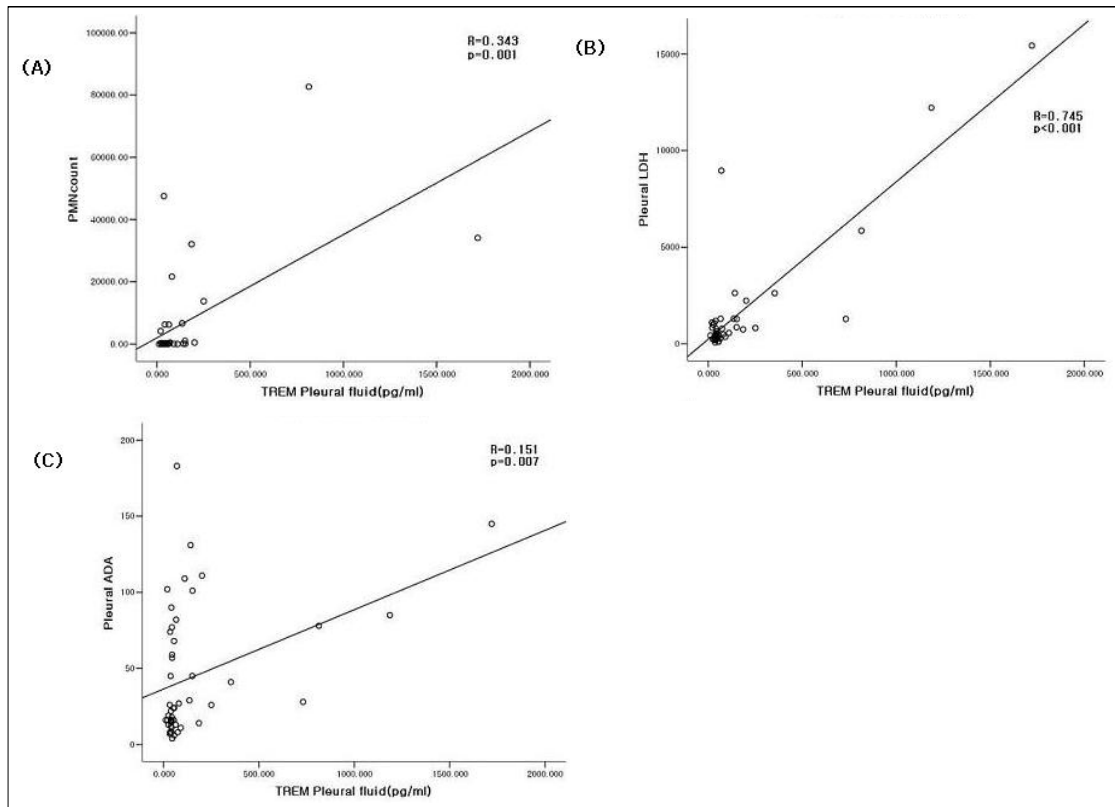


Figure 4. Correlation of pleural fluid sTREM-1 and pleural fluid PMN count (A), pleural LDH (B) and ADA (C) by Spearman's correlation method.

별 진단하고 치료하는 것이 중요하다. 흉막 천자와 흉막 생검에도 불구하고 진단을 내릴 수 없는 경우에는 흉부 전산화 단층 촬영 및 흉수에 대한 반복적인 검사가 필요하며 이러한 검사를 통해서도 진단이 되지 않는 경우 흉강경 검사를 권유하고 있다¹⁹. 비침습적인 방법으로 삼출액을 감별하기 위한 여러 표지자들에 대한 연구가 있었으며 최근 흉수의 C-반응성단백, 혈관내피성장인자의 측정이 흉수의 감별에 유용한 지표가 된다고 보고된 바 있다^{5-8,20}. 그러나 이들 표지자 역시 보완적인 역할로 그 역할이 제한되어 있는 형편이다. 본 연구에서 sTREM-1은 부폐렴성 흉수에서 결핵성 흉수나 암성 흉수에 비해 의미 있게 증가하여 흉수의 감별에 도움을 주어 흉수의 감별 진단에 유용한 표지자로서의 역할을 제시하였다.

