

흉수분석에 의한 질병의 감별진단

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 폐질환 연구소², 국민건강보험 일산병원 내과³

고원기^{1,2}, 이준구^{1,2}, 정재호¹, 박무석¹, 정낙영¹,
김영삼¹, 양동규^{1,2,3}, 유내춘¹, 안철민¹, 김성규^{1,2}

= Abstract =

Differential Diagnosis By Analysis of Pleural Effusion

Won Ki Ko, M.D.^{1,2}, Jun Gu Lee, M.D.^{1,2}, Jae Ho Jung, M.D.¹, Mu Suk Park, M.D.¹,
Nak Yeong Jeong, M.D.¹, Young Sam Kim, M.D.¹, Dong Gyoo Yang, M.D.^{1,2,3},
Nae Choon Yoo, M.D.¹, Chul Min Ahn, M.D.¹, Sung Kyu Kim, M.D.^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, The Institute of Chest Diseases²,

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Koyang, Korea³

Background : Pleural effusion is one of the most common clinical manifestations associated with a variety of pulmonary diseases such as malignancy, tuberculosis, and pneumonia. However, there are no useful laboratory tests to determine the specific cause of pleural effusion. Therefore, an attempt was made to analyze the various types of pleural effusion and search for useful laboratory tests for pleural effusion in order to differentiate between the diseases, especially between a malignant pleural effusion and a non-malignant pleural effusion.

Methods : 93 patients with a pleural effusion, who visited the Severance hospital from January 1998 to August 1999, were enrolled in this study. Ultrasound-guided thoracentesis was done and a confirmational diagnosis was made by a gram stain, bacterial culture, Ziehl-Neelsen stain, a mycobacterial culture, a pleural biopsy and cytology.

Results : The male to female ratio was 56 : 37 and the average age was 47.1 ± 21.8 years. There were 16

*본 논문은 2001년 일산병원 연구비의 일부 보조에 의하여 이루어졌음.

Address for correspondence :

Nae Choon Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

134, Seodaemun-gyu, Shinchon-dong, CPO BOX 8044

Phone : 82-02-361-5410 Fax : 82-02-393-6884 E-mail : ync0011@yumc.yonsei.ac.kr

cases with a malignant effusion, 12 cases with a para-malignant effusion, 36 cases with tuberculosis, 22 cases with a para-pneumonic effusion, and 7 cases with transudate. The LDH2 fraction was significantly higher in the para-malignant effusion group compared to the para-pneumonic effusion group [$30.6 \pm 6.4\%$ and $20.2 \pm 7.5\%$, respectively ($p < 0.05$)] and both the LDH1 and LDH2 fraction was significantly in the para-malignant effusion group compared to those with tuberculosis [$16.4 \pm 7.2\%$ vs. $7.6 \pm 4.7\%$, and $30.6 \pm 6.4\%$ vs. $17.6 \pm 6.3\%$, respectively ($p < 0.05$)]. The pleural effusion/serum LDH4 fraction ratio was significantly lower in the malignant effusion group compared to those with tuberculosis [1.5 ± 0.8 vs. 2.1 ± 0.6 , respectively ($p < 0.05$)]. The LDH4 fraction and the pleural effusion/serum LDH4 fraction ratio was significantly lower in the para-malignant effusion group compared to those with tuberculosis [$17.0 \pm 5.8\%$ vs. $23.5 \pm 4.6\%$ and 1.3 ± 0.4 vs. 2.1 ± 0.6 , respectively ($p < 0.05$)]

Conclusion : These results suggest that the LDH isoenzyme was the only useful biochemical test for a differential diagnosis of the various diseases. In particular, the most useful test was the pleural effusion/serum LDH4 fraction ratio to distinguish between a para-malignant effusion and a tuberculous effusion. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 559-569)

Key words : Pleural effusion, Differential diagnosis, Tuberculosis, Malignancy, Pneumonia.

서 론

흉수는 악성종양, 결핵, 폐렴 등의 여러 다양한 호흡기 질환과 관련하여 흔하게 나타나며 이의 원인질환을 진단하기 위한 첫 번째 단계는 먼저 여출액과 삼출액으로 구분하는 것이다. 과거에는 specific gravity를 이용하여 이러한 두가지 entity를 나누기도 하였으나 최근에는 Light's criteria¹인 1. pleural fluid protein/serum protein > 0.5, 2. pleural fluid LDH/serum LDH > 0.6, 3. pleural fluid LDH > 2/3 normal upper limit for serum 중 적어도 한가지 조건에 합당하면 삼출액으로 정의한다. 그러나 이러한 구별은 진단 및 치료방침의 설정에 어느 정도 도움을 주기는 하나 그 원인질환의 감별진단에는 크게 도움이 되지 않는다. 흉수 원인 질환의 확진은 세포진법이나 흉막생검 등에 의해 가능하며 악성 질환에 대하여 세포진법은 46-72%, 흉강천자를 통한 흉막생검은 56% 정도의 진단율을 보이고² 진단이 안되어 추적검사와 반복적 생검 등을 시행하여도 약 10% 에서 진단이 되지 않는다³. 확진을 위한 흉막생검이나 세포진법

