

결핵성 및 악성 흉막염에서 TNF- α , TGF- β 및 섬유소용해계의 역할

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 임상병리학교실¹, 아산생명과학연구소²

심태선, 양성은¹, 지현숙¹, 김미정², 정 훈, 제갈 양진
임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동

= Abstract =

TNF- α , TGF- β and Fibrinolytic Parameters in Tuberculous and Malignant Pleural Effusions

Tae Sun Shim, M.D., Sung-Eun Yang, M.D.¹, Hyun Sook Chi, M.D.¹,
Mi Jung Kim, BSc.², Hun Chung, M.D., Yangjin Jegal
Chae-Man Lim, M.D., Sang Do Lee, M.D., Younsuck Koh M.D.,
Woo Sung Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Clinical Pathology¹, Asan Institute of Life Science²,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Residual pleural thickening (RPT) develops in about 50% of tuberculous pleurisy (PL_{TB}). Some reports have suggested that elevated TNF- α and impaired fibrinolysis could be the cause of RPT, but until now, the mechanism and predictors of RPT have not been well known. TGF- β has been known to promote fibrogenesis and is increased in tuberculous pleural fluid (PF). PL_{TB} and malignant pleurisy (PL_{MAL}) manifest lymphocyte-dominant exudative pleural effusion, and it has clinical implications in the differentiation of the two diseases, based on the findings of pleural effusion. We performed this study to compare pleural fluid TNF- α , TGF- β , and fibrinolytic parameters between PL_{TB} and PL_{MAL}, and to find the predictors of RPT in PL_{TB}.

Methods : Thirty-five PL_{TB} and 14 PL_{MAL} patients who were admitted to the Asan Medical Center from Feb-

[†]이 논문은 1999년 울산대학교의 연구비에 의하여 연구되었음.

Address for correspondence :

Tae Sun Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-600, Korea

Phone : 82-2-2224-3892 Fax : 82-2-2224-6968 E-mail : shimts@www.amc.seoul.kr

ruary 1997 to August 1999 were enrolled. All PL_{TB} patients were prescribed a primary, short-course, anti-tuberculosis regimen. TNF- α , tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), plasminogen, α 2-antiplasmin, and D-dimer were measured in both PF and PB. TGF- β was measured only in PF. Clinical characteristics, TNF- α , TGF- β and fibrinolytic parameters were compared between patients with RPT less than 2 mm and patients with more than 2 mm of the thirty patients who completed the anti-tuberculosis treatment.

Results : The levels of TNF- α , tPA, PAI-1, plasminogen, α 2-antiplasmin, and D-dimer in PF were higher than those in peripheral blood (PB) in PL_{TB}, whereas only plasminogen, α 2-antiplasmin, and D-dimer were higher in PF than in PB in PL_{MAL}. Pleural fluid TNF- α , TGF- β , PAI-1, plasminogen, α 2-antiplasmin were increased in PL_{TB} compared with PL_{MAL}, but these factors did not show any further advantages over ADA in differentiation between PL_{TB} and PL_{MAL}. TNF- α , TGF- β and fibrinolytic parameters did not show any differences between patients with RPT less than 2 mm and patients with RPT more than 2 mm.

Conclusion : Our data suggest that TNF- α , TGF- β and fibrinolytic parameters may play some role for the development of RPT in PL_{TB}, but they failed to predict the occurrence of RPT in PL_{TB}. Also these parameters did not seem to have any advantages over ADA in differentiating between two diseases. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 149-161)

Key words : Fibrinolysis, Malignant pleurisy, Residual pleural thickening, TGF- β , TNF- α , Tuberculous pleurisy.

서 론

결핵성 흉막염 (tuberculous pleurisy, 이하 'PL_{TB}'라 약함)은 폐외결핵 중 림프절 결핵 다음으로 빈도가 높으며, 국내에서 삼출성 흉막염의 주요한 원인 중의 하나이다. 치료하지 않아도 대부분은 저절로 흡수되지만 5년내에 약 50%의 환자에서 폐결핵이 발생하고, 치료를 하여도 약 50%에서 흉막비후가 남는다¹. 대부분은 흉막비후가 경미하여 폐기능장애를 일으키지 않지만, 심한 경우에는 흉막유착이나 소방화에 의한 폐기능장애로 흉막박피술을 시행하여야 하는 경우도 있다. 손상된 조직의 섬유화나 재생을 지연시키는 효과가 있는 스테로이드를 치료에 이용하여 흉막비후를 줄이려는 시도가 있어왔으나^{2,3}, 전향적, 이중맹검, 위약대조군, 무작위 연구에서 흉막비후의 예방에 효과가 없음이 보고되었고^{4,5}, 치료적 흉막액 천자도 흉막비후 발생과 무관함이 밝혀졌다. 그러나 항결핵치료 시작

지의 증상 지속기간이 긴 경우^{6,7}, 흉막액 (pleural fluid, 이하 'PF'라 약함) 검사소견상 포도당이 낮은 경우, pH가 낮은 경우, 그리고 LDH (lactic dehydrogenase)가 증가된 경우에 흉막비후가 더 잘 발생한다고 보고되었지만^{7,8}, 아직 흉막비후의 자세한 기전 및 예측인자에 대하여는 잘 알려져 있지 않다.

TNF- α (tumor necrosis factor- α)는 proinflammatory cytokine로서 악성 흉막액에 비하여 결핵성 흉막액에서 더 증가되어 있으며⁹, 최근의 연구 결과 10 mm 이상의 흉막비후가 발생한 환자의 흉막액에서 더 높음이 보고되었다⁸. TGF- β (transforming growth factor- β)는 섬유화와 관련된 cytokine으로서 비결핵성 양성 (benign) 흉막액에 비하여 결핵성 흉막액에서 증가되어 있음이 보고되어 있으나¹⁰, 흉막비후와 관련된 보고는 없다. Idell등¹¹은 삼출성 흉막액에서 응고 및 섬유소용해능 (fibrinolytic activity)에 이상이 있음을 보고하였는데, procoagulant

activity와 plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), PAI-2, 및 $\alpha 2$ -antiplasmin이 증가되어 있고 섬유소용해능이 감소되어 있어서, 이러한 변화가 fibrin 침착을 유발하여 흉막손상을 가져올 것이라고 하였으며, 흉막액의 섬유소용해능은 생체내에서 염증에 의하여 조절된다고 하였다¹².

