

항산균 도말 검사, 세포진 검사가 음성이고, ADA와 CEA가 낮은 림프구성 흉막 삼출증의 임상 양상과 예후

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐 연구소

강영애, 윤영순, 이세원, 최창민, 김덕겸, 이희석, 고동석, 유철규, 김영환, 한성구, 심영수, 임재준

Clinical Characteristics and Prognosis of Lymphocyte Dominant Exudative Pleural Effusion with Low ADA, Low CEA, Negative Cytology and Negative AFB Smear

Young Ae Kang, M.D., Young Soon Yoon, M.D., Sei Won Lee, M.D., Chang Min Choi, M.D., Deog Kyeom Kim, M.D., Hee Seok Lee, M.D., Dong Seok Ko, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D., Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D., Young Soo Shim, M.D., Jae Joon Yim, M.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine

Background : A pleural effusion is a common medical problem. Despite several diagnostic tests, 15-20% of pleural effusions go undiagnosed. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics and prognosis of a lymphocyte dominant exudative pleural effusion with a low adenosine deaminase (ADA), low carcinoembryonic antigen (CEA), negative cytology and negative acid fast bacilli (AFB) smear.

Method : From Jan 2000 to Aug 2001, 43 patients with lymphocyte dominant exudative pleural effusions whose AFB smear and cytologic exam were negative, their pleural fluid ADA level was < 40 IU/L, and their CEA level was < 10 ng/mL were enrolled in this study. A retrospective analysis of the patients' medical records was carried out.

Result : Among 31 of the 43 cases (72%), probable underlying diseases causing the pleural effusion were identified: 21 cases of malignant diseases, 4 cases of liver cirrhosis, 2 cases of pulmonary tuberculosis, 1 case of end stage renal disease, 1 case of a chylothorax, 1 case of a post-CABG (coronary artery bypass graft) state, 1 case of a pulmonary embolism. No clinically suspected etiology was identified in the remaining 12 cases (28%). Of these 12 pleural effusions, 7 cases spontaneously resolved, 2 effusions resolved with antibiotics, and the other 2 cases were persistent.

Conclusion : Lymphocyte dominant exudative pleural effusions with a low ADA, low CEA, negative cytological exam, and negative AFB smear, but without a definite cause might have a benign course and clinicians can observe them with attention. (*Tuberc Respir Dis 2005; 58:5-10*)

Key words : Pleural effusion, Etiology, Prognosis

서 론

임상에서 흔히 접하는 흉막액은 우선 여출액과 삼출액으로 구분하는데 여출액은 그 생성에 늑막의 정수압과 삼투압의 불균형을 조장하는 전신적인 요소가 영향을 미치는 경우가 많으나, 삼출액의 경우 흉막에

서 흉수의 생성과 흡수에 관여하는 국소적인 요인이 작용한다¹. 이들 여출액과 삼출액의 원인을 찾기 위해서 대개 기본적인 혈액 검사, 단순 흉부 방사선 촬영, 흉수 천자 등의 검사를 시행하지만, 이러한 진단적 검사에도 불구하고, 흉막 삼출증의 15-20%는 원인을 밝히지 못한다고 알려져 있다²⁻⁴. 특히 림프구성 흉막 삼출증의 경우 결핵성 흉막염과 악성 흉막염이 많은 부분을 차지하므로^{5,6} 두 가지를 진단하고 감별하는 것이 중요한데, 흉수의 항산균 도말 검사와 배양, 세포진 검사, ADA (adenosine deaminase), CEA (carcinoembryonic antigen) 등을 통해 진단적 단서를 찾지 못한 경우에는 보존적 치료를 할 것인지, 침습적 진단 검사를 시행할 것인지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다⁷⁻¹⁰.