등도 진단율의 한계가 있기 때문에 이를 보완하여 원인질환의 감별진단에 도움이 되는 유용한 생화학적 지표가 있다면 진단 및 치료의 과정이 신속히 이루어지고 흉막생검 등의 확진검사법의 보조적 역할의 증대를 기대할 수 있을 것이다. 이전에 여러 생화학적 지표들이 이같은 역할을 할 수 있을 것으로 기대되어 ferritin, haptoglobin, α_1 -antitrypsin, lactate dehydrogenase(LDH), complement protein (C3, C4) 등과, selenium, copper, zinc, magnesium 등의 미량 원소를 이용한 감별진단을 시도하였으나, 임상적으로 유용한 지표들이 확립되지 못하였다. 흉수의 감별진단에서 중요한 의미를 가지는 것은 악성과 비악성 흉수의 구별이며 악성흉수(malignant pleural effusion)의 평균 생존기간은 3개월 정도로 예후가 매우 불량하므로 이의 초기 진단이 치료와 예후 판정에 매우 중요하다. 더욱이 이러한 악성 및 부악성 흉수에서 악성 세포의 존재를 증명하는 것이 항상 가능하지는 않아 진단에 어려움을 겪는 예가 있으며 이러한 경우 진단에 도움을 줄 수 있는 생화학적 지표가 있다면 이는 매우 중요한 진단적 가치를 가질 것이다.

이에 저자들은 악성, 부악성, 결핵, 폐렴 등 각각의 질환에 따른 흉수의 원인을 감별 진단 할 수 있는 생화학적 지표를 알아보고 또한 임상적으로 중요한 의미를 지니는 악성과 비악성 삼출액을 구별할 수 있는 생화학적 지표를 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1998년 1월부터 1999년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과 외래 및 입원환자 93명을 대상으로, 합병증을 최소화하고 흉막액의 축적이 가장 많은 곳에서 리도케인 국소마취 전 초음파 유도 흉강천자로 얻은 흉수 30 mL로 흉수의 혈구감별 및 세포수, 단백, 당, 비중, 산도, LDH, cholesterol, protein, albumin, bilirubin, magnesium(Mg), iron, amylase, ferritin, haptoglobin, ceruloplasmin, C3, C4, adenosine deaminase (ADA), 그람 염색 및 세균배양, Ziehl-Neelsen(Z-N) 염색 및 *Mycobacterium tuberculosis* 배양을 측정하였으며, 리도케인 국소 마취 후 Abrams needle을 이용하여 얻은 조직으로 *M. tuberculosis* 배양과 조직병리 검사 및 세포병리검사를 시행하였다. 혈장은 흉강천자를 시행한 당일 채집하여 동일한 날짜에 같은 항목이 검사되도록 하였다. Protein과 albumin은 Hitachi사의 Hitachi 747을 이용 colorimetric method로 측정하였고, haptoglobin, ceruloplasmin, C3, C4는 Behring사의 Behring nephelometry analyzer II를 이용 nephelometry method로 측정하였으며, ferritin은 Bayer사의 ACS 180을 이용 chemiluminescence method로 측정하였고, cholesterol과 LDH는 Hitachi사의 Hitachi 747를 이용하여 각각 enzymatic method 와 pyruvate to lactate method로, LDH isoenzyme은 Helena사의 Helena rapid electrophoresis를 이용 electrophoresis method로 측정하였다.

여출액과 삼출액의 구분은 Light's criteria를 기준

으로 하였으며 흉수는 다음과 같은 조건에 합당하면 이의 원인질환으로 진단하였다⁶⁻⁸. 1. 울혈성 심부전: 임상적으로나 심초음파상 심장기능 이상이 있으면서 다음의 변화 중 한가지 이상에 해당할 때: 정맥압의 상승, 부종, 빈맥, 심실성분마율동. 호흡기감염이나 폐색전증, 심부전에 대한 적절한 치료에도 불구하고 흉막액이 지속될 때는 제외함 2. 신증후군: 단백뇨, 부종, 저알부민혈증이 있으면서 화농성 객담, 악성, 호흡기 침윤이 없을 때 3. 결핵: (1) 흉막액 또는 흉막조직 항산균 도말 또는 *M. tuberculosis* 배양 양성, (2) 흉막조직 병리검사상 건락성 육아종 관찰, (3) 삼출성 흉막액으로 다른 원인들이 배제되고 객담 항산균 도말 혹은 *M. tuberculosis* 배양 양성 또는 비건락성 육아종이 관찰됨. 4. 부폐렴성: 폐렴, 폐농양이나 기관지확장증과 관계가 있는 다핵구가 주종인 삼출액일 경우 5. 농흉: 육안적 농 또는 그람염색이나 배양검사상 균이 동정됨 6. 악성: 흉막액 세포진 검사나 흉막조직검사에서 악성종양의 증명 7. 부악성: 악성종양과 동반된 흉막액으로 흉막액 세포진 검사나 흉막조직검사에서 악성종양세포가 증명되지 않고 다른 명백한 원인 질환이 없음.

