

삼출성흉수에서 Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1 Protein의 진단적 유용성

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
심윤수, 이진화, 천은미, 장중현

Diagnostic Utility of Pleural Fluid Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1 Protein in Patients with Exudative Pleural Effusion

Yun Su Sim, M.D., Jin Hwa Lee, M.D., Eun Mi Chun, M.D, Jung Hyun Chang, M.D.
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 protein (TREM-1) is a cell surface molecule expressed on neutrophils and monocytes, and it plays an important role in myeloid cell-activated inflammatory response. The aim of this study was to investigate the diagnostic efficiency of soluble (s) TREM-1 in the patients who had pleural effusion from various causes.

Methods: Forty-five patients with exudative pleural effusion were included in this study. The level of sTREM-1 was measured in both the serum and pleural fluids by immunoblot assay with using human-sTREM-1 antibody.

Results: The pleural fluid sTREM-1 was significantly different in the three groups of exudative pleural effusion ($p=0.011$). Particularly, the patients with parapneumonic effusion were found to have significantly higher pleural fluid levels of sTREM-1 than patients with tuberculous ($p<0.05$) and malignant effusion, respectively ($p<0.05$). However, the serum sTREM-1 did not show a significant difference in the three groups. In order to evaluate the diagnostic utility of pleural fluid sTREM-1, the receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed and the area under the curve (AUC) was 0.818 ($p=0.001$). Using a cutoff value of 103.5 pg/mL for the pleural fluid sTREM-1, the sensitivity and specificity were 73% and 81%, respectively, for differentiating parapneumonic effusion from tuberculous or malignant effusions.

Conclusion: Pleural fluid sTREM-1 can be an additional marker for making the differential diagnosis of pleural effusion. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 499-505)

Key words: Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 protein, Pleural effusion, Exudates.

서 론

흉수의 원인질환을 진단하기 위해서는 임상양상과 영상의학과 촬영 결과와 함께 흉수 분석 결과가 중요하다. 흉수천자로 얻은 흉수의 생화학적 분석 결과를 토대로 우선 여출성과 삼출성 흉수를 구분한다. 삼출성 흉수는 흉막의 염증이나 감염, 손상 또는 림프관의 폐색으로 발생하며, 폐렴, 악성신생물, 결핵, 폐경색

등이 주요 원인질환으로 감별진단이 용이하지 않은 경우가 종종 있다^{1,2}.

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1(TREM-1)은 최근 발견된 세포표면수용체의 일종으로, 주로 과립백혈구, 단핵구, 대식세포 표면에 존재하는 30 kDa의 당단백질로 이루어진 면역글로블린이며, 활성화된 대식세포에서 떨어져 나와 체액에서 수용성 상태로 발견된다³⁻⁵. TREM-1은 결합단백질인 DAP12의 도움으로 활성화되며 Toll-like receptor의 신호전달에 상승작용을 일으켜 interleukin-10, tumor necrosis factor- α 등 여러 염증전달물질을 증폭시키는 역할을 한다. TREM-1은 주로 세포의 세균이나 진균의 세포표면 구성성분에 의해 발현이 증가되지만, 결핵균은 TREM-1의 발현을 증가시키지 않는 것으로 알려져 있다³⁻⁶. 또한, 건선, 궤양성대장염,

Address for correspondence: **Jin Hwa Lee, M.D.**
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University, College of Medicine, 911-1 Mok-dong Yancheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Phone: 82-2-2650-6007, Fax: 82-2-2655-2076
E-mail: jinhwalee@ewha.ac.kr
Received: Mar. 26. 2007
Accepted: May. 28. 2007

혈관염 등의 비감염성 염증질환이나 결핵이나 이물질로 비롯된 육아종성 병변에 의한 TREM-1의 발현은 미미한 것으로 보고되고 있다^{3,47}.