Address for correspondence : **Jae Joon Yim, M.D.**
Division of Respiratory and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, and Lung Institute,
Seoul National University College of Medicine 28
Yongon Dong, Chongno Gu, Seoul, 110-744, South
Korea
Phone : 82-2-760-2059 Fax : 82-2-762-9662
E-mail : yimjj@snu.ac.kr
Received : Jul. 13. 2004
Accepted : Dec. 17. 2004

저자들은 본 연구를 통해 림프구성 삼출액의 양상을 보이면서 항산균 도말과 세포진 검사가 음성이며, 흉수의 ADA가 40 IU/L 이하이고, CEA가 10 ng/ml 이하인 환자들의 흉막 삼출증의 임상적 특징과 예후를 보았다.

연구 방법

2000년 1월 1일부터 2001년 8월 31일 사이에 서울대학교 병원을 방문한 흉막 삼출증 환자들 가운데 림프구성 삼출액의 양상을 보이며, 항산균 도말과 세포진 검사가 음성이며, 흉수의 ADA가 40 IU/L 이하이고, CEA가 10 ng/ml 이하인 환자들을 연구 대상으로 하였다. 이 환자들에게서 발생한 흉막 삼출증의 원인 질환과 예후를 의무 기록을 통해 후향적으로 분석하였다.

연구 결과

1. 연구에 포함된 환자들의 기본적인 임상적 특징

연구에 포함된 환자는 총 43명으로 남자가 30명(70%), 여자가 13명(30%)이었으며, 나이는 평균 56세였고, 37세에서 80세까지 다양하였다. 흉막액이 일측성인 경우가 32명(74%)으로 반수 이상이었고, 양측성인 경우는 11명(26%)이었다. 흉막 삼출액의 양은

일측 폐야의 1/4-1/2을 차지하는 경우가 29명(67%)로 가장 많았다. Protein은 평균치가 3.5±1.4 g/dL, LDH (lactate dehydrogenase)는 평균 333±191 IU/L이었다. 환자들의 평균 관찰 기간은 16개월이었다(Table 1).

2. 기저 질환에 따른 흉막 삼출증의 임상적 특징과 예후

43예의 림프구성 흉막 삼출증 환자들 중 임상적으로 그 원인을 추정할 수 있었던 경우가 31예(72%), 원인 질환을 추정할 수 없는 경우가 12예(28%)이었다. 임상적으로 추정되는 원인 질환으로는 악성 종양에 동반된 경우가 21예(49%)로 가장 많았으며, 간경변 4예(9%), 결핵 2예(5%), 말기신부전 1예(2%), 유미흉 1예(2%), 관상동맥우회술 후 발병한 경우 1예(2%), 폐색전증 1예(2%)였다(Table 2).

1) 악성 종양에 동반된 흉막 삼출증

악성 종양에 동반된 흉막 삼출증 21예의 경우, 폐암에 동반된 경우가 8예로, 단일 악성 종양으로는 가장 많았다. 그외 림프종 3예, 갑상선암 1예, 골육종 1예, 타액선암 1예, 악성 흑색종 1예, 난소암 1예, 신장암 1예, 자궁 내막암 1예, 골수 이형성 증후군 1예, 혈액육종 1예, POEMS 1예였다. 폐암에 동반된 8예의 흉막 삼출증의 경우, 7예가 일측성이었고, 원발 종양과 동측에 발생하였다. 상대정맥 증후군을 동반한 소세포성 폐암의 경우 양측성으로 발생하였다. 8예 중 3예에

Table 1. Clinical characteristics of the patients with a lymphocyte dominant exudative pleural effusion with a low ADA* and CEA† levels, a negative cytology and a negative AFB‡ smear

		N = 43
Age (years), median (range)		56 years (37-80)
Sex		
	Male	30 (70%)
	Female	13 (30%)
Location		
	Unilateral	32 (74%)
	Bilateral	11 (26%)
Amount		
	<1/4 of hemithorax	6 (14%)
	1/4 1/2 of hemithorax	29 (67%)
	>1/2 of hemithorax	4 (9%)
Protein (g/dL)		3.5 (± 1.4)
LDH§ (IU/L)		333 (± 191)
Duration of follow up (months), Median (range)		16 months (0-45)