통계 처리는 paired student t-test를 시행하였고, $p < 0.05$ 일 경우 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

대상군의 남녀비는 각각 56 : 37 명이었고 평균 연령은 47.1 ± 21.8 세이었고 진단은 Table 1에서와 같이 악성 삼출액 16례, 부악성 삼출액 12례, 결핵성 삼출액 36례, 부폐렴성 삼출액 22례, 여출액 7례이었다.

1. Protein, Albumin, Haptoglobin, Ceruloplasmin

Table 2는 각 질환군별로 protein, albumin, haptoglobin, ceruloplasmin의 평균치와 표준편차를 나타내었다. Protein은 모든 질환의 삼출액과 여출액 사

Table 1. Causes of pleural effusion

Diagnosis		cases	
malignant effusion	lung cancer		13
	metastatic	stomach	1
		thyroid	1
		peripheral nerve sheath	1
para-malignant effusion		12	
tuberculosis		36	
para-pneumonic effusion		22	
transudate	ESRD*		4
	CHF**		3

*ESRD : End Stage Renal Disease **CHF : Congestive Heart Failure

Table 2. Comparison of pleural fluid parameters in protein, albumin, haptoglobin, ceruloplasmin

	Pro(g/dL)	Alb(g/dL)	Hpt(mg/dL)	Crl(mg/dL)
malignant	4.4 ± 1.0*	2.5 ± 0.7	161.2 ± 81.9	24.5 ± 9.4*
para-malignant	5.2 ± 1.1*	3.3 ± 2.2*	126.9 ± 102.2	22.6 ± 7.1
tuberculosis	5.2 ± 1.0*	3.0 ± 0.8	240.1 ± 115.0*	27.5 ± 7.1*
para-pneumonic	4.7 ± 1.2*	2.7 ± 0.7	172.3 ± 129.7*	22.4 ± 12.4*
transudate	2.4 ± 0.5*	1.6 ± 0.5*	22.8 ± 10.9*	10.2 ± 4.0*

*p < 0.05 compared between each disease category

Pro=protein, Alb=albumin, Hpt=haptoglobin, Crl=ceruloplasmin

Table 3. Comparison of pleural fluid parameters in C3, C4, ferritin, ADA

	C3(mg/dL)	C4(mg/dL)	Ferritin(ng/dL)	ADA(U/L)
malignant	45.3 ± 20.5*	18.1 ± 8.0*	2679.6 ± 1905.6	18.4 ± 8.9*
para-malignant	41.7 ± 18.7*	18.7 ± 9.6*	2038.3 ± 2811.5	20.0 ± 6.7*
tuberculosis	51.9 ± 14.2*	23.5 ± 7.9*	1727.4 ± 2076.9	78.6 ± 28.2*
para-pneumonic	39.0 ± 17.9	17.6 ± 8.7*	5383.2 ± 12299.2	42.5 ± 26.9*
transudate	16.8 ± 5.6*	6.0 ± 1.9*	515.8 ± 640.3	16.9 ± 21.8*

*p < 0.05 compared between each disease category

이에 유의한 차이를 나타내었고, albumin은 부악성 삼출액과 여출액 사이에서만 유의한 차이를 보였으며, haptoglobin은 결핵성 및 부폐렴성 삼출액과 여출액 사이에 유의한 차이를 나타내었다. Ceruloplasmin은 악성, 결핵성, 부폐렴성 삼출액과 여출액 사이에 유의

한 차이를 나타내었다.

2. C3, C4, Ferritin, ADA

Table 3는 각 질환군별로 C3, C4, ferritin, ADA의

Table 4. Comparison of pleural fluid LDH isoenzymes according to diseases

	LDH1%	LDH2%	LDH3%	LDH4%	LDH5%
malignant	12.7±7.4	22.5±11.0	18.7±3.1	19.9±8.6	26.2±11.9
para-malignant	16.4±7.2*	30.6±6.4*	21.3±3.5	17.0±5.8*	15.3±6.0
tuberculosis	7.6±4.7*	17.6±6.3*	19.2±2.4	23.5±4.6*	31.9±10.9
para-pneumonic	11.1±6.3	20.2±7.5*	17.8±3.6	21.5±5.2	29.2±11.9
transudate	14.8±2.8	23.0±3.2	20.5±1.9	21.3±1.7	20.8±3.8

*p<0.05 compared between each disease category

Table 5. Comparison of pleural effusion/serum ratio according to diseases

	PF/S Alb	PF/S Chol	PF/S LDH2	PF/S LDH4%
malignant	0.8±0.2	0.6±0.3	1.1±0.6	1.5±0.8*
para-malignant	1.0±0.8*	0.6±0.2	1.1±0.8	1.3±0.4*
tuberculosis	0.8±0.2*	0.7±0.3*	1.4±0.8*	2.1±0.6*
para-pneumonic	0.8±0.1	0.7±0.4*	1.2±0.7	1.8±0.4
transudate	0.3±0.2*	0.2±0.2*	0.3±0.1*	1.7±0.3