최근에 기계환기 중인 환자의 기관지폐포세척액에서 측정된 soluble (s) TREM-1의 농도가 기계환기 관련폐렴의 강력한 독립적 예측인자가 되고⁸ 혈청 sTREM-1이 패혈증 환자의 임상 경과와 관련이 있다고 보고된 바 있다⁹.

저자들은 삼출성흉수를 가진 환자의 혈청과 흉수에서 sTREM-1을 측정하여, sTREM-1이 흉수의 원인 질환을 감별하는데 유용한 지표로 사용될 수 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2003년 3월부터 2006년 12월까지 이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 호흡기내과에 입원한 삼출성 흉수 환자 45명을 대상으로 하였다. 삼출성흉수는 Light의 진단기준에 맞추어 혈청에 대한 흉수의 단백질의 비가 0.5를 초과하거나 혈청에 대한 흉수의 lactic acid dehydrogenase(LD)의 비가 0.6을 초과하거나 흉수의 LD가 혈청 LD의 정상 상한가의 2/3을 초과하는 경우로 정의하였다¹. 악성흉수는 흉수의 세포학적 검사나 흉막 생검에서 악성세포가 증명된 경우로 정의하였고, 결핵성흉수는 흉수의 항산균 도말 또는 결핵균 배양이 양성이거나 흉막 생검 결과 치즈양괴사를 동반한 육아종이 발견되거나 림프구 우세 흉수이면서 흉수 adenosine deaminase(ADA)가 40 U/L 이상으로 상승하여 있으면서 항결핵제 투약 후 호전된 경우로 정의하였다. 부폐렴성흉수는 폐렴에 동반되거나 흉수 그람염색 도말에서 균을 확인하였거나 흉수 배양 결과 균이 동정된 경우이면서 항생제 투약 후 임상 경과가 호전된 경우로 정의하였다. 45명의 삼출성흉수 환자 중에 2명에서는 흉수의 원인이 정확히 밝혀지지 않았고, 2명은 악성 흉수가 의심되었지만 조직학적 진단이 되지 않아 제외하였다. 41명의 환자

중에 결핵성흉수 환자는 18명, 부폐렴성흉수 환자는 15명, 악성흉수 환자는 8명이었다.

2. 방 법

모든 환자에게 치료 전에 같은 날 혈액과 흉수를 채취하여, 각각 원심분리 후 상청액을 sTREM-1을 측정하기 전까지 -80°C에서 냉동 보관하였다. sTREM-1은 상품화된 human sTREM-1 ELISA kit (Quantine, R&D system, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 공급자의 권고에 따라 human TREM-1 항체를 사용하여 면역점적법(immunoblot assay)으로 측정하였다. sTREM-1의 측정은 각 검체의 질환을 모르는 상태에서 시행되었다.

모든 흉수에서 포도당, 단백질, LD, ADA, carcinoembryonic antigen(CEA)을 측정하였고, 적혈구와 백혈구 수 및 백혈구 중 림프구와 중성구 비율을 측정하였으며, 그람염색, 항산균염색, 및 배양, 그리고 세포학적 검사를 시행하였다. 임상양상, 방사선촬영 및 흉수 분석으로 진단이 어려운 일부 환자에서 흉막 생검을 시행하였다. 또한 모든 환자의 혈액에서 혈액학적 지표로 백혈구 수, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 혈청 C-reactive protein (CRP), LD, 단백질, 알부민, CEA를 측정하였다.

3. 통계분석

모든 자료는 평균과 표준편차 또는 빈도로 표시하였고, 통계분석은 SPSS 12.0(SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 세 질환군 사이에 평균을 비교하기 위하여 일원배치분산분석(one-way ANOVA)과 post-hoc test of Scheffe를 적용하였고, 범주형 변수를 비교하기 위하여 카이제곱검정을 이용하였다. 흉수 sTREM-1을 이용한 부폐렴성흉수의 진단율을 평가하기 위하여, receiver-operating characteristic(ROC) 곡선을 구한 후, 감수성과 특이성을 최대로 할 수 있는 cutoff 값을 정하였다. p<0.05인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 해석하였다.