한편 결핵성 흉막염과 악성 흉막염(malignant pleurisy, 이하 'PL_{MAL}'라 약함)은 림프구 우세성 삼출액으로서 악성세포나 결핵균이 발견되지 않는 경우에 진단이 어려운 경우가 종종 있다. 최근 Hua 등은 악성 흉막액에 비하여 결핵성 흉막액에서 proinflammatory cytokine의 농도가 높고 섬유소용해능이 감소되어 있음을 보고하여, 양 군간에 차이가 있음을 보여주었다¹³. 이러한 차이가 양 질환에서의 흉막비후 발생에 대한 가능한 기전으로 고려할 수 있겠으나, 양 질환의 감별에 유용한지에 대하여는 보고되어 있지 않다.

따라서 본 연구에서는 첫째, 결핵성 흉막염과 악성 흉막염 환자를 대상으로 TNF- α , TGF- β , 및 fibrinolytic parameter들을 측정하여 양 군에서 비교하여 보고, 둘째, 결핵성 흉막염에서 치료 후 발생하는 흉막비후와 상기 인자들간의 상관성을 검토하여 흉막비후를 예측할 수 있는 인자로서의 가능성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 2월부터 1999년 8월까지 흉막염으로 울산의 대 서울중앙병원에 입원하였던 환자를 대상으로 하였다. 섬유소용해계 검사를 위하여는 검체채취 후 즉시 원심분리하여 -70°C에 보관하여야 하므로, 보관이 가능했던 검체중에서 결핵성 흉막염과 악성 흉막염으로 진단된 검체를 대상으로 하였다. 흉막액 측정치의 비교를 위하여 여출액(transudate)에서도 검사를 시행하였다. 결핵성 흉막염의 경우에 확진 전에 이미 항결

핵치료가 시작된 환자가 많았으므로, 치료시작 3일 이내에 흉막액 검체가 채취된 경우만을 대상으로 하였다. 결핵성 흉막염의 진단은 흉막액에서 항산균도말 양성이거나 배양양성인 경우에 세균학적 확진, 흉막 조직생검상 결핵의 특징적인 육아종성 병변을 보이는 경우에 조직학적 확진, 그리고 객담 항산균 도말 및 배양 양성인 폐결핵이 있으면서 림프구 우세인 삼출액이 존재하고 흉막염의 다른 원인이 배제된 경우 또는 30세 이하의 연령에서 발생한 림프구 우세 삼출액이면서 ADA (adenosine deaminase)가 70 U/L 이상이고 항결핵제 치료후 임상적으로 호전을 보인 경우를 임상적 결핵성 흉막염으로 정의하였다. 악성 흉막염은 흉막 생검 혹은 흉막액의 세포진 검사에서 악성세포가 확인된 경우로 정의하였다. 결핵성 흉막염 환자의 경우에 나이, 성별, 흡연력, 과거 결핵의 병력, 호흡기계 증상, 증상의 발현시기, 증상 발현 후 치료시작까지의 시간등을 조사하였고, 악성 흉막염 환자에서는 나이, 성별, 원발 암 병소, 그리고 세포형을 확인하였다.

2. 흉막액 채취

모든 흉막액을 대상으로 육안소견을 기록하고, pH, protein, glucose, LDH, ADA, 세포수(RBC, WBC, neutrophil, lymphocyte, eosinophil, mesothelial cell, malignant cell)를 측정하였고, 일반 세균, 항산균 도말 및 배양을 의뢰하였으며, 세포병리검사로 악성세포 유무를 확인하였다. 남은 검체는 PAI-1 및 tPA (tissue plasminogen activator) 측정을 위해 BIOPOOL STABILYTE tube (Biopool, Ventura, CA, USA)에 4.5 ml를 분리하여 넣었고, D-dimer, plasminogen, 그리고 $\alpha 2$ -antiplasmin 측정을 위하여 3.8% sodium citrate와 검체를 1 : 9의 비율로 넣었으며, TNF- α 와 TGF- β 측정을 위하여 plain tube에 10 ml를 보관하였다. 모든 환자에서 말초혈액 10 ml를 plain tube에 채취하여 원심분리 후 상층액을 보관하였으며, 69번째 이후의 검체부터는 BIOPOOL STABILYTE tube와 3.8% sodium citrate에도 갈

이 보관하였다. BIOPOOL STABILYTE tube와 3.8% sodium citrate tube는 실온에서 3,000 rpm (RT 6000B; Sovall, CT, USA)으로 15분간 원심분리하였고, plain tube는 4°C, 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상층액을 -70°C에 보관하였다.

3. 흉막액내 TNF- α , TGF- β 및 fibrinolytic parameter들의 측정

흉막액내 측정치들의 기준이 잘 알려져 있지 않으므로 비교를 위하여 여출액에서도 상기 항목들을 측정하여 기준으로 삼았다. ELISA(효소면역측정)법을 이용하여 TNF- α (R&D systems, Minneapolis, USA) 및 TGF- β (R&D systems, Minneapolis, USA)를 측정하였다. PAI-1은 TintElize PAI-1 kit (Biopool, Ventura, CA, USA)로, tPA는 TintElize tPA kit (Biopool, Ventura, CA, USA)를 각각 이용하여 ELISA법으로 측정하였다. D-dimer는 Liatest D-Di kit (Diagnostica Stago, Asnieres, France)를 이용하여 면역혼탁도 측정법(immunoturbidometry)으로 측정하였고, plasminogen과 α 2-antiplasmin은 각각 Stachrom Plasmiogen kit (Diagnostica Stago, Asnieres, France)와 Stachrom Antiplasmin kit (Diagnostica Stago, Asnieres, France)를 이용하여 비색흡광도 측정법(chromogenic method)을 이용하여 측정하였다. 비색흡광도 측정법에 의한 흉막액의 plasminogen과 α 2-antiplasmin 정상치에 대하여는 잘 알려져 있지 않으므로, 정상인 혈장의 평균값을 100% 기준으로 정하여 놓고 이와 비교하여 %로 나타내었다. 각 측정법은 제조회사에서 추천한 방법대로 시행하였다.

4. 결핵성 흉막염 환자의 추적검사

항결핵제 치료 종료 직후 단순흉부방사선 사진을 촬영하여 흉막비후의 두께를 측정하였다. 흉막비후는 Pablo등이 사용한 방법을 이용하였으며, 후전 흉부방

사선사진에서 늑골횡경막각(costophrenic angle) 근처의 하측부 흉곽에서 횡격막의 첨부로 가상의 수평선을 그어 만나는 선이 그려지는 부위의 흉막비후의 두께를 측정하였다. 2 mm이상 두꺼워져 있을 때를 흉막비후로 판정하였다.