*p<0.05 compared between each disease category

PF : Pleural Fluid S : Serum

평균치와 표준편차를 나타내었다. C3는 악성, 부악성, 결핵성 삼출액과 여출액에서 유의한 차이를 나타내었고 C4는 모든 질환의 삼출액과 여출액 사이에 유의한 차이를 보였으며 ferritin은 악성, 부악성, 부폐렴성 삼출액일 때 증가하는 경향은 있었으나 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다. ADA는 결핵성 삼출액에서 여출액 뿐만 아니라 다른 모든 종류의 삼출액과 비교하여 유의한 차이를 나타내었다.

3. LDH with Isoenzymes

Table 4에서는 각 질환군별로 LDH isoenzyme 분절비의 평균치와 표준편차를 나타내었다. LDH1 분절은 부악성 삼출액과 결핵성 삼출액 사이에 유의한 차이를 나타내었고 LDH2 분절은 부악성 삼출액과 결핵성, 부폐렴성 삼출액 사이에 유의한 차이를 보였다. LDH4 분절은 부악성 삼출액과 결핵성 삼출액 사이에 유의한 차이를 나타내었다.

4. 그 외의 생화학적 지표

Bilirubin, Mg, iron, amylase 등은 삼출액과 여출액 및 각 종류의 삼출액 사이에 비교하였을 때 통계적인 유의성이 없었다.

5. Pleural effusion/serum ratio(PF/S Ratio)

Cholesterol, protein, albumin, bilirubin, Mg, iron, amylase, ferritin, haptoglobin, ceruloplasmin, C3, C4, ADA, LDH with isoenzyme을 pleural effusion/serum ratio를 구해보았을 때 유의한 차이를 나타낸 것은 흉수/혈청 albumin 비, 흉수/혈청 cholesterol 비, 흉수/혈청 LDH2 비, 흉수/혈청 LDH4 분절비이었고 Table 5에서 각 질환군별로 그 평균치와 표준편차를 나타내었다. 흉수/혈청 albumin비는 부악성 및 결핵성 삼출액과 여출액 사이에 유의한 차이를 나타내었고 흉수/혈청 cholesterol비

Table 6. Significantly increased pleural fluid parameters compared with transudate

	Significantly increased value
malignant	Pro, CrI, C3, C4
para-malignant	Pro, Alb, C3, C4, PF/S Alb
tuberculosis	Pro, CrI, C3, C4, PF/S Alb, Hpt, ADA, PF/S LDH2%, PF/S Chol
para-pneumonic	Pro, CrI, Hpt, C4, PF/S Chol

*PF/S Alb=pleural fluid/serum albumin

*PF/S LDH2%=pleural fluid/serum LDH2%

*PF/S Chol=pleural fluid/serum cholesterol

Table 7. Cut-off values of four pleural fluid parameters to differentiate between para-malignant and tuberculous pleurisy

	LDH1%	LDH2%	LDH4%	PF/S LDH4%
Cut off value	9	20	20	1.75
Sensitivity	58.3%	66.7%	72.2%	61%
Specificity	80.6%	75.0%	75.0%	100%

*PF/S LDH4%=pleural fluid/serum LDH4%

는 결핵성 및 부폐렴성 삼출액과 여출액 사이에 유의한 차이를 나타내었으며 흉수/혈청 LDH2 비는 결핵성 삼출액과 여출액 사이에 유의한 차이를 나타내었다. 흉수/혈청 LDH4 분절비는 악성 및 부악성 삼출액과 결핵성 삼출액 사이에 유의한 차이를 나타내었으나 그 외 나머지 검사 항목들은 통계적으로 유의하지 않았다.

6. 각 질환별로 여출액과 비교하였을 때 유의하게 증가하는 생화학적 지표

Table 6에서는 각 질환별로 여출액과 비교하였을 때 유의하게 증가하는 생화학적 지표를 나타내었다.

1. 악성 흉수는 protein, ceruloplasmin, C3, C4,
2. 부악성 흉수는 protein, albumin, C3, C4, 흉수/혈청 albumin비,
3. 결핵성 흉수는 protein, ceruloplasmin, C3, C4, 흉수/혈청 albumin비, haptoglobin, ADA, 흉수/혈청 LDH2 분절비, 흉수/혈청 Cholesterol비,
4. 폐렴인 경우에는 protein,

ceruloplasmin, haptoglobin, C4, 흉수/혈청 cholesterol비가 여출액과 비교하였을 때 유의하게 증가하였다.

7. 각 질환별로 부폐렴성 흉수와 비교하였을 때 유의하게 증가하는 생화학적 지표

부악성 흉수는 LDH2 분절이 부폐렴성 흉수와 비교하였을 때 유의하게 증가하였고 cut off value 9%에서 sensitivity 58.3%, specificity 80.6%이었다.

