□ 원 저 □

악성 흉수에서의 면역글로부린의 진단적 의의

서울대학교 의과대학 내과학교실

공 현 호 · 김 우 성 · 심 영 수

=Abstract=

Diagnostic Value of Immunoglobulin in Malignant Pleural Effusions

Hyun Ho Kong, M.D., Woo Sung Kim, M.D. and Young Soo Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine

In an attempt to differentiate malignant pleural effusion from non-malignant pleural effusion, immunoglobulin measurements were carried out in patients with pleural effusions.

Then mean pleural fluid/serum ratios of immunoglobulin subclass IgG, IgA, IgM were compared. The results were as followings:

1) The comparison of the amount of IgG, IgA, IgM between malignant and non-malignant pleural effusion showed no statistical difference.

2) There were no statistically significant differences in mean pleural fluid/serum ratios of IgG and IgA, but IgM ratio was increased significantly in non-malignant pleural effusions.

서 론

흉강삼출액(pleural effusion)은 임상에서 흔히 부딪히는 문제중의 하나로 쉽게 진단되는 경우도 있으나 원인을 찾지 못하는 경우도 20%정도에 이르는 것으로 보고되어 있다^{1,2)}.

특히 악성 원인의 흉강삼출액(malignant pleural effusion)은 전체 흉강삼출액의 40% 정도를 점하고 있으나 흉막천자(thoracentesis)로 흉수(pleural fluid)에서 암세포(malignant cell)가 증명되는율은 60%에 불과하며¹⁻³⁾, 흉수에서 적혈구수, 백혈구수 및 감별계수(differential count), 총단백량, 유산 탈수소효소(lactic dehydrogenase)등의 측정으로는 삼출액(exudate)과 누출액(transudate)을 구별하는데 도움이 될 뿐 악성 흉강삼출액으로 단정적인 진단(definitive diagnosis)을 할 수는 없다³⁻⁵⁾. 악성 흉수의 진단을

위해서 악성 종양의 혈청학적 표식자인 암성태아성 항원(carcinoembryonic antigen: CEA)과 β_2 -microglobulin 등이 유용한 것으로 거론되고 있으나 아직 진단에 결정적인 역할을 하고 있지는 않다^{4,6,7)}.

저자들은 흉강삼출액이 악성 흉수임을 감별할 수 있는 암표식자에 대한 연구의 일환으로서 악성 흉수내의 면역 글로브린 치를 측정하였다. 그 이유는 악성 흉수내의 암세포가 역분화를 하게됨으로써 면역 단백질의 일부를 생성할 수 있으며 또한 종양 항원(tumor antigen)에 대한 항체가 흉수내에 존재할 수 있기 때문에 면역 글로브린 IgG, IgA, IgM의 농도를 측정하였으며 혈청내 면역 글로브린치와 비교하여 보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

서울대학교병원 내과에 입원한 흉강삼출액 환자 24명을 대상으로 하였다.

대상 환자중 14명은 기관지내시경, 흉막생검등의 병리조직검사나 흉수의 세포학검사(cytologic examina-

본 연구는 1984년도 서울대학교병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

본 연구 내용의 일부는 1983년 결핵학회 추계학술대회에서 발표되었음.

Table 1. Causes of Pleural Effusion in 24 Patients

		No. of cases
Cancer	Lung	9
	Other	5
Non-Cancer	Tuberculosis	5
	Empyema	3
	Others	2

Table 2. Age & Sex Distribution in 24 Patients of Pleural Effusion

	Age(yrs.) Mean $\pm$ S.D.	Male: Female
Cancer	53.6 $\pm$ 15.6	8:6
Non-Cancer	32.8 $\pm$ 13.8	6:4

tion)에서 암세포가 확인된 암성 흉수군이었으며 대조군 10명은 흉강삼출액을 설명할 수 있는 원인 질환이 악성 종양이 아니며, 조직검사나 세포학검사에서 암세포가 발견되지 않은 양성 흉수 환자였다.