5. 통 계

통계는 SPSS 통계 프로그램(SPSS for Windows V7.5; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 양 군간 비교시 연속형 변수는 독립표본 T검정과 Mann-Whitney U 검정법을 이용하였으며, 범주형 변수는 chi-square 검정과 Fisher's exact 검정법을 사용하였다. 흉막액과 말초혈액 측정치의 비교는 Wilcoxon 부호순위검정법을 이용하였다. 연속형 변수의 상관관계는 pearson 상관계수를 이용하였다. 양 질환군을 감별할 수 있는 최적의 예민도와 특이도를 구하기 위하여 ROC curve를 이용하였다. ROC curve는 Medcalc 통계 프로그램(MedCalc Software; Mariakerke, Belgium)을 이용하였다. 수치는 평균 \pm 표준편차로 나타내었으며, $p < 0.05$ 인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 결핵성 흉막염 및 악성 흉막염

병원 전산 시스템을 이용하여 확인한 결과 연구기간 동안 서울중앙병원 호흡기내과에 입원하여 흉막액천자를 시행한 총 환자수는 847명 이었다. 이 중에서 연구를 위하여 보관한 검체는 100예로, 결핵성 흉막염 57예, 악성 흉막염 14예, 부폐렴성 흉막염 4예, 여출액 6예, 그리고 확진되지 않은 19예가 있었다. 결핵성 흉막염 57예중 22예는 항결핵치료 시작 3일 이후에 검체가 채취 되었으므로 연구에서 제외하였고, 나머지 결핵성 흉막염 35예와 악성 흉막염 14예를 대상으로 하였으며, 비교를 위하여 여출액 6예도 연

Table 1. Comparison of demographics and pleural fluid parameters

	Transudate		Exudate	
		PL _{TB}	PL _{MAL}	Total
Number (n)	6	35	14	49
Age (years)	65 ± 15	42 ± 18**	64 ± 13	48 ± 19
Sex (M : F)	4 : 2	27 : 8	6 : 8	33 : 16
pH	7.37 ± 0.08	7.38 ± 0.18	7.35 ± 0.19	7.37 ± 0.18
Protein (mg/dL)	2.3 ± 0.5*	4.9 ± 0.7	4.6 ± 1.3	4.8 ± 0.9
Glucose (mg/dL)	190 ± 95*	97 ± 52	90 ± 41	95 ± 49
LDH (IU/L)	179 ± 46*	1,773 ± 8,324	1,325 ± 1,521	1,651 ± 3,348
ADA (U/L)	15 ± 14*	95 ± 28**	23 ± 12	76 ± 41
WBC (/ml)	403 ± 378*	3,888 ± 5,200	1,480 ± 1,120	3,200 ± 4,550
Neutrophils (/ml)	59 ± 94	1,095 ± 5,014	118 ± 196	816 ± 4,245
Lymphocytes (/ml)	149 ± 184*	2,378 ± 1,851**	662 ± 722	1,888 ± 1,784
TNF- α (pg/ml)	2.6 ± 2.7*	11.3 ± 16.9**	2.1 ± 0.6	8.6 ± 14.7
TGF- β (pg/ml)	3,359 ± 833*	16,831 ± 7,126**	10,660 ± 6,643	15,031 ± 7,476
tPA (ng/ml)	13.0 ± 9.0	20.0 ± 27.3	48.1 ± 83.0	30.0 ± 50.6
PAI-1 (ng/ml)	30 ± 29*	1,281 ± 1,234**	462 ± 557	1,047 ± 1,141
Plasminogen (%)	16.2 ± 4.2*	43.0 ± 12.8**	34.2 ± 13.6	40.5 ± 18.5
α 2-antiplasmin (%)	9.5 ± 6.5*	25.7 ± 18.7**	13.1 ± 15.7	22.1 ± 13.6
D-dimer (ug/ml)	60 ± 37*	417 ± 259	301 ± 234	384 ± 255

PL_{TB}: Tuberculous pleurisy, PL_{MAL}: Malignant pleurisy. Data are shown as mean ± SD.

*p < 0.05 compared between transudate and exudate.

**p < 0.05 compared between PL_{TB} and PL_{MAL}.

도 연구에 포함시켰다. 결핵성 흉막염의 진단은 세균학적 진단 8예, 조직학적 진단 18예, 그리고 나머지 9예는 임상적 기준으로 진단하였다. 악성 흉막염은 폐암 11예, 원발병소 불명암 3예 였고, 세포형은 선암 12예, 세포형이 명확하지 않은 경우가 2예 있었다. 각 군의 나이, 성별 및 흉막액 검사소견은 Table 1과 같다. 삼출액에서는 여출액에 비하여 TNF- α , TGF- β , PAI-1, plasminogen, α 2-antiplasmin, 그리고 D-dimer가 증가되어 있었다(각각 p < 0.05). 양 공간에 말초혈액내의 측정치는 차이가 없었다(Table 2). PL_{TB}에서는 말초혈액에 비하여 흉막액에서 TNF- α , TGF- β , PAI-1, tPA, D-dimer가 증가되어 있었

고, PL_{MAL}에서는 말초혈액에 비하여 흉막액에서 D-dimer가 증가되어 있었다(Table 2). PL_{MAL}에서 tPA와 PAI-1도 말초혈액에 비하여 흉막액에서의 평균값이 높았으나 숫자가 적어서 통계적 유의성은 없었다. plasminogen과 α 2-antiplasmin은 양 군 모두에서 말초혈액에 비하여 흉막액에서 감소되어 있었다. PF_{TB}에서 PF_{MAL}에 비하여 절대 림프구 수(2,378 ± 1,851 vs. 662 ± 722/mm³) 및 ADA가 증가되어 있었고, TNF- α , TGF- β , PAI-1, plasminogen, 그리고 α 2-antiplasmin이 높았다(p < 0.05). 결핵성 흉막염과 악성 흉막염 모두 합하여 49명에서 흉막액의 TNF- α , TGF- β 및 섬유소용해계의 상관관계를 보면

Table 2. Comparison of PB and PF parameters in each groups.