*adenosine deaminase, † carcinoembryonic antigen, ‡ acid fast bacilli, §lactate dehydrogenase

Table 2. Clinically suspected underlying etiologies of the lymphocyte dominant exudative pleural effusions with low ADA* and CEA† levels, a negative cytology and a negative AFB‡ smear

Underlying etiology	N=43
No underlying disease (n)	12(28%)
Evident underlying disease (n)	31(72%)
	malignant neoplasm, 49% (n=21)
	Liver cirrhosis, 9% (n=4)
	TB, 5% (n=2)
	ESRD, 2% (n=1)
	Chylothorax, 2% (n=1)
	Post CABG§, 2% (n=1)
	Pulmonary embolism, 2% (n=1)

*adenosine deaminase, † carcinoembryonic antigen, ‡ acid fast bacilli, § coronary artery bypass graft

서 흉막 유착술을 시행하였고, 이 가운데 2예에서 흉막 삼출증의 악화가 더 이상 진행하지 않았다. 흉막 삼출증이 자연 관해된 경우는 없었다. 폐암 이외의 악성 종양에 동반된 13예의 흉막 삼출증의 경우 7예에서 방사선 검사상 의심되는 흉막 전이, 또는 폐 전이가 발견되었고, 양측성으로 발생한 경우가 5예였다. 이 중 3예에서 흉막 유착술을 시행하였고, 1예에서만 흉막 유착술 후 흉막 삼출액의 악화가 진행하지 않았다. 신장암과 자궁 내막암에 동반된 2예의 악성 흉막 삼출증의 경우에는 기저 악성 종양에 대한 항암 치료를 통해 흉막 삼출액이 관해 되었다. 신장암에 동반된 흉막 삼출액의 경우, 신장암에 대한 항암 치료 시작 3개월 후 흉막 삼출액이 관해 되었고 15개월 추적 관찰 하는 동안 재발하지 않았으며 자궁 내막암의 경우 항암 치료 후 9개월 후 흉막 삼출액이 관해 되었고 14개월 추적 관찰 기간 동안 관해가 유지 되었다. 악성 종양에 동반된 흉막 삼출증이 자연 관해 된 경우는 없었다.

2) 간경변 환자에서 발생한 흉막 삼출증

간경변이 있으면서 림프구성 흉막 삼출액 소견을 보이고, 항산균 도말 검사 음성, 세포진 검사 음성, ADA, CEA 가 모두 낮은 경우가 4예 있었다. 3예가 일측성으로 우측에 발생하였고, 복수를 동반하고 있었다. 1예에서는 복수를 동반하지 않았으며 양측성으로 발생하였다. 자발성 복막염을 동반한 경우는 없었으나, 발열이 생겨 항생제를 사용한 경우는 1예 있었다. 4예 모두에서 이노제를 사용하였고, 이노제에 좋은 반응을 보여 흉막 삼출액의 완화를 가져왔으며 42

개월, 33개월 동안 추적 관찰한 2예에서는 재발하지 않았다.

3) 폐결핵에 동반된 흉막 삼출증

흉수 천자 등의 진단적 검사를 시행할 당시에는 림프구성 흉막 삼출액이면서, ADA, CEA 가 낮고, 항산균 도말 검사, 세포진 검사 음성이어서 진단이 어려웠으나 이후 객담 결핵균 배양을 통해 결핵으로 진단된 경우가 2예 있었다. 1예의 경우는 결핵균이 배양되기 전에 방사선 검사 소견을 바탕으로 항결핵 치료를 시작하였다. 치료하는 동안 흉막 삼출액은 관해 되었고 45개월 추적 관찰 기간 동안 재발하지 않았다. 다른 1예의 경우, 기저 질환으로 간경변이 있었고, 흉막 삼출액에 대해 이노제를 사용하여 치료 도중 객담 결핵균 배양에서 양성 소견을 보였다. 이 증례의 경우 항결핵 치료는 시행하지 않았고, 이노제로 복수와 흉막액을 조절하였으며 33개월 추적 관찰 기간 동안 소량의 흉막 삼출액은 지속되었다.