결 과

흉수의 원인 질환에 따라 나누어 비교하였을 때, 평균 나이가 유의한 차이를 보였는데($p=0.002$), 악성흉수 환자가 결핵성흉수와($p<0.05$) 부폐렴성흉수 환자보다 유의하게 나이가 많았다($p<0.05$). 성별, 동반질환 및 흡연력에는 각 흉수 질환 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

혈액검사결과 CRP가 세 질환군 사이에 유의한 차이를 보였는데($p=0.016$), 부폐렴성흉수 환자에서 혈청 CRP가 결핵성흉수보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p<0.05$). 혈청 LD($p=0.002$)와 CEA도 세 질환군 사이에 유의한 차이가 있었는데($p=0.011$), 악성흉수 환자의 LD가 부폐렴성흉수 환자보다 유의하게 높았고($p<0.05$), 악성흉수 환자의 혈청 CEA가 결핵성흉수

와($p<0.05$) 부폐렴성흉수 환자보다 유의하게 높았다($p<0.05$)(Table 2).

흉수 분석 결과 적혈구 수와($p=0.003$) 백혈구 수가 세 질환군 사이에 유의한 차이를 보였는데($p=0.049$), 특히 악성흉수의 적혈구 수가 결핵성흉수와($p<0.05$) 부폐렴성흉수보다 유의하게 많았다($p<0.05$). 흉수의 백혈구 중 중성구와($p<0.001$) 림프구가 차지하는 비율이 세 질환군 사이에 유의한 차이를 보였는데($p<0.001$), 부폐렴성흉수의 중성구 비율이 결핵성흉수와($p<0.05$) 악성흉수보다 유의하게 높았고($p<0.05$), 림프구 비율은 결핵성흉수, 악성흉수, 부폐렴성흉수 순으로 유의하게 낮아졌다($p<0.05$). 흉수의 포도당도 세 군 사이에 유의한 차이가 있었으며($p=0.03$), 부폐렴성흉수의 포도당 농도가 악성흉수보다 유의하게 낮았다($p<0.05$). 흉수 단백질과($p=0.035$) LD도 세 군 사

Table 1. Clinical characteristics in patients with pleural effusion

	Tuberculous PE (n=18)	Parapneumonic PE (n=15)	Malignant PE (n=8)
Male	9 (13%)	13 (87%)	4 (50%)
Age*	42±19 [†]	49±14 [†]	68±10
Associated diseases			
Diabetes mellitus	2 (11%)	1 (7%)	2 (25%)
Hypertension	2 (11%)	2 (13%)	3 (37%)
Smoking			
Smoker	10 (56%)	10 (77%)	5 (73%)
Pack-years	32±29	28±15	43±25

Data are mean±SD or number (frequency).

PE: pleural effusion.

* $p<0.01$ by one-way ANOVA, [†] $p<0.05$ vs. malignant PE by multiple comparison using post-hoc test of Scheffe.

Table 2. Laboratory characteristics in patients with pleural effusion

	Tuberculous PE (n=18)	Parapneumonic PE (n=15)	Malignant PE (n=8)
WBC ($\times 1000/\text{mm}^3$)	6.7±2.2	10.7±5.7	9.7±8.0
CRP (mg/dL)*	9.1±8.9 [†]	20.2±15.7	6.5±7.5
ESR (mm/hr)	32±16	54±39	43±28
Protein (g/dL)	6.4±0.6	6.6±0.4	6.0±1.0
Albumin (g/dL)	3.4±0.4	3.1±0.5	3.4±0.5
LD (IU/L) [†]	467±100	378±148 [§]	710±291
CEA (ng/mL)*	2.5±1.5 [§]	2.2±1.1 [§]	28.5±35.3

Data are mean±SD.

PE: pleural effusion; WBC: white blood cell count; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate;

LD: lactic acid dehydrogenase; CEA, carcinoembryonic antigen.