	Transudate			PL _{TB}			PL _{MAL}		
	n	PB	PF	n	PB	PF	n	PB	PF
TNF- α (pg/ml)	5	3.8 \pm 4.6	1.5 \pm 0.2	13	2.4 \pm 1.2	16.0 \pm 24.8*	8	1.9 \pm 0.6	2.0 \pm 0.6
tPA (ng/ml)	5	26.6 \pm 35.5	10.2 \pm 0.5	11	9.8 \pm 3.1	18.9 \pm 10.5*	5	22.8 \pm 30.1	102.0 \pm 128.1
PAI-1 (ng/ml)	5	25.0 \pm 13.9	35.0 \pm 28.3	11	16.1 \pm 9.7	1286 \pm 1322*	5	24.4 \pm 28.5	304.0 \pm 488.1
Plasminogen (%)	5	50.6 \pm 14.8	14.8 \pm 2.8*	11	93.8 \pm 12.5	44.2 \pm 12.4*	5	96.2 \pm 11.3	27.4 \pm 18.1*
α 2-antiplasmin (%)	5	50.6 \pm 20.0	7.6 \pm 5.1*	11	92.2 \pm 14.4	35.4 \pm 30.2*	5	100.0 \pm 8.2	5.6 \pm 7.7*
D-dimer (ug/ml)	5	1.9 \pm 1.4	46.7 \pm 21.6*	11	3.0 \pm 1.4	321.0 \pm 243.2*	5	1.8 \pm 2.1	387 \pm 328*

PB : Peripheral blood, PF: Pleural fluid.

* p < 0.05 compared between PB and PF parameters. Data are shown as mean \pm SD.

Table 3. Correlation coefficients between pleural fluid parameters in 49 patients

Pleural fluid parameters		Coefficient*	p Value
TNF- α	TGF- β	0.296	<0.05
TNF- α	PAI-1	0.335	<0.05
TGF- β	PAI-1	0.529	<0.01
TGF- β	Plasminogen	0.312	<0.05
tPA	Plasminogen	-0.443	<0.01
tPA	α 2-antiplasmin	-0.284	<0.05
PAI-1*	Plasminogen	0.287	<0.05
Plasminogen	α 2-antiplasmin	0.585	<0.01
Plasminogen	D-dimer	0.447	<0.01

*Pearson correlation coefficient.

Table 3과 같다. 결핵성 흉막염과 악성 흉막염의 흉막액에서 유의하게 차이를 보인 5가지 측정치를 대상으로 ROC curve를 그려서 양 질환을 구분할 수 있는 cut-off 값을 구하였으며, 이를 흉막액의 ADA 값과 비교하였다(Table 4).

2. 결핵성 흉막염 치료 후 흉막비후 발생의 예 측인자

결핵성 흉막염 35명 모두 6-9개월의 단기 1차약제 치료(isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol)를 하였고, 이 중에서 추적검사 탈락 4명, 임의

로 치료 중단 후 재발 1명을 제외한 30명이 치료를 종료하였다. 30명을 대상으로 치료종료 후 흉막비후 군과 정상군으로 구분하여 양 군간에 임상상 및 흉막액 검사소견을 비교하였다(Table 5). 증상시작부터 치료까지의 기간이 흉막비후군에서 정상군에 비하여 길었으나(61 \pm 71 vs. 17 \pm 16 days, p<0.05), 처음 진단시 흉막액의 양, 발열 유무 및 흉통의 동반 여부, 폐결핵의 동반여부 등은 양 군간에 차이가 없었고, 흉막액 생화학검사 및 세포수, TNF- α , TGF- β 그리고 섬유소용해계 측정치에도 차이가 없었다. 흉막비후의 기준을 10 mm로 하여도 양 군간에 통계적인 차이는 없었다.

Table 4. Cut-off values of six pleural fluid parameters to differentiate between tuberculous and malignant pleurisy

Pleural fluid parameters	Cut-off values	Sensitivity (%)	Specificity (%) ^P
ADA (U/L)	>48.3	97.1	100
TNF- α (pg/ml)	>3.06	78.8	100
TGF- β (pg/ml)	>9,691	91.2	78.6
PAI-1 (ng/ml)	>100	97.1	50
Plasminogen (%)	>39	65.7	64.3
α 2-antiplasmin (%)	>18	74.3	85.7

고 찰

본 연구결과 악성 흉막염과 비교하여 결핵성 흉막염환자의 흉막액에서 proinflammatory cytokine인 TNF- α 와 섬유화에 관여하는 TGF- β 가 증가되어 있고, PAI-1과 α 2-antiplasmin이 증가되어 있어서 섬유소용해계에 장애가 있음이 밝혀졌으나, 결핵성 흉막염 치료 후 흉막비후 발생의 예측인자는 발견할 수 없었다. 그렇지만 기존의 연구들에서 각각 개별적으로 연구되었던 TNF- α , TGF- β 섬유소용해계, 및 기본적인 흉막액 측정치들을 전부 검사하여 흉막비후의 기전에 대한 종합적인 평가를 할 수 있었다.

결핵성 흉막염과 악성 흉막염

결핵성 흉막염은 염증성 질환이므로 흉막액에 proinflammatory cytokine인 TNF- α 가 증가되어 있을 것으로 예측할 수 있다. 결핵성 흉막염 또는 부폐렴성 흉막염 같은 염증성 흉막염의 흉막액에 TNF- α 가 증가되어 있다는 보고가 여럿 있었으며^{13,14}, 이를 이용하여 결핵성 흉막염 진단에 도움이 될 수 있다고 하였다¹⁴. 부폐렴성 흉막염에서도 TNF- α 가 증가되지만, 임상상 및 흉막액의 호중구 우세 소견이 있으므로 감별이 가능하다. TNF- α 는 악성 흉막염에 비하여 결핵성 흉막액에서 더 증가되어 있음이 보고되었고⁹, 본 연구에서도 결핵성 흉막액에서 의미있게 높은 TNF- α 측정치를 보여주었다. 그러나 악성 흉막염에서도 흉막유착을 위하여 흉막강내에 quinacrine을 주입하여 염증을

유발하면 TNF- α 가 의미있게 증가됨이 보고되었다¹⁵. 따라서 흉막강내의 TNF- α 의 증가는 결핵성 흉막염의 특징적인 소견이라기 보다는 흉막강내의 염증을 시사하는 소견이라고 할 수 있겠다.