8. 각 질환별로 결핵성 삼출액과 비교하였을 때 유의하게 증가하는 생화학적 지표

부악성 흉수는 LDH1 분절, LDH2 분절이 결핵성 흉수와 비교하였을 때 유의하게 증가하였고 각각 cut-off value 9%에서 sensitivity 58.3%, specificity 80.6%과 cut-off value 20%에서 sensitivity 66.7%, specificity 75.0%이었다(Table 7).

9. 각 질환별로 결핵성 삼출액과 비교하였을 때 유의하게 감소하는 생화학적 지표

악성 흉수는 흉수/혈청 LDH4 분절비, 부악성 흉수는 흉수/혈청 LDH4 분절비, LDH4 분절이 결핵성 삼출액과 비교하였을 때 유의하게 감소하였고, 부악성 흉수인 경우 LDH4 분절은 cut-off value 20%에서 sensitivity 72.2%, specificity 75.0% 이었으며 흉수/혈청 LDH4 분절비는 cut off value 1.75에서 sensitivity 61.0%, specificity 100% 이었다 (Table 7). 악성 및 부악성 흉수에서 결핵성 흉수와 비교하여 모두 유의하게 감소한 것은 흉막액/혈청 LDH4 분절비로서 cut-off value 1.71에서 sensitivity 63.8%, specificity 81.3% 이었다.

고 찰

흉수는 흉막액의 생성과 흡수에 영향을 미치는 물리적으로요소의 변화에 의해 발생되며 흉막자체에는 일차적인 병적 변화없이 모세혈관 정수압의 증가 혹은 혈장교질삼투압의 감소와 같은 전신적인 요소에 변화가 일어날 때 발생하거나 흉막자체의 병적인 변화에 의한 저류, 단백질에 대한 투과성의 증가, 흉막액이나 임파계의 배수장애 등에 의해서 발생한다. 이같은 흉수의 원인을 밝혀내는 첫 단계는 여출액과 삼출액으로 구분하는 것이며 이는 진단 및 치료에 다소간 도움을 주나 그 원인 질환의 진단에는 많은 도움이 되지 않는다. 이에 특정한 질환을 감별진단할 수 있는 생화학적 지표로 1996년 Teksen 등⁵은 selenium, copper, zinc, Mg 등으로 악성과 비악성 흉수를 감별진단하려 하였으나 진단적 가치가 없는 것으로 보고하였고 1997년 Alexandrakis 등⁴은 100명의 환자를 대상으로 ferritin, haptoglobin, α -antitrypsin, LDH, C3, C4등을 가지고 분석하여 ferritin은 cut-off value 1,000 ng/dL에서 악성과 비악성 흉수의 감별진단에 유용하나 나머지 검사들은 유용성이 없다고 하였다. 국내에서도 정 등⁹이 ferritin을

이용하여 그 진단적 가치를 연구하였고 김 등¹⁰이 LDH isoenzyme 분절을 이용하여 원인을 감별진단하려는 시도를 하였으며 이 외에도 많은 연구가 진행되었으나 아직 임상적으로 유용한 생화학적 지표가 없는 상황이다.

본 연구에서는 각 질환별로 흉수 및 혈청의 다양한 생화학적 지표를 검사하였으며 protein은 모든 질환의 삼출액과 여출액을 구별하는 좋은 지표이었으나 각 질환별 삼출액 사이에 유의한 차이는 없어 감별진단에 도움이 되지 못하였다. Albumin은 여출액과 각 질환별 삼출액과 비교해보았을 때 부악성 흉수에서만 유의한 차이를 보였고 이전의 연구에서 흉수/혈청 albumin비가 삼출액과 여출액을 구별하는데 있어 Light's criteria의 한계를 보완해준다는 보고가 있었으나¹¹ 본 연구에서는 부악성, 결핵성 흉수에서만 여출액과 유의한 차이를 보여주었고 각 질환별 삼출액 사이의 감별진단에는 도움이 되지 못하였다. 이는 이전의 연구¹¹에서 삼출액을 질환별로 구별하여 연구하지 않았기 때문에 앞으로 더 많은 연구에서 검증되어야 할 것으로 생각된다.

이전의 연구에서 Alexandrakis 등⁴은 haptoglobin은 여출액과 비교해 보았을 때 삼출액에서 유의하게 증가되어 있었으나 악성과 비악성 삼출액을 감별진단하는데에는 유용하지 않고 complement factor C3, C4는 삼출액과 여출액을 구별하는데 유용하나 질환별 감별진단에는 도움이 되지 않는다고 하였으며 본 연구에서 질환별로 haptoglobin을 여출액과 비교하여 보았을 때 결핵성 및 부폐렴성 삼출액에서만 유의한 차이를 보였고 악성 및 부악성에서는 유의한 차이가 없었으며 C4는 모든 질환의 삼출액과 여출액 사이에서 유의한 차이를 나타내었고 C3는 부폐렴성 삼출액을 제외한 나머지 질환의 삼출액과 여출액 사이에 유의한 차이가 있었으나 각 질환별 삼출액 사이에는 유의한 차이가 없어 감별진단에 도움이 되지 않았다.