* $p<0.05$, [†] $p<0.01$ by one-way ANOVA, [‡] $p<0.05$ vs. parapneumonic PE, [§] $p<0.05$ vs. malignant PE by multiple comparison using post-hoc test of Scheffe.

Table 3. Pleural fluid analysis in patients with pleural effusion

	Tuberculous PE (n=18)	Parapneumonic PE (n=15)	Malignant PE (n=8)
RBC (x1000/mm ³) [†]	3.1±3.5 [§]	3.4±8.1 [§]	83.8±12.8
WBC (x1000/mm ³) [†]	2.6±2.2	62.7±11.9	2.2±3.6
Neutrophil (%) [†]	8.9±9.1	77.7±27.1 [§]	12.3±16.7
Lymphocyte (%) [†]	81.6±14.1 [§]	12.8±22.9 [§]	52.5±28.8
Glucose (mg/dL) [†]	90±45	48±58 [§]	116±89
Protein (g/dL) [†]	4.6±0.5	4.1±0.8	4.3±0.7
Albumin (g/dL)	2.8±0.4	2.3±0.8	2.5±0.7
LD (IU/L) [†]	1290±776	13260±20816	1320±741
CEA (ng/mL) [†]	1.7±1.5 [§]	79±241 [§]	1986±3180
ADA (U/L)	94±21	96±105	25±12

Data are mean±SD.

PE: pleural effusion: RBC: red blood cell count: WBC: white blood cell count: LD: lactic acid dehydrogenase:

CEA: carcinoembryonic antigen ADA, adenosine deaminase.

*p<0.05, † p<0.01, ‡ p<0.001 by one-way ANOVA, §p<0.05 vs. malignant PE, ||p<0.05 vs. parapneumonic PE by multiple comparison using post-hoc test of Scheffe.

Table 4. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion

	Tuberculous PE (n=18)	Parapneumonic PE (n=15)	Malignant PE (n=8)
Serum sTREM-1 (pg/mL)	57±150	19±6	20±7
Pleural fluid sTREM-1 (pg/mL) [†]	117±138 [†]	329±325	72±72 [†]

Data are mean±SD.

PE: pleural effusion.

*p<0.05 by one-way ANOVA, † p<0.05 vs. parapneumonic PE by multiple comparison using post-hoc test of Scheffe.

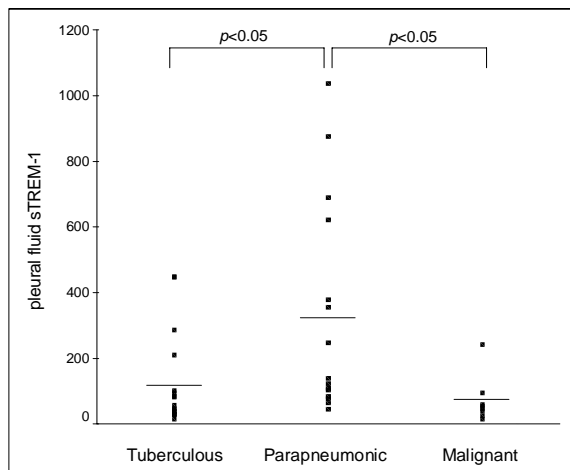


Figure 1. sTREM-1 in the pleural fluid of patients with tuberculous (n=18), parapneumonic (n=15), and malignant pleural effusions (n=8). Horizontal bars represent mean values.

이에 유의한 차이를 보였으며(p=0.025), 부폐렴성흉수의 LD가 결핵성흉수보다 유의하게 높았다(p<0.05). 흉수의 CEA도 세 군 사이에 유의한 차이를 보였는데 (p=0.012), 악성흉수의 CEA가 결핵성흉수와(p<0.05) 부폐렴성흉수와 비교하여 유의하게 높았다(p<0.05). 흉수 ADA는 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

혈청 sTREM-1은 세 질환군에서 유의한 차이가 없었으나, 흉수 sTREM-1은 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.011). 특히 부폐렴성흉수의 sTREM-1이 결핵성흉수와(p<0.05) 악성흉수보다 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 4, Figure 1).