TGF- β 는 면역억제 cytokine으로써 조직재생의 강력한 조절기능을 하고, 섬유화에 관여하며, 신장, 간, 그리고 폐등의 여러 섬유화 질환들에서 중요한 역할을 함이 알려져 있으나 흉막액내의 TGF- β 에 대한 연구는 많지 않다. 결핵성 흉막염은 치료하여도 약 50%에서 흉막비후가 남는 소견으로 미루어 흉막액내에 TGF- β 가 증가되어 있을 것으로 추정할 수 있다. 악성 흉막염에서는 흉막을 침범한 암세포에 의하여 분비되어 중피세포에 구조적 및 기능적 장애를 초래하여 악성 흉막액의 형성에 관여할 것으로 생각되었다. Maeda등은 폐암에 의한 흉막액과 결핵성 흉막액에서 TGF- β 양의 차이가 없다고 보고하였으나¹⁷, 본 연구결과 결핵성 흉막액에서 악성 흉막액에 비하여 의미있게 증가되어 있었다(16,831 \pm 7,126 vs. 10,660 \pm 6,643 pg/ml, $p < 0.05$). 그러나 본 연구에서는 platelet factor-4를 같이 측정하지 못했으므로 혈소판 오염에 의하여 TGF- β 측정치에 영향을 받았을 가능성을 배제하기 어렵다. 같은 악성 흉막액이라도 폐암보다는 흉막비후를 나타내는 흉막 중피종에 의한 흉막액에서 TGF- β 가 의미 있게 증가되어 있었으나, 본 연구의 대상 중 흉막 중피종으로 확진된 환자는 없었다. 흉막 삼출액에서는 여출액에 비하여 섬유소용해가 감소되어 있다는 Idell등¹¹의 보고와 달리, 본 연구결과 삼출액의 D-dimer가 혈장 및 흉막 여출액에 비하여

Table 5. Clinical characteristics and pleural fluid parameters in tuberculous pleurisy with or without residual pleural thickening

	Residual pleural thickening		p Value
	Absent (%)	Present (%)	
Number (n)	12	18	
Age (years)	39 ± 19	40 ± 16	0.89
Sex (M : F)	7 : 5	16 : 2	0.08
Sx duration (days)*	17 ± 16	61 ± 71	0.02
Combined pulmonary TB	5 (42)	7 (39)	1.00
Fever	7 (58)	10 (56)	1.00
Chest pain	9 (75)	14 (78)	1.00
Initial loculation	4 (33)	12 (66)	0.14
Effusion amount (%)	43 ± 20	51 ± 21	0.32
pH	7.41 ± 0.18	7.38 ± 0.18	0.65
Protein (mg/dL)	5.0 ± 0.7	5.0 ± 0.7	0.93
Glucose (mg/dL)	95 ± 22	98 ± 70	0.88
LDH (IU/L)	1,037 ± 470	2,423 ± 5,296	0.38
ADA (U/L)	94 ± 23	97 ± 34	0.79
WBC (/ml)	2,728 ± 2,062	5,074 ± 6,897	0.26
Neutrophils (/ml)	242 ± 424	1,963 ± 6,965	0.40
Lymphocytes (/ml)	2,099 ± 1,510	2,649 ± 2,156	0.45
TNF- α (pg/ml)	7.2 ± 5.9	15.2 ± 23.3	0.26
TGF- β (pg/ml)	14,283 ± 6,864	18,722 ± 7,808	0.13
tPA (ng/ml)	29.0 ± 44.7	13.3 ± 8.0	0.15
PAI-1 (ng/ml)	1,204 ± 1,035	1,493 ± 1,464	0.56
Plasminogen (%)	46.0 ± 14.5	44.1 ± 11.9	0.69
α 2-antiplasmin (%)	32.4 ± 30.1	21.8 ± 6.2	0.16
D-dimer (ug/ml)	408 ± 259	485 ± 261	0.43

TB: Tuberculosis. Data are shown as mean ± SD. * p < 0.05.

증가되어 있었다. 또한 plasminogen, α 2-antiplasmin, 그리고 PAI-1 모두 삼출액에서 증가되어 있어서 삼출액에서는 섬유소용해와 섬유소용해를 억제하는 과정 모두가 활성화되어 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서 삼출액중에서 결핵성 흉막액과 악성 흉막액의 비교시에 plasminogen은 결핵성 흉막액에서 증가되어 있었지만 D-dimer는 차이가 없었고, PAI-1

과 α 2-antiplasmin도 결핵성 흉막액에서 증가되어 있어서, 전체적으로는 결핵성 흉막액에서 섬유소용해 억제능이 증가되어 있었지만 plasminogen활성화가 병행되어 있으므로 결과적으로는 상쇄된 섬유소용해가 일어났음을 알 수 있었다.

각 변수들간의 상관관계를 보면(Table 3) TNF- α 와 TGF- β 사이엔 약한 양의 상관관계를 보이고,

TGF- β 와 PAI-1사이의 증등도의 양의 상관관계를 보이고 있다. 흉막액의 섬유소용해능은 생체내에서 염증에 의하여 조절된다고 하였고¹², 흉막액의 PAI-1은 흉막액 호중구 또는 vWF (von Willebrand factor) 같은 염증성 물질과 관련있음이 보고되어 있다¹⁸. Border 등의 연구에서 실험적으로 사구체신염을 유발한 쥐에 TGF- β 항체를 주입하면 기질단백의 합성과 PAI-1의 침착을 의미있게 감소시켜서 mesangium 기질의 축적을 억제하는 효과를 보고하였고¹⁹, Tomooka 등²⁰은 실험적으로 유도한 사구체신염에서 TGF- β 1 mRNA 발현이 증가되어 TGF- β 1을 많이 분비함을 보여주면서 plasminogen activator의 감소와 PAI-1의 증가 때문에 matrix의 분해(degradation)에 관여할 것으로 생각되는 plasmin protease system이 억제되어 있다고 보고하였다. 중앙세포에서도 TGF- β 에 의하여 PAI-1 분비가 증가될 수 있음이 보고되었다. 따라서 상기 결과들을 연관시켜서 추론하여 보면, 흉막액에서 proinflammatory cytokine인 TNF- α 가 증가하여 조직이 손상되고, 손상된 조직의 재생과정에서 TGF- β 가 증가하며, 증가된 TNF- α 또는 TGF- β 는 PAI-1 및 α 2-antiplasmin을 증가시켜서 섬유소용해를 억제하고 섬유화를 진행시키는 방향으로 진행된다. 그러나 반대로 섬유소용해를 촉진시키는 반응이 일어나게 되므로 plasminogen과 tPA 활성도가 같이 증가하게 되어 D-dimer도 증가하게 된다. 그렇지만 결핵성 흉막염에서는 악성 흉막염에 비하여 흉막액 PAI-1이 의미있게 많이 증가되어 섬유소용해보다는 항섬유소용해능(anti-fibrinolytic activity)이 훨씬 더 증가되어 있을 것으로 추정할 수 있다. 반면에 악성 흉막염에서는 fibrin 침착이 거의 없고 D-dimer가 증가되어 있어서 섬유소용해계가 활성화 되어 있음을 보여준다²². 또한 많은 중앙세포에서 plasminogen activator가 분비되어 중앙 침윤이나 전이에 관여하는 것으로 알려져 있고, 대부분은 urokinase-type plasminogen activator이지만, 일부 연구에서는 tPA도 중앙세포 침윤에 관여하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 양 군간에 흉