4) 기저 질환을 확인하지 못한 흉막 삼출증

림프구성 흉막 삼출액으로 발현하여, 항산균 도말 검사, 세포진 검사가 모두 음성이고, ADA, CEA 가 모두 낮았던 43예 중 12예에서는 흉막 삼출증의 원인으로 임상적으로 추정되는 질환이 발견되지 않았다. 이 환자들의 임상적 특징은 표 3과 같다(Table 3). 12예 중 11예에서는 일측성 흉막액 이었으며, 1예에서 양측성 흉막액 소견을 보였다. 3예에서 흉막 생검을 시행하였다. 흉강경을 이용한 흉막 생검 2예, 경피적

Table 3. Clinical characteristics of the 12 patients of with a lymphocyte dominant exudative pleural effusion without an identifiable cause

		N=12	
Age (years), median (range)		48 years (41-67)	
Sex			
	Male	8	(66%)
	Female	4	(34%)
Location			
	Unilateral	11	(91%)
	Bilateral	1	(9%)
Amount			
	<1/4 of hemithorax	2	(17%)
	1/4 1/2 of hemithorax	8	(66%)
	>1/2 of hemithorax	2	(17%)
Protein (g/dL)		3.5 (± 1.0)	
LDH* (IU/L)		381 (± 281)	
Duration of follow up (months), Median (range)		24 months (2-44)	
Duration of resolution (months), Median (range)		4 months (1-15)	

* lactate dehydrogenase

침 생검을 통한 흉막 생검이 1예씩 각각 이루어졌다. 그러나 흉막 생검을 통해 특이적 진단을 얻은 경우는 없었으며, 각각의 결과는 ‘흉막 섬유화 pleural fibrosis’ ‘만성 염증과 재생조직 chronic inflammation and granulation tissue’ ‘섬유 근 조직 fibromuscular tissue’ 등이었다. 이들 12예의 흉막 삼출증 중 9예는 경과를 관찰하는 동안 관해 되었는데, 특별한 치료 없이 자연 관해 된 경우가 7예였고, 2예에서는 항생제 치료를 시행하였다. 다른 1예에서 항생제 치료 후 소량의 흉막액이 지속된 경우가 있었으며, 2예는 추적 관찰이 이루어지지 않았다. 흉막액의 관해가 이루어지기까지 평균 기간은 4개월(1-15개월)이었고, 추적 관찰 기간은 평균 24개월(2-44개월)이었다. 추적 관찰 하는 동안 재발한 경우는 없었다.

고 찰

흉막 삼출증의 흔한 원인 질환으로는 악성 흉막염, 부폐렴성 삼출액, 폐색전증, 결핵성 흉막염, 만성 췌장염 등이 알려져 있다⁸. 그 중에서도 림프구성 흉막 삼출액의 경우 악성 흉막염과 결핵성 흉막염, 폐색전증 등을 감별 진단하고 치료하는 것이 중요하다. 그러나 이러한 흉막액의 감별 진단이 진단적 흉수 천자만으로는 어려운 경우가 흔히 있다. 임상적으로 여출액과 삼출액의 구분을 위해 흔히 사용하는 Light 기준 자체