Hamm 등¹²과 여 등¹³은 흉수 cholesterol 측정이 여출액과 삼출액을 구별하는데 유용한 검사라고 하

였고 흉수 cholesterol의 상한치를 60 mg/dL, 흉수와 혈청의 cholesterol 비의 상한치를 0.3으로 하면 비교적 높은 예민도와 특이도, 양성 및 음성 예측도를 나타내었다고 하였으나 본 연구에서는 흉수 cholesterol을 절대값으로 비교하였을 때 삼출액과 여출액 사이에 유의한 차이가 없었고 각 질환별 삼출액을 감별진단하는 데에도 도움이 되지 못하였다. 흉수/혈청 cholesterol 비에서는 결핵성 및 부폐렴성 삼출액과 여출액 사이에만 유의한 차이가 있는 것으로 나타나 이전의 연구와는 상반된 결과를 나타내었고 각 질환별 삼출액간의 감별 진단에는 도움이 되지 못하였다. 이는 흉수내에 cholesterol이 축적되는 이유는 정확히 알려져 있지 않으나 흉수 cholesterol 치가 혈청 cholesterol 치를 반영하기 보다는 원인 질환에 의한 결과로 생각되어지며 결핵균이나 적혈구, 임파구 등의 파괴 산물로 인해 흉수내에 cholesterol이 생긴다는 것으로^{14,15} 보아 결핵이나 폐렴에서 증가된 것으로 추정된다.

ADA는 결핵성 흉수에서 여출액 뿐만 아니라 다른 모든 질환의 삼출액에 비해 이전의 연구 결과와 동일하게^{16,17} 본 연구에서도 유의하게 증가되어 있어 감별진단에 유용하였다. 그러나 그 외 결핵성 삼출액과 다른 모든 질환의 삼출액 및 여출액과 유의한 차이를 보이는 다른 생화학적 지표는 발견할 수 없었다.

Alexandrakis 등⁴과 정 등⁹은 흉수 ferritin이 악성 삼출액에서 유의하게 높았으며 cut-off value 1,000 ng/dL 에서 악성과 비악성 흉수를 감별진단할 수 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 악성 흉수에서 ferritin이 증가되는 경향이 현저하였으나 통계적으로 유의하지는 않았는데 이는 증례수가 아직 충분하지 않고 표준편차가 컸기 때문인 것으로 추정된다.

Teksen 등⁵은 selenium, copper, zinc, Mg 등을 가지고 악성과 비악성 흉수를 감별진단하려고 시도하였으나 진단적 가치가 없는 것으로 발표하였는데 본 연구에서도 Mg, iron 등의 미량원소는 삼출액과

여출액의 구별뿐 아니라 그 원인의 감별 진단에도 도움이 되지 않았다.

이전의 연구에서 Lossos 등¹⁸은 87명의 환자를 대상으로 LDH isoenzyme으로 심부전, 폐렴, 악성을 감별진단할 수 있다고 하였고 Vergnon 등¹⁹은 흉수의 LDH5 증가가 악성 흉수의 진단에 도움이 된다고 하였으나, 신 등²⁰은 악성 흉수에서 결핵성 흉수보다 LDH1은 높고 LDH5는 낮다고 상반된 보고를 하였고 다른 여러 저자들도 LDH5의 증가가 악성 흉수의 진단에 도움이 되지 않는다고 하였다^{21,22}. Light 등²³은 악성 흉수에서 LDH2, LDH3, LDH4가 증가하고 비악성 흉수에서는 LDH4, LDH5가 증가한다고 하여 흉수 LDH isoenzyme 분절은 연구자마다 상반된 결과를 보이고 있다. 김 등¹⁰은 악성 흉수에서 흉막에 직접침범을 보인 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어 LDH isoenzyme 분절에 관한 고찰을 하면서 직접침범을 보인 23예와 직접침범을 보이지 않은 12례를 비교하였다. 이 중 직접침범을 보인 군의 87%에서 LDH4와 LDH5가 높았고 13%에서 LDH1과 LDH2가 높았으며 직접침범을 하지 않은 군의 33%에서 LDH1과 LDH2가 높았고 67%에서 LDH4와 LDH5가 높았으며 직접 침범을 보인 군에서 유의하게 LDH2가 감소하고 LDH5가 증가한다고 보고하였다. Lossos 등¹⁸은 LDH2 분절이 18% 이하이고 LDH4 분절이 29% 이하이면 악성 흉수와 부폐렴성 흉수를 감별 진단할 수 있다고 하여 부폐렴성과 악성 흉수의 감별진단에 LDH2와 LDH4가 유용하다고 하였는데 본 연구에서는 LDH1 분절과 LDH2 분절은 부악성 흉수에서 결핵성 흉수와 비교하여 유의하게 증가되어 있었고 LDH2 분절은 부악성 흉수에서 부폐렴성 흉수와 비교하여 유의하게 증가되어 있었으며 LDH4 분절과 흉수/혈청 LDH4 분절비는 부악성 삼출액에서 결핵성 삼출액에 비하여 유의하게 낮아 각각 cut-off value 20에서 sensitivity 72.2% specificity 75.0% 과 cut-off value 1.75에서 sensitivity 61.0% specificity 100% 로서 흉수/혈청 LDH4 분절비가 특