막액 tPA의 차이가 없었는데, 다른 연구에서는 다양한 결과를 보여주고 있다^{13,18}.

임상적으로 림프구 우세성 삼출액에서 ADA는 결핵성 흉막염과 악성 흉막염의 감별에 도움이 될 수 있는 지표로 알려져 있다. 본 연구에서도 ADA cut-off 값을 48.3 U/L 이상으로 하였을 때 결핵성 흉막염 진단의 예민도 97.1%, 특이도 100%로 유용한 진단도구임을 보여준다. TNF- α 도 cut-off 값을 3.06 이상으로 하였을 때 예민도 78.8%, 특이도 100%로 보조적인 진단도구로 유용함을 보여준다. 결핵성 흉막염 1예에서는 ADA가 34 U/L로 감소되어 있었으나 TNF- α 가 4.97 U/L로 증가되어 있어서 서로 병합하면 진단율을 높일 수 있음을 보여주었다. 다른 연구에서도 악성 흉막염에 비하여 결핵성 흉막염에서 증가되어 있는 IFN- γ 와 TNF- α 를 병합하면 감별진단에 유용함을 보고하였다¹⁴. 그러나 섬유소용해계에 관여하는 다른 측정치들은 양 질환의 감별을 위한 임상적 유용성은 미약하였다(Table 4).

상기 결과를 종합하면 결핵성 흉막염에서는 악성 흉막염에 비하여 TNF- α , TGF- β 가 증가되어 있고, 섬유소용해계의 부조화로 항섬유소용해능 활성도가 증가되어 있으나, 결핵에 특징적이라기 보다는 염증의 정도를 반영한다고 생각할 수 있겠고, 흉막액내의 TNF- α , TGF- β 및 섬유소용해능 지표들은 ADA에 비하여 양 질환의 감별진단에 추가의 효용성은 없는 것으로 판단되었다.

결핵성 흉막염 치료 후 흉막비후 발생의 예측인자

최근의 연구결과 흉막비후가 발생한 환자의 흉막액에서 그렇지 않은 환자보다 TNF- α 및 PAI-1 농도가 더 높음이 보고되었으나^{8,13}, 본 연구에서는 치료종료 후 흉막비후 발생 여부를 예측할 수 있는 흉막액 검사치를 확인할 수 없었다. 임상적으로는 증상시작에서 치료까지의 기간이 긴 경우에 유의하게 흉막비후가 많이 발생하여 기존의 연구결과와 일치하였지만^{6,7}, 흉막액 검사소견에서는 다른 연구에서 보고된 glucose,

pH, lysozyme, TNF- α , IL-1, 그리고 PAI-1의 차이는 발견되지 않았다^{8,13}. 결핵성 흉막염 치료 후 흉막비후 발생의 예측인자를 찾는 것은 흉막비후가 발생할 환자에게서 흉막비후를 방지할 수 있는 치료를 시도해 볼 수 있다는 점에서 중요하다. 지금까지 결핵성 흉막염 환자를 대상으로 한 연구 결과를 보면 반복적 천자⁶, 스테로이드 사용, 흉관삽입, 흉관삽입 후 혈전용해제의 사용 모두 흉막비후를 줄이는데 실패했다²³. 그러나 이런 치료의 효과를 판정하기 위해서는 흉막비후가 발생할 위험이 높은 군을 대상으로 하여야 하는데 지금까지의 연구는 그렇지 못했다. 이²³등은 치료 초기에 이미 소방화 되어있는 환자를 대상으로 하여 urokinase를 주입하였으나, 본 연구 결과에서 처럼 치료초기의 소방화가 치료 종결 후의 흉막비후와 관련이 있다는 보고는 없다. 따라서 다시 흉막비후를 줄이려는 연구가 시도된다면 지금까지 보고되었던 가능한 흉막비후의 예측인자를 검사하여 흉막비후 가능성이 높은 군만을 선택하여 혈전용해제 치료를 시도해 볼 수 있겠다. 현재 세균성 농흉에서는 urokinase 치료로 소방화를 줄이는 효과가 인정되어 있고, urokinase를 주입하면 plasminogen activator activity와 D-dimer가 증가하고²⁴, 섬유소용해를 촉진시켜서 소방화를 제거하게 됨이 알려져 있다. 농흉과 결핵성 흉막염 환자의 흉막액 비교에서 PAI-1 antigen, PAI-2 antigen, PAI activity, vWF 등에 차이가 없었고¹⁸, 부폐렴성 흉막액과의 비교에서도 TNF- α 농도에 차이가 없었다¹⁴. 부폐렴성 흉막액에서 흉막유착의 합병증이 발생할 가능성이 높은 군을 합병증성 흉막염(complicated parapneumonic effusion)으로 기준을 정하여, 이 군에서는 흉관을 삽입하여 배액시키고 경우에 따라서는 혈전용해제를 사용하게 된다. 따라서 결핵성 흉막액과 악성 흉막액 사이에 흉막비후에 관여할 것으로 생각되는 proinflammatory cytokine 및 fibrinolytic parameter들의 차이가 없다면, 흉관배액 및 혈전용해제의 효과도 같을 것으로 기대할 수 있다. 다만 결핵성 흉막염에서는 아직 흉막비후의 예측인자가 명확하게 밝혀져 있지 않다는 문제점이 있다. 그러

나 본 연구 결과 부폐렴성 흉막염 환자의 수가 4명으로 적어서 자료가 제시되지는 않았지만, 결핵성 흉막액에 비하여 부폐렴성 흉막액에서 다른 측정치는 차이가 없었으나 tPA나 plasminogen이 유의하게 감소되어 있었고(7.5 \pm 9.7 vs. 20.0 \pm 27.3 pg/ml, 25.3 \pm 12.5 vs. 43.0 \pm 12.8%, 각각 p<0.05), 이러한 소견은 섬유소용해능이 더 떨어져 있을 가능성을 시사한다. 이상의 결과를 종합하면, 본 연구에서는 결핵성 흉막염의 흉막액 소견중에서 치료 후 흉막비후 발생의 예측인자를 발견하지는 못했지만, 많은 환자를 대상으로 한 연구를 통하여 흉막비후의 예측인자를 찾아내어야 하겠고, 흉막비후의 고위험군이 밝혀진다면 이들만을 선택하여 흉막비후를 줄이고자 하는 시도들이 다시 연구되어야 하겠다.