부폐렴성흉수를 진단하는 데 있어서 흉수 sTREM-1의 유용성을 평가하는 ROC 곡선의 곡선면적(area under the curve, AUC)은 0.818이었다(p=0.001)

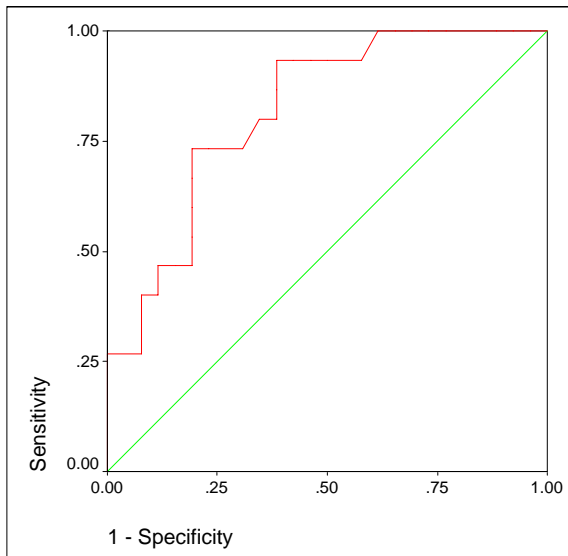


Figure 2. ROC curve for pleural fluid sTREM-1. The area under curve of pleural fluid sTREM-1 was 0.818($p=0.001$).

(Figure 2). 흉수 sTREM-1의 cutoff 값을 103.5 pg/mL로 하였을 때, 부폐렴성흉수의 진단에 대한 민감도가 73%, 특이도가 81%이었다.

고찰

흉수는 흔하게 부딪치는 임상양상이나 원인질환의 감별이 어려운 경우가 있다. 흉수의 생화학적, 세포학적 분석 결과가 감별진단에 도움을 주지만, 어느 한가지 자료만으로 확실한 진단을 내리기는 어렵다. 흉수의 감별진단에는 임상특징과 방사선촬영 결과 및 흉수 분석 결과에 대한 종합적인 판단이 필요하다. 간혹 진단을 내리지 못하는 경우, 침습적 검사로 흉막 생검을 추가로 시행할 수 있으나, 맹검적 흉막 생검은 추가적 진단율이 낮다고 알려져 있다¹⁰. 결국 정확한 진단을 위해서는 흉강경을 이용한 흉막 생검을 하여야 하나¹¹, 검사에 따른 합병증과 위험이 증가한다. 따라서, 비침습적인 진단방법으로서 흉수에 대한 새로운 생화학적 표지물질이 계속 개발되고 있다.

본 연구에서는 삼출성흉수를 일으키는 대표적인 질환인 결핵, 폐렴, 악성종양 환자를 대상으로 혈청과 흉수에서 sTREM-1을 측정된 결과, 부폐렴성흉수의

sTREM-1이 결핵성흉수나 악성흉수보다 유의하게 높았다. 이는 지금까지 흉수 sTREM-1을 측정하여 보고한 유일한 연구인 Liu 등¹²의 결과와 일치하는 것으로, Liu 등은 감염성흉수의 sTREM-1이 여출액이나 악성흉수보다 높고, 다시 감염성흉수를 부폐렴성흉수와 결핵성흉수로 나누어 비교하였을 때 부폐렴성흉수의 sTREM-1이 결핵성흉수보다 높다고 보고하였다. 흉수의 sTREM-1이 결핵성흉수에서 비교적 낮게 측정되는 이유는, 결핵성흉수가 흉막에 존재하는 결핵균 항원에 의한 지연성과민반응으로 생성되며 림프구가 주로 작용하는 염증 반응이기 때문으로 생각된다¹³⁻¹⁵. 결핵성흉수의 실제 결핵균 배양률은 30% 이하로 알려져 있다^{13,14}. TREM-1은 단핵구, 중성구, 대식세포 표면에 존재하며, 흔히 세포 외에 존재하는 세균이나 진균에 의해 발현되므로, 세포 내에 존재하는 결핵균에 의해 주로 림프구의 증식을 초래하는 결핵에서는 TREM-1의 발현이 작을 수 밖에 없고, 비감염성질환인 여출액과 악성흉수에서도 TREM-1의 증가가 미미할 것이다³⁻⁷.