이도 100%로 부악성과 결핵성 흉수를 감별진단하는데 제일 유용할 것으로 생각되었으며 타 연구¹²에서는 LDH 분절 양상으로 감염을 진단하는 경우 sensitivity 88%, specificity 93%이고 악성을 진단하는 경우 sensitivity 81%, specificity 85%로 보고 하였으나 부악성과 결핵성 흉수를 직접 비교한 연구는 없다. 악성 및 부악성 흉수에서 모두 결핵성 흉수에 비하여 유의하게 낮았던 것은 흉수/혈청 LDH4 분절비이었는데 cut-off value 1.71에서 sensitivity 63.9% specificity 82.1%로 김 등¹⁰의 연구결과와 일치하며 이는 결핵성 흉수에서는 흉수내에 중피세포나 많은 염증세포 등의 활성화로 LDH4가 주로 증가되어 상대적으로 LDH1과 LDH2가 증가하지 않기 때문으로 생각할 수 있으나¹⁰ 그 명확한 원인에 관해서는 향후 더 깊은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 이상의 결과에서 보듯이 이전의 연구결과와 유사하게 많은 생화학적 검사들이 여출액과 삼출액을 구별하는 데에는 도움이 되었으나 본 연구자들이 찾고자 했던 각 질환별 구체적인 감별진단에 있어 유용한 지표는 LDH isoenzyme 뿐이었다.

LDH2 분절은 부악성 흉수와 부폐렴성 흉수의 감별진단에 유용하였으며 LDH1 분절, LDH2 분절, LDH4 분절, 흉수/혈청 LDH4 분절비는 부악성 삼출액과 결핵성 삼출액의 감별진단에 유용하였고 흉수/혈청 LDH4 분절비는 악성 및 부악성 삼출액과 결핵성 삼출액의 감별진단에 유용하였으며 이 중 부악성 삼출액과 결핵성 삼출액을 감별하는 흉막액/혈청 LDH4 분절비가 cut-off value 1.75에서 sensitivity 61.0% specificity 100% positive predictive value 91.2% 로 가장 유용하였다.

요 약

연구배경 :

흉수는 악성종양이나 결핵, 폐렴 등의 다양한 호흡기 질환과 관계하여 흔하게 나타나는 임상양상이다. 그

러나 그 원인의 감별진단에 도움이 되는 유용한 흉수의 생화학적 검사는 없는 상태이다. 그러므로 본 연구에서는 각 질환의 삼출액을 비교분석하여 각 질환을 감별 진단할 수 있는 생화학적 지표를 찾아보고 특히 악성과 비악성을 감별 진단할 수 있는 생화학적 지표를 찾아보고자 하였다.

방 법 :

본 저자 등은 1998년 1월부터 1999년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과 외래 및 입원 환자 93명을 대상으로 흉수의 혈구감별 및 세포수, 단백, 당, 비중, 산도, LDH, cholesterol, protein, albumin, bilirubin, Mg, iron, amylase, ferritin, haptoglobin, ceruloplasmin, C3, C4, ADA, 그람 염색 및 세균배양, Z-N염색 및 *M. tuberculosis* 배양을 하였으며 그 외 조직병리검사 및 세포병리검사를 시행하였다.

결 과 :

대상군의 남녀비는 각각 56 : 37명이었고 평균 연령은 47.1 ± 21.8 세 이었으며 진단은 악성 삼출액 16례, 부악성 삼출액 12례, 결핵성 삼출액 36례, 부폐렴성 삼출액 22례, 여출액 7례이었다. 각 질환별로 상호 비교하여 보았을 때 부폐렴성 흉수와 비교하여 유의하게 증가하는 생화학적 지표는 부악성 흉수에서 LDH2 분절이었고 각각의 LDH2 분절치는 $20.2 \pm 7.5\%$ 과 $30.6 \pm 6.4\%$ 이었으며 각 질환별로 상호 비교하여 보았을 때 결핵성 흉수와 비교하여 유의하게 증가하는 생화학적 지표는 부악성 흉수에서 LDH1 분절, LDH2 분절이었고 각각의 LDH1 분절치는 $7.6 \pm 4.7\%$ 와 $16.4 \pm 7.2\%$ 각각의 LDH2 분절치는 $17.6 \pm 6.3\%$ 와 $30.6 \pm 6.4\%$ 이었다. 각 질환별로 상호 비교하여 보았을 때 결핵성 흉수와 비교하여 유의하게 감소하는 생화학적 지표는 악성 흉수에서 흉수/혈청 LDH4 분절비이었고 각각의 흉수/혈청 LDH4 분절 비치는 2.1 ± 0.6 과 1.5 ± 0.8 이었다. 또한 각 질환별로 상호 비교하여 보았을 때 결핵성 흉수와 비교하여 유의하게 감소하는 생화학적 지표는 부악성 흉수에서 LDH4 분절과 흉수/혈청 LDH4 분절비이었고 각

각의 LDH4 분절치는 $23.5 \pm 4.6\%$ 와 $17.0 \pm 5.8\%$ 이었고 흉수/혈청 LDH4 분절비치는 각각 2.1 ± 0.6 과 1.3 ± 0.4 이었다.