그러나 이 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 결핵성 흉막염 환자의 일부에서 항결핵 치료 3일 이내에 흉막천자한 검체들도 포함되어 있다(16명). 대부분의 환자들이 응급실에서 흉막천자를 시행하였고, 조직학적인 확진 전에 림프구 우세성 삼출액이면 미리 항결핵 치료를 시작하기 때문이었다. PAI-1의 측정을 위하여는 검체 채취 후 바로 원심분리하여 70°C에 보관하여야 하는데, 저녁 시간에는 검체 처리가 어려웠으므로, 검사를 위하여 다시 검체를 채취한 경우가 많았고, 일부에서는 치료가 시작된 환자가 포함되었다. 그러나 상기 검체를 제외하고 분석하여도 α 2-antiplasmin과 plasminogen을 제외하고는 악성 흉막염과 결핵성 흉막염간의 측정치 분석에 차이가 없었고, 흉막비후 발생 여부에도 영향을 미치지 않았다. 향후 더 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각된다. 둘째, 모든 환자가 확진된 결핵성 흉막염 환자가 아니었다. 일부는 임상상으로 결핵성 흉막염으로 진단었다. 그러나 30세 이하, 림프구 우세성 삼출액, 세포진 검사상 악성세포 음성, ADA 70 U/L 이상, 그리고 항결핵 치료후 호전된 경우만을 대상으로 하였으므로 진단이 잘 못 되었을 가능성은 거의 없다고 생각된다. 또한 결핵으로 확진된 예와 임상적 진단군 간에 흉막액 소견을 비교하여도 plasminogen (38.9 \pm

11.4 vs. 54.7 ± 9.2%, $p < 0.05$)과 $\alpha 2$ -antiplasmin (20.7 ± 6.1 vs. 40.0 ± 32.5%, $p < 0.05$) 외에는 차이가 없었다. 또한 임상적 결핵 환자의 기준 중에서 30 세이하라는 나이 제한 때문에 결핵성 흉막염 환자가 유의하게 나이가 적어서 나이로 인한 오차가 발생할 가능성이 있으나 아직까지 상기 흉막액 변수가 나이와 연관 있다는 보고는 없었다. 셋째, 혈장내의 PAI-1은 일중주기(diurnal variation)가 있음이 알려져 있으나, 흉막액내에서의 일중변화에 대하여는 알려져 있지 않다. 따라서 가능한 한 일정한 시간인 오전 11시 경에 검체를 채취하려고 노력하였으나 일부에서는 다른 시간에 검체가 채취되었다. 또한 흉막천자가 응고계 및 섬유소용해계에 영향을 미칠 수 있으므로 가능한 한 처음 천자한 검체를 모으려고 노력하였으나, 일부에서는 2번째 천자한 검체를 대상으로 검사가 시행되었다. 또한 PAI-1은 성별에 따른 차이가 있는 것으로 알려져 있으나 이에 대한 고려는 시행되지 못했다. 넷째, tPA는 활성도를 측정하지 못하고 antigen (Ag)의 농도를 측정하였다. 혈중에서 tPA는 PAI-1의 농도에 비하여 훨씬 낮으므로, 분비되면서 대부분은 PAI-1과 결합하게 된다. tPA Ag을 측정하면 tPA-PAI-1이 결합된 것도 같이 측정되므로 tPA 활성도를 반영한다고 볼 수 없다. 그렇지만 본 연구에서 양 군간에 tPA Ag의 농도는 차이가 없었고, 이에 비하여 PAI-1의 농도는 결핵성 흉막염에서 의미있게 높아 있었으므로 anti-fibrinolytic activity가 항진되어 있다고 판단하는데 별 무리는 없을 것으로 생각된다. 마지막으로, 결핵성 흉막염 치료 종료 후 단순 흉부사진을 주기적으로 촬영하여 보면 치료 이후에도 지속적으로 흉막비후가 호전되는 경우를 관찰하였다. 따라서 이런 환자들을 고려한다면 치료종료 직후 흉막비후 발생 여부를 평가하기 보다는, 일정 시간이 경과한 후의 흉부사진을 보고 흉막비후 발생 여부를 결정하여야 할 것으로 판단되었으나, 대부분의 환자에서 치료종료 후 더 주기적으로 추적검사하지 못했으므로, 단순히 치료종료시의 흉부사진으로 흉막비후 발생 여부를 평가하였다.

이상의 결과를 종합하여 보면 흉막비후는 염증에 의하여 TNF- α , TGF- β 같은 cytokine이 증가하고, 이에 의하여 PAI-1의 증가와 같이 섬유소용해계의 장애가 발생하여 유발된다고 추정할 수 있다. 비록 결핵성 흉막염 치료 후 발생한 흉막비후의 예측인자를 밝혀내지는 못했지만, 치료 후 흉막비후가 많이 발생하는 결핵성 흉막염에서 악성 흉막염과 차이를 보여 상기 인자들이 흉막비후의 발생에 관여할 가능성을 제시하여 주었다. 추후 많은 환자를 대상으로 한 임상적 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

서 론 :

결핵성 흉막염은 치료후에도 약 50% 정도에서 흉막비후가 발생한다. 일부 연구에서 흉막액내 TNF- α 의 증가 및 섬유소용해의 장애등이 흉막비후의 원인으로 제시되었지만, 아직 흉막비후의 발생기전 또는 예측인자에 대하여는 잘 알려져 있지 않다. TGF- β 는 섬유화를 촉진시키며 결핵성 흉막액에서 증가되어 있음이 보고되었다. 한편 결핵성 흉막염 및 악성 흉막염은 림프구 우세성 삼출액 소견을 나타내는 질환으로 감별진단이 중요하다. 본 연구자는 결핵성 흉막염과 악성 흉막염 환자를 대상으로 TNF- α , TGF- β 그리고 섬유소용해계 인자들을 측정하여 양 군간에 비교하였고, 결핵성 흉막염에서 치료 후 흉막비후 발생의 예측인자를 찾고자 하였다.