흉수 sTREM-1이 세 가지 흉수질환 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 반면, 혈청 sTREM-1은 서로 유의한 차이가 없었다. Richeldi 등¹⁶이 결핵, 간질성폐렴, 지역사회획득폐렴 환자를 대상으로 한 연구에서도, 지역사회획득폐렴 환자의 기관지폐포세척술액에서 sTREM-1의 농도가 결핵이나 간질성폐렴 환자보다 높았지만, 혈청 sTREM-1은 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 세균 감염에 의한 TREM-1의 발현이 주로 감염부위에 상주하는 대식세포와 감염부위로 소집된 중성구에 의해 이루어지기 때문인 것으로 생각된다. 한편, 폐혈증 환자를 대상으로 한 다른 연구에서는, 비감염성쇼크 환자나 대조군에 비해 폐혈증 환자에서 측정된 혈청 sTREM-1이 유의하게 높은 수치를 보였다^{9,17-19}. 결국 감염이 국소적으로 조절되는 상태에서는 혈청 sTREM-1이 증가하지 않지만, 전신적인 염증반응을 일으키게 되는 폐혈증에서는 혈청 sTREM-1이 증가하는 것이다.

본 연구에서 평균 연령은 악성흉수 환자에서 가장 높았는데, 흉수 환자에서 연령이 높은 경우 악성질환의 가능성을 염두에 두어야 한다는 것은 잘 알려져 있

다. 또한, bloody 흉수인 경우 악성흉수일 가능성이 높다는 것도 잘 알려진 사실인데, 본 연구의 흉수 분석 결과에서도 악성흉수에서 적혈구 수가 가장 높았다. 부폐렴성흉수에서 백혈구 중 중성구 비율이 유의하게 높는데 반해, 림프구 비율은 결핵성흉수와 악성흉수에서 더 높았는데, 이는 결핵성흉수와 악성흉수에서 대체로 림프구가 50% 이상이라는 보고와 일치한다^{20,21}. 흉수의 림프구나 중성구의 비율은 감별진단의 폭을 줄이는 데 도움이 되지만, 원인질환으로서 결핵 또는 폐렴을 특이적으로 진단하는 기준은 되지 못한다. 그 외 흉수의 포도당, 단백질, LD, 그리고 CEA도 흉수의 원인 질환에 따라 차이를 보였는데, 흉수 포도당이 60 mg/dL 이하일 경우 합병증이 동반된 부폐렴성흉수일 가능성이 높다고 알려져 있다²². 흉수 LD는 흉수의 염증 정도에 비례하고¹¹, 흉수 CEA는 악성흉수의 진단에 대해 82%의 민감도와 94%의 특이도를 가진다고 보고된 바 있다²³. 흉수 ADA는 40 U/L 이상에서 결핵성흉수의 가능성이 높다고 잘 알려져 있지만²⁴, 본 연구에서는 일부 부폐렴성흉수에서도 높은 농도로 측정되어 두 가지 질환에서 평균값이 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, ROC 곡선을 통한 분석 결과 결핵성흉수의 진단에 민감도는 매우 높으나 특이도가 좀 낮았다.