결 론 :

각 질환의 흉수를 감별진단하는데 유용한 생화학적 지표는 LDH isoenzyme 이었고 이 중 부악성 삼출액과 결핵성 삼출액을 감별하는 흉막액/혈청 LDH4 분절 비가 cut-off value 1.75에서 sensitivity 61.0% specificity 100% positive predictive value 91.2% 로 가장 유용하였다.

참 고 문 헌

1. Light RW, Mac Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions : the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
2. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med* 1977;63:695-702.
3. Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion. A diagnostic dilemma. *JAMA* 1976;236:2183-6.
4. Alexandrakis M, Coulocheri S, Kyriakou D, Bouros D, Xirouhaki N, Siafakas N, Castanas E, Eliopoulos GD. Diagnostic value of ferritin, haptoglobin, α_1 -antitrypsin, lactate dehydrogenase and complement factors C3 and C4 in pleural effusion differentiation. *Respir Med* 1997;91:517-23.
5. Teksen F, Mungan D, Sayal A, Misuligil Z, Aydui A, Gurbuz L, Isimer A, Demirel YS, Acican T, Sin B. Serum and pleural fluid selenium, copper, zinc, and magnesium levels in malignant and nonmalignant pleural diseases. *Respiration* 1996;63:25-7.
6. Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase : A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudate. *Chest* 1995;108:1260-3.
7. 양동규, 김영삼, 이준구, 김성규, 이원영. 결핵성 흉막액 환자의 흉막액과 흉막 조직의 항산균 도말 및 결핵균 배양에 대한 전향적 연구. *감염* 2000; 32:55-9.
8. Light RW. *Pleural disease*. 3rd ed. Philadelphia, Williams & Wilkins 1995:154.
9. 정태준, 변정원, 장정순, 최일영, 고용린, 최보율. 악성 흉막액과 복수내 Ferritin의 진단적 가치. *대한암학회지* 1992;24:531-40.
10. 김현태, 이춘택, 권오정, 현인규, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철. 악성 늑막삼출에서 LDH Isoenzyme 분절에 관한 고찰. *결핵 및 호흡기질환* 1990;37:45-51.
11. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusion. *Chest* 1990;98:546-9.
12. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions : A diagnostic aid. *Chest* 1987;92:296-302.
13. 여동승, 이동일, 이수걸, 문창형, 박순규, 신영기. 흉막액내 cholesterol 측정의 진단적 의의. *결핵 및 호흡기질환* 1992;39:248-54.
14. Hillerdal G. Chyliform (cholesterol) pleural effusion. *Chest* 1985;88:426-8.
15. Ferguson GC. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax* 1966;21:577-82.
16. 이장훈, 장상호, 이홍렬, 광승민, 장중현, 김병일, 천선희, 김세규, 장 준, 김성규, 이원영. 흉막삼출 원인질환의 감별진단에 있어서 흉막액 Adenosine Deaminase 활성도 및 Carcinoembryonic Antigen 병행 측정의 임상적 의의. *결핵 및 호흡기질환* 1993;40:35-42.
17. 김현택, 김효석, 박준영, 안영수, 이상무, 어수택, 김용훈, 박춘식. 결핵성 흉막염에서 Interferon-gamma Adenosine Deaminase와 Carcinoembry-

- onic Antigen의 진단적가치. 대한내과학회지 1994;46:212-20.
18. Lossos I, Breuer R, Intrator O, Sonenblick M. Differential diagnosis of pleural effusion by lactate dehydrogenase isoenzyme analysis. Chest 1997; 111:648-51.
19. Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, Ripoll JP, Collet P, Louisot P, Brune J. Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. Cancer 1984;54:507-11.
20. 신동구, 최재성, 이영현, 정재천, 김종철, 김정숙. 늑막삼출액에서 LDH isoenzyme에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1987;32:85-90.
21. Torregrosa MV. Results of lactic dehydrogenase determinations in benign and malignant effusion. Am J Med Sci 1959;74:552-4.
22. Horrocks JE, King J, Waund APB, Ward J. Lactate dehydrogenase activity in the diagnosis of malignant effusions. J Clin Path 1961;15:57-9.
23. Light RW, Ball WC. Lactate dehydrogenase isoenzymes in pleural effusions. Am Rev Respir Dis 1973;108:660-4.