면역 글로불린의 superfamily인 TREM-1은 2000년도에 처음 알려진 이후 중증 패혈증과 패혈성 쇼크 환자에서 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려졌다

^{9,10,13-15}. TREM-1은 주로 백혈구, 단핵구, 폐포대식세포 등의 세포 표면 수용체로서 발견되었으며 감염에 대한 염증반응에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다²¹. 세균이나 곰팡이에 노출되면 세포 표면의 TREM-1의 발현이 증가되고 이들 수용체가 떨어져 나와 체액 내에서 수용성 형태로 존재하게 되는데, 이 sTREM-1이 감염의 표지자로서 역할을 할 수 있음이 제시되었다²². Gibot 등은 2004년 148명의 환자의 기관지폐포세척액에서 sTREM-1의 측정이 폐렴의 지표로 IL-1 β 나 TNF- α 보다 유용하여 민감도와 특이도가 각각 98%와 90%였다고 보고하였다¹¹. 같은 해 Richeldi 등은 기관지폐포세척액에서 sTREM-1의 측정이 세균 감염에 대해 민감할 뿐 아니라 결핵과의 감별에도 유용하다고 보고하였다¹². 저자들은 기관지폐포세척액 뿐 아니라 흉수에서도 세균 감염 시 sTREM-1이 증가하여 세균감염의 유용한 지표가 될 것으로 생각하여 연구를 진행하였으며, 비록 부폐렴

성 흉수의 감별에 있어서 흉수의 호중구 분율보다 곡선하 면적값(AUC)은 작았지만 연구결과 sTREM-1의 측정이 70%이상의 민감도와 특이도를 보여 기존에 사용하던 표지자들과 함께 사용한다면 흉수의 감별진단에 추가적인 지표가 될 수 있음을 보여주었다.

임상적으로 여출액과 삼출액의 구분을 위해 흔히 사용하는 Light기준은 삼출액의 진단에 있어 특히 민감한 것으로 알려져 있다². 그러나 Light기준은 약 15-30%의 여출액을 삼출액으로 잘못 분류하는 제한이 있으며²³ 삼출액의 다양한 원인의 감별에 있어 역시 제한이 있는 형편이다. 본 연구에서는 여출액의 수가 4예로 통계분석에 있어서 제한이 있었으나 여출액에서 sTREM-1수치가 삼출액에 비해 낮아 임상에서 흔히 사용하는 Light기준에 sTREM-1을 추가한다면 여출액과 삼출액의 감별에도 도움을 줄 것을 제시하였으나 이에 대해서는 여출액을 포함한 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결핵성 흉수는 흉막강 내에 존재하는 항원에 대한 지연형 과민반응에 의해 유발되는 것으로 알려져 있으며 림프구가 주를 이룬다. 진단에 있어 흉수에서 결핵균이 양성이면 특이적이다. 그러나 흉수에서 결핵균이 양성인 경우는 20-30%정도에 지나지 않아 결핵성 흉수의 감별에 유용한 지표를 찾고자 하는 연구들이 많이 진행되었고, 잘 알려진 지표들로는 ADA 및 interferon gamma(IFN- γ) 등이 있다. IFN- γ 는 비용문제로 일반적인 임상적 이용에 제한이 있으나 ADA는 민감도 및 특이도가 높아 단일 지표로서도 매우 유용한 것으로 알려져 있다²⁴. 그러나, ADA는 결핵 이외의 다른 질환, 악성 흉수, 부폐렴성 흉수, 전신성 홍반성 낭창, 류마티스관절염 등의 다른 질환에서도 증가하는 경우가 많아 진단적 유용성에 제한이 있다. 본 연구결과 부폐렴성 흉수에서 결핵성 흉수에 비해 sTREM-1 수치가 의미 있게 높았는데, 임상에서 부폐렴성 흉수와 결핵성 흉수의 감별이 세포학적 검사와 다른 생화학적 검사 및 ADA의 측정으로도 어려운 경우 추가로 sTREM-1을 측정하면 결핵성 흉수를 배제하는 데 도움을 줄 것으로 생각된다.