도 진단적 예민도와 특이도가 각각 98%, 83%로, 여출액을 삼출액으로 잘못 분류하는 경우가 존재해 삼출액인지 여출액인지 조차 정확히 파악하지 못하는 경우가 있으며⁸, 악성 흉막염이 의심되더라도 흉수의 세포진 검사를 통해 진단에 이를 수 있는 경우는 대개 40-50% 정도로 보고 되고 있다^{11,12}. 영국호흡기학회의 지침서는 일측성 흉막 삼출증을 흉수 천자를 통해 진단하지 못했을 경우 흉부 전산화 단층 촬영이 진단에 도움을 줄 수 있을 것이라고 권고하고 있으며, 반복적인 세포진 검사와 경피적 침 생검을 포함한 진단 검사를 통해서도 진단되지 않은 흉막 삼출증의 경우, 상당 부분이 악성 흉막염이 차지하므로, 흉강경 검사를 권고하고 있다⁴.

그러나 이러한 흉막 삼출증의 진단적 검사에도 불구하고 15-20% 정도는 흉막 삼출증의 원인을 밝히지 못한다고 알려져 있다. 이처럼 진단되지 않은 흉막 삼출증에 대해 Ferre 등⁷은 1984년부터 1994년 까지 10년 동안 40명의 전향적 추적 관찰을 통해, 흉막 삼출증의 양호한 예후를 보고하며 보존적 치료와 검사를 권고하였다. 특히 흉수의 ADA가 43 IU/L 이하인 경우, 단 한 예에서도 결핵의 발생이 보고되지 않았으며, 추적 관찰하는 동안 발견된 폐선암의 경우에도 흉막 삼출증이 발생한 지 각각 4년, 2년 후에 보고 된 것으로 흉막 삼출증과의 연관성이 명확치 않았다. 또한 Gunnels 등⁹도 27명의 환자를 대상으로 흉막 삼출증

에 대한 검사와 추적 관찰 연구에서, 흉막 생검, 개흉 생검 등의 검사는, 검사 전에 악성 흉막염, 결핵성 흉막염에 대한 임상적 추정 진단이 없을 경우 비특이적 결과를 보이므로 진단되지 않은 흉막 삼출증의 경우 임상적으로 악성 흉막염, 결핵성 흉막염 등이 의심되지 않을 경우에는 보존적 치료를 권고하였다.

Marel 등¹¹도 1986년부터 1990년 까지 4년 동안 171명의 환자를 대상으로 흉막액의 진단에 대해 시행한 전향적 연구에서 하나의 검사로 악성 흉막염의 진단율이 가장 높았던 것은 흉수의 세포진 검사로, 일회의 세포진 검사로 진단에 이른 경우가 60% 였고, 흉강경을 통한 흉막 생검이나 개흉 생검을 통해 진단적 도움을 얻은 경우는 5% 이하로, 흉막 삼출증의 진단적 검사에서 침습적 검사의 역할이 크지 않음을 보고하였다.

본 연구에 포함된 림프구성 흉막 삼출증 중 흉수의 세포진 검사, 항산균 도말 검사, ADA, CEA 검사를 통해 흉막 삼출증의 진단적 단서를 찾을 수 없었던 12예의 경우, 3예에서 흉막 생검을 하였으나 특이적 진단을 얻지 못하였으며, 평균 24개월간 추적 관찰하는 동안 결핵이 발생한 예는 한 예도 없었다. 특히 7예의 경우에는 특별한 치료 없이 자연 관해를 보이고, 이후 재발도 보이지 않았다. 2예에서는 항생제 치료와 함께 흉막 삼출액의 관해를 보였는데 이는 열, 기침, 가래 등의 증상이 동반되었던 경우로 바이러스성 폐렴, 마이코플라즈마 폐렴 등이 진단되지 않은 흉막 삼출증의 일부분을 차지할 것이라는 주장과 합치한다^{11,13}. 또한 이 환자들 중 일부의 원인 질환이 폐색전증일 가능성도 완전히 배제할 수 없는데, 폐색전증의 경우 여출액과 삼출액의 흉막액으로 모두 나타날 수 있고, 임상적 고려만으로는 배제하기가 어려운데다 원인을 밝히지 못했던 12예의 흉막 삼출증 환자에서 6예에서만 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였고, 임상적 의심 하에 폐관류 스캔을 시행한 예는 없었기 때문이다. 미국의 통계에서 보이는 폐색전증의 빈도보다 본 연구에서 폐색전증의 빈도가 낮게 나타나는 이유는 '임상적 추정'으로 의심되지 않을 경우에는 컴퓨터 촬영을 포함

한 그 이상의 진단적 검사를 시행하지 않은 것 때문일 가능성이 높다.