본 연구는 대상 환자 수가 작고 원인질환이 세 가지로 국한되어 다양한 원인질환 별로 흉수의 sTREM-1을 분석하지 못하였다는 제한점이 있다. 그러나, 부폐렴성흉수를 진단하는데 흉수 sTREM-1의 민감도와 특이도가 비교적 높아 흉수의 원인질환을 감별하는 데 추가적인 자료를 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 특히 임상양상이 잘 구별되지 않으면서 흉수의 림프구와 호중구의 비율이 비슷하고 흉수의 ADA가 높은 경우, 추가로 흉수 sTREM-1을 측정해 본다면, 결핵성흉수와 부폐렴성흉수를 감별하는 데 도움이 될 것이다. 앞으로 더 많은, 다양한 흉수 환자를 대상으로 sTREM-1을 측정해 본다면, 흉수의 감별진단에 대한 sTREM-1의 유용성을 더 정확히 평가할 수 있겠다.

요 약

배 경: TREM-1은 중성구, 단핵구, 대식세포 표면에 존재하는 세포표면수용체로, 세균에 의해 그 발현이 증가하여 여러 염증전달물질을 증폭시키는 역할을 한다. 저자들은 삼출성흉수를 가진 환자의 혈청과 흉수에서 soluble (s) TREM-1을 측정하여 흉수의 원인 진단에 대한 유용성을 알아보려고 하였다.

방 법: 2003년 3월부터 2006년 12월까지 삼출성흉수로 입원한 환자 45명을 대상으로 하여, 혈청과 흉수에서 human sTREM-1 항체를 사용하여 면역점적법 (immunoblot assay)으로 sTREM-1을 측정하였다. 원인질환에 따라 결핵성, 부폐렴성, 악성흉수로 나누어 비교하였다.

결 과: 혈청 sTREM-1은 원인질환 별로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 흉수 sTREM-1은 원인질환 별로 유의한 차이를 보였으며(p=0.011), 특히 부폐렴성흉수의 sTREM-1이 결핵성흉수와(p<0.05) 악성흉수보다 유의하게 높았다(p<0.05). 부폐렴성흉수를 진단하는 데 흉수 sTREM-1의 유용성을 평가하고자 ROC 곡선을 그린 결과 곡선면적은 0.818이고(p=0.001), 흉수 sTREM-1의 cutoff 값을 103.5 pg/mL로 하였을 때 민감도가 73%, 특이도가 81%이었다.

결 론: 흉수의 sTREM-1은 삼출성흉수 중 부폐렴성흉수를 진단하는 유용한 지표로 판단된다.

감사의 글

이 연구는 2002학년도 이화여자대학교 교내연구비 지원에 의한 연구임.

참 고 문 헌

1. 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.

2. Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995;107:1598-603.
3. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000;164:4991-5.
4. 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.
5. Bouchon A, Hernandez-Munain C, Cella M, Colonna M. A DAP12-mediated pathway regulates expression of CC chemokine receptor 7 and maturation of human dendritic cells. *J Exp Med* 2001;194:1111-22.
6. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Bollaert PE, Lozniewski A, Mory F, et al. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med* 2004;200:1419-26.
7. 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.
8. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Béné 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.
9. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné 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.
10. Nance KV, Shermer RW, Askim FB. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol* 1991;4:320-4.
11. Light RW. *Pleural diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
12. Liu CL, Hsieh WY, Wu CL, Kuo HT, Lu YT. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: A marker of inflammatory disease. *Respir Med* 2007;101:903-9.
13. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973;63:88-92.
14. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158:2017-21.
15. Yamamoto S, Dunn CJ, Willoughby DA. Studies on delayed hypersensitivity pleural exudates in guinea pigs. II. The interrelationship of monocytic and lymphocytic cells with respect to migration activity. *Immunology* 1976;30:513-9.
16. 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.
17. Plachouras D, Routsis C, Giamarellos-Bourboulis EJ, Spyridaki E, Andrianakis I, Metzelopoulos S, et al. Monocytes as a site of production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in the septic host. *Scand J Infect Dis* 2006;38:909-15.
18. Gibot S, Renard PE, Bollaert PE, Kolopp-Sarda MN, Béné 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.
19. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Béné 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.
20. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973;132:854-60.
21. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1967;66:972-82.
22. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973;225:257-60.
23. 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.
24. Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Segura RM, Fernandez-De-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983;84:51-3.