부폐렴성 흉수는 삼출성 흉수의 약 1/3을 차지하는 것으로 알려져 있다^{25,26}. 세균성 폐렴의 흔한 합병증으

로 폐렴 환자의 약 40-57%에서는 발생하며 흉수가 동반된 경우 환자의 이환율과 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있어 적절하고 빠른 치료를 요한다²⁶. 흉수에서 농이 없거나 세균학적 검사에서 균이 관찰되지 않는 경우에는 pH, LDH, glucose 등의 생화학적 지표가 진단에 도움이 되며 특히 pH는 부폐렴성 흉수의 예후 및 경과를 예측하는 지표가 되는 것으로 알려져 있다²⁷. 그러나 pH는 채취 즉시 검사가 시행되어야 하며 양성 흉수, 전신성 홍반성 낭창, 류마티스관절염 및 결핵성 흉수에서도 감소될 수 있기 때문에 그 해석에 있어 주의를 요한다. 포도당과 LDH는 pH보다 부폐렴성 흉수의 진단적 정확도를 높이지는 못하는 것으로 되어 있다²⁷. 본 연구 결과 부폐렴성 흉수의 진단에 있어 sTREM-1이 유용하였으며, 또한 결과에서 제시되어 있지는 않으나 농흉에서 sTREM-1의 측정치(평균: 528.7 pg/mL)가 단순 부폐렴성 흉수(평균: 179.8 pg/mL)에 비해 증가되어 있어 부폐렴성 흉수의 예후 및 경과를 예측하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

상관 분석 결과 흉수의 sTREM-1은 흉수의 LDH, 흉수/혈청 LDH 비, 그리고 흉수의 호중구 수와 상관관계를 보였다. 특히 LDH와 좋은 상관관계를 보였다. 흉수의 호중구 및 LDH는 염증 반응의 지표로 알려져 있으며 이들과 sTREM-1과의 관계는 염증 반응과 관련된 이차적 소견으로 추정할 수 있다. 특이한 점으로 T 림프구의 주요한 효소로 알려진 ADA와도 상관관계를 보였는데 이를 설명할 만한 가설은 현재 없는 실정이다. 그러나 상관 분석의 경우 대상 환자군의 수가 많지 않아 더 많은 수의 환자군에서 다시 분석을 해야 할 것으로 사료된다.

기존의 연구들을 살펴보면 세균 감염에 있어서 sTREM-1의 수치는 연구마다 차이가 있다. Gibot 등의 연구에서는 폐렴의 경우 20-30 pg/mL의 수치를 보였으며¹¹ Richeldi 등의 연구에서는 세균 감염이 있는 환자의 호중구와 탐식 세포에서 각각 387.9±61.4, 660.5±18.3 pg/mL로 측정되었다고 하였다¹². 본 연구에서 부폐렴성 흉수에서 측정된 sTREM-1은 344±488.7 pg/mL로 Richeldi 등의 연구와 비슷한 수치를 보이고 있다. 이러한 차이는 sTREM-1의 측정에서 사

용된 검체의 차이와 측정 시 사용한 실험 조건의 차이에 기인하는 것으로 생각된다.

혈청 sTREM-1은 부폐렴성 흉수, 결핵성 흉수, 악성 흉수에서 차이를 보이지 않았다. Richeldi 등의 연구에서도 혈청 sTREM-1은 각 군마다 차이를 보이지 않았다¹². 이론적으로 sTREM-1은 염증 부위에 모여 든 호중구나 탐식세포에서 떨어져 나와 존재하게 되므로 염증 부위의 검체에서 유의하게 높을 것으로 사료되며 혈청에서의 차이는 없을 것으로 사료된다. 그러나 2006년 Phua 등이 보고한 바에 따르면 150명의 폐렴 환자에서 혈청 sTREM-1을 측정된 결과 중앙값 295.2 ng/mL로 대조군이 83.1 ng/mL를 보인 것에 비하여 유의하게 높게 측정되었다²⁸. 따라서 혈청 sTREM-1의 진단적 가치에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

대상 환자군의 크기가 부폐렴성 흉수, 결핵성 흉수, 악성 흉수에서 모두 20명 미만으로 작다는 것과 대조군으로 설정할 수 있는 여출액을 보인 환자들이 적어서 분석할 수 없었다는 것을 이번 연구의 제한점으로 지적할 수 있을 것이다. 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 연구를 시행한다면 흉수의 감별진단과 부폐렴성 흉수의 예후 및 경과예측에 있어서도 sTREM-1의 유용성을 확립할 수 있을 것이다.