결론적으로 림프구성 흉막 삼출증을 보이면서, 흉수의 항산균 도말 검사, 세포진 검사가 음성이고, ADA 와 CEA 검사, 흉부 방사선 촬영 등의 검사와 환자의 병력을 통해 흉막 삼출증의 원인 질환을 진단하지 못했을 경우에는 추적 관찰하는 동안 양호한 예후를 보이므로 주기적인 추적 관찰을 통해 주의 깊게 임상 경과를 살펴보는 것도 한 방법이 될 수 있다.

요 약

연구 배경 :

흉수의 항산균 도말과 세포진 검사가 음성이며, 흉수의 ADA 가 40 IU/L 이하, CEA가 10 ng/ml 이하인 림프구성 흉막 삼출증의 임상적 특징과 예후를 살펴보고자 한다.

연구 방법 :

2000년 1월 1일부터 2001년 8월 31일 사이에 서울대학교 병원을 방문한 림프구성 흉막 삼출증 환자들 중 흉수의 항산균 도말과 세포진 검사가 음성이며, 흉수의 ADA가 40 IU/L 이하, CEA가 10 ng/ml 이하인 환자들의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다.

연구 결과 :

43명의 림프구성 흉막 삼출증 환자들 중 31예에서 임상적으로 추정되는 흉막 삼출증의 원인 질환이 발견되었는데, 악성 종양이 21예로 가장 많았고, 나머지 12예에서는 흉막 삼출증의 원인을 찾을 수 없었다. 12예 중 7예에서 흉막 삼출증이 자연 관해 되었으며 2예에서는 항생제 치료를 하면서 흉막 삼출증이 소실 되었고, 1예에서는 소량의 흉막 삼출액이 지속되었다.

결 론 :

흉수의 항산균 도말 검사, 세포진 검사가 음성이고 흉수의 ADA 와 CEA 가 낮은, 원인 질환이 뚜렷하지 않은 림프구성 흉막 삼출증은 양호한 예후를 보이므로 임상적 추정은 주기적인 추적 관찰을 통해 주의 깊게 임상 경과를 살펴볼 수 있다.

참 고 문 헌

1. Light RW. Chapter 262. Disorders of the pleura, mediastinum, and diaphragm. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p.1513-6.
2. Story DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion: a diagnostic dilemma. JAMA 1976;236:2183-6.
3. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chretien J. Pleural effusion: laboratory test in 300 cases. Thorax 1979;34:106-12.
4. Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. Thorax 2003;58:ii8-ii17.
5. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. Arch Intern Med 1973;132:854-60.
6. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. Ann Intern Med 1967;66:972-82.
7. Ferrer JS, Munoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion: a prospective, long term follow up study. Chest 1996;109:1508-13.
8. Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med 2002; 346:1971-7.
9. Gunnels JJ. Perplexing pleural effusion. Chest 1978; 74:390-3
10. Leslie WK, Kinasewitz GT. Clinical characteristics of the patients with nonspecific pleuritis. Chest 1988;94:603-8.
11. Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW. Diagnosis of pleural effusion: experience with clinical studies, 1986 to 1990. Chest 1995;107:1598-603.
12. Jarvi OH, Kunnas RJ, Laitio MT, Tyrkko JE. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. Acta Cytol 1972;16:152-8.
13. Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. Chest 2001;119:1547-62.