방 법 :

1997년 2월부터 1999년 8월까지 서울중앙병원에서 결핵성 흉막염과 악성 흉막염으로 진단 받고 흉막액 검체가 보관되었던 각각 35명과 14명을 대상으로 하였다. 결핵성 흉막염은 모두 4제병용 1차 항결핵 치료를 시행하였다. 각 군에서 임상상을 비교하였고, 흉막액에서 일반 흉막액 검사를 시행하고, TNF- α , TGF- β 1, tPA, PAI-1, plasminogen, $\alpha 2$ -antiplasmin, 그리고 D-dimer를 측정하였다. 결핵성 흉막염 환자 중에서 치료를 종료한 30명을 대상으로 흉막

비후가 2 mm 미만인 군과 2 mm 이상인 군으로 나누어 양 군간에 흉막액 검사소견 및 임상상을 비교하였다.

결 과 :

결핵성 흉막염 환자에서 TNF- α , tPA, PAI-1, plasminogen, α 2-antiplasmin, 그리고 D-dimer 모두 말초혈액보다 흉막액에서 증가되어 있었고, 악성 흉막액 환자에서는 plasminogen, α 2-antiplasmin, 그리고 D-dimer가 말초혈액보다 흉막액에서 증가되어 있었다. TNF- α , TGF- β , PAI-1, plasminogen, 그리고 α 2-antiplasmin는 악성 흉막액 보다 결핵성 흉막액에서 유의하게 증가되어 있었다. 항결핵치료 종료 후 2 mm 이상의 흉막비후가 발생한 군과 발생하지 않은 군 사이에 TNF- α , TGF- β 그리고 섬유소용해제의 측정치들간의 차이는 발견할 수 없었다.

결 론 :

결핵성 흉막염 환자의 흉막액 TNF- α , TGF- β 및 섬유소용해제가 흉막비후에 관여할 것으로 추측되었으나, 흉막비후 발생의 예측인자는 찾지 못하였다. 또한 양 질환의 감별에도 기존의 검사들에 비하여 추가적 유용성은 없었다.

참 고 문 헌

1. Chan CH, Arnold M, Chan CY, Mak TW, Hoheisel GB. Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. *Respiration* 1991; 58:171-5
2. Mathur KS, Prasad R, Mathur JS. Intrapleural hydrocortisone in tuberculous pleural effusion. *Tubercle* 1960;41:358-62
3. Menon NK. Steroid therapy in tuberculous pleural effusion. *Tubercle* 1964;45:717-20.
4. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995;50:1305-7.
5. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1988; 94:1256-9.
6. Barbas CS, Cukier A, de Varvalho CR, Barbas Filho JV, Light RW. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest* 1991;100:1264-7.
7. 이재호, 정희순, 이정상, 조상록, 윤혜경, 송치성. 결핵성 늑막염에서 삼출액의 흡수에 영향을 미치는 임상적 지표. *결핵 및 호흡기질환* 1995;42: 660-8.
8. de Pablo A, Villena V, Echave-Sustaeta J, Encuentra AL. Are pleural fluid parameters related to the development of residual pleural thickening in tuberculosis? *Chest* 1997;112:1293-7.
9. Gursel G, Gokcora N, Elbeg S, Samurkasoglu B, Ekim N. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in pleural fluids. *Tuber Lung Dis* 1995; 76:370-1.
10. Maeda J, Ueki N, Ohkawa T, Iwahashi N, Nakano T, Hada T, *et al.* Local production and localization of transforming growth factor-beta in tuberculous pleurisy. *Clin Exp Immunol* 1993; 92:32-8.
11. Idell S, Girard W, Koenig KB, McLarty J, Fair DS. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:187-94.
12. Juhan-Vague I, Alessi MC, Joly P, Thirion X, Vague P, Declercq PJ, *et al.* Plasma plasminogen activator inhibitor-1 in angina pectoris. Influence of plasma insulin and acute-phase response. *Arteriosclerosis* 1989;9:362-7.

13. Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest* 1999;116:1292-6.
14. Ogawa K, Koga H, Hirakata Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion. *Tuberc Lung Dis* 1997;78:29-34.
15. Agrenius V, Gustafsson LE, Widstrom O. Tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion. *Respir Med* 1994;88:743-8.
16. Ikubo A, Morisaki T, Katano M, Kitsuki H, Anan K, Uchiyama A, *et al.* A possible role of TGF-beta in the formation of malignant effusions. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:27-32.
17. Maeda J, Ueki N, Ohkawa T, Iwahashi N, Nakano T, Hada T, *et al.* Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1)- and beta 2-like activities in malignant pleural effusions caused by malignant mesothelioma or primary lung cancer. *Clin Exp Immunol* 1994;98:319-22.
18. Philip-Joet F, Alessi MC, Philip-Joet C, Aillaud M, Barriere JR, Arnaud A, *et al.* Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. *Eur Respir J* 1995;8:1352-6.
19. Border WA, Okuda S, Languino LR, Sporn MB, Ruoslahti E. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor beta 1. *Nature* 1990;346:371-4.
20. Tomooka S, Border WA, Marshall BC, Noble NA. Glomerular matrix accumulation is linked to inhibition of the plasmin protease system. *Kidney Int* 1992;42:1462-9.
21. Laiho M, Saksela O, Andreasen PA, Keski-Oja J. Enhanced production and extracellular deposition of the endothelial-type plasminogen activator inhibitor in cultured human lung fibroblasts by transforming growth factor-beta. *J Cell Biol* 1986;103:2403-10.
22. Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, Blomback M. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1381-5.
23. 이상화, 이소라, 이상엽, 박상면, 서정경, 조재연 등. 소방이 형성된 결핵성 흉막질환에서 배액 방법에 따른 치료효과. *결핵 및 호흡기질환* 1996;43:683-92.
24. 김용훈, 김종봉, 문종호, 송동화, 김현태, 양동호 등. 농흉환자에서의 늑막강내 유로키나제주입 전후의 섬유소 용해에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 1993;40:378-83.