요 약

연구 배경: 흉수는 다양한 원인에 의하여 생성되며 임상적으로 여출액과 삼출액으로 구분하게 되며 삼출액일 경우에는 그 원인 질환들을 감별해야 하나 적용할 만한 표지자가 많지 않다. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells(sTREM-1)는 면역글로블린의 일종으로 세균이나 진균 감염에서 증가된다고 보고되어 있으며 활성화된 탐식세포에서 떨어져 나와 체액에서도 수용성 상태로 발견될 수 있다. 저자들은 흉수에서 sTREM-1의 측정이 흉수의 감별진단에 유용한지와 감염성 질환에 의한 흉수에 대한 표지자로서 유용한지에 대한 가능성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 2004년 3월부터 2005년 12월까지 흉

수를 주스로 내원한 환자들에서 흉수의 세포 수 및 백혈구 분획, 생화학적 검사(pH, protein, LDH, glucose), 세포진 검사, ADA, 미생물학적 검사 결과 이외에 sTREM-1을 측정하였다. 대상환자는 48명으로 남:여 각각 27:21명이었고, 평균 연령은 59세였다. 최종 진단은 암성 흉수는 13명, 결핵성 흉수는 14명, 부폐렴성 흉수는 17명, 여출성 흉수는 4명이었다.

결 과: 흉수의 sTREM-1은 부폐렴성 흉수에서 344.0 ± 488.7 pg/mL로 결핵성 흉수(81.7 ± 56.6 pg/mL)와 악성 흉수(39.3 ± 19.6 pg/mL)보다 높게 측정되었다. 부폐렴성 흉수에 대한 sTREM-1의 ROC 곡선 결과 55.4 pg/mL에서 민감도와 특이도가 각각 70.6%와 74.1%로 측정되었다. 또한 흉수 sTREM-1은 흉수의 호중구수, 흉수 LDH, 흉수/혈청 LDH, 흉수 ADA와 유의한 상관관계를 보였다.

결 론: 흉수의 sTREM-1은 부폐렴성 흉수에서 다른 원인의 흉수에서보다 유의하게 상승되어 부폐렴성 흉수의 표지자로서 유용하였으며 기존의 진단 표지자에 더하여 흉수의 감별진단에 유용할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993; 104:1486-9.
2. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusion: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
3. 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.
4. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenez-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996;78:736-40.
5. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
6. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effect of cytokine combinations on acute phase protein

- production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032-7.
7. Grove CS, Lee YC. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:294-301.
 8. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *EXS* 1997;79:233-69.
 9. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000;164:4991-5.
 10. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001;410:1103-7.
 11. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
 12. Richeldi L, Mariani M, Losi M, Maselli F, Corbetta L, Buonsanti C, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells: role in the diagnosis of lung infections. *Eur Respir J* 2004;24:247-50.
 13. Gibot S, Massin F, Le Renard P, Bene MC, Faure GC, Bollaert PE, et al. Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: expression patterns in murine sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:1787-93.
 14. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004;141:9-15.
 15. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:792-6.
 16. Gibot S, Le Renard PE, Bollaert PE, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure GC, et al. Surface triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression patterns in septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:594-7.
 17. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993;103:458-65.
 18. Light RW. *Pleural diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
 19. Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003;58 Suppl 2:ii8-17.
 20. Kim SH, Lee WY, Park JY, Park HS, Han HK, Ju HS, et al. Diagnostic value of C-reactive protein and vascular endothelial growth factor in differentiation of pleural effusions. *Tuberc Respir Dis* 2003;55:467-77.
 21. Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol* 2003;170:3812-8.
 22. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005;11:473-80.
 23. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 2002;122:1524-9.
 24. Shin MK, Ham HS, Lee WD, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, et al. The diagnostic usefulness of pleural fluid adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio in tuberculous pleural effusion. *Tuberc Respir Dis* 2004;57:132-7.
 25. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980;69:507-12.
 26. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997;10:1150-6.
 27. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ. The approach to the patient with a parapneumonic effusion. *Clin Chest Med* 2006;27:253-66.
 28. Phua J, Koay ES, Zhang D, Tai LK, Boo XL, Lim KC, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur Respir J* 2006;28:695-702.