원발성 질환에 따른 원인별 분류는 표 1과 같으며 암성군중 9명은 폐암 환자로서 선암 5명, 편평세포암 2명, 소세포암 2명이었고, 비폐암 환자의 분포는 악성 림프종 2명, 전이성 선세포암 2명, 유방암 1명이었다.

비암성 대조군은 결핵성 늑막염 5명, 농흉 3명, 압축성 심낭염(constrictive pericarditis) 1명, 만성 신장염 1명이었다.

대상 환자의 연령 분포 및 남녀비는 Table 2와 같았으며 남녀비는 차이가 없었으나 암성군이 비암성 대조군에 비하여 평균 연령이 높았다.

2. 방 법

이학적 검사 및 흉부X선검사상 흉강삼출액이 진단된 환자에서 흉막천자를 실시하여 얻은 흉수에서 단백량 측정 및 세포감별(differential count)을 시행하였고 흉수내의 면역 글로브린 IgG, IgA, IgM을 Radial immunodiffusion technique에 의하여 정량하였으며 동시에 혈청내의 총단백량과 IgG, IgA, IgM의 농도를 측정하였다.

암성군과 대조군의 비교는 student's t-test를 이용하였다.

Fig. 1. Immunoglobulin concentrations in pleural effusion.

성 적

1. 흉강삼출액 및 혈청 면역 글로브린 측정치 (Fig. 1, 2, Table 3)

대상 환자의 흉수에서 측정된 면역 글로브린 IgG, IgA, IgM의 농도는 각각 460~1900, 62~380, 28~440 mg/dl의 분포를 보였으며, 평균 농도는 암성군(cancer group)에서는 1096 $\pm$ 490, 182 $\pm$ 85, 98 $\pm$ 102 mg/dl였고, 대조군(non-cancer group)에서는 각각 1097 $\pm$ 417, 191 $\pm$ 93, 97 $\pm$ 41 mg/dl로 양군 사이에 유의한 차이가 없었으며 ($p>0.05$) 이는 다른 저자들의 보고와 일치하였다^{8~10}).

혈청내의 면역 글로브린 농도 분포는 Fig. 2와 같았으며 IgG, IgA, IgM의 평균 농도는 암성군에서 1726 $\pm$ 548, 336 $\pm$ 118, 161 $\pm$ 71이었고 대조군에서는 1992 $\pm$ 739, 312 $\pm$ 176, 176 $\pm$ 87 mg/dl로 역시 양군 사이에 유의한 차이는 없었다($p>0.05$).

2. 흉강삼출액 대 혈청 면역 글로브린 농도비 (Fig. 3, Table 4)

암성군과 대조군간의 면역 글로브린 농도차의 비교

Table 3. Immunoglobulin Concentrations Classified according to Disease (Mean±S.D.)

	IgG		IgA		IgM(mg/dl)	
	PF*	S**	PF	S	PF	S
Cancer						
Lung(6)	1240±482	1770±479	206±89	341±124	120±122	163±85
Others(5)	838±432	1648±712	139±61	326±121	60±37	158±43
Total	1096±490	1726±548	182±85	336±118	98±102	161±71
Noncancer	1097±417	1992±739	191±93	312±176	97±41	176±87

*PF: pleural fluid

**S: serum

Table 4. Ratio of Pleural Fluid to Serum IgM

	IgG	IgA	IgM(mg/dl)
Cancer			
lung(9)*	0.684±0.123	0.602±0.112	0.494±0.163
Others(5)	0.515±0.126	0.426±0.090	0.378±0.187
Total(14)	0.624±0.148	0.539±0.135	0.449±0.181
Non-Cancer(10)	0.599±0.197	0.558±0.167	0.623±0.218

* (number of cases)

에 이어, 흉수와 혈청 면역 글로브린 농도 비를 비교해 보았다.

암성군에서 IgG, IgA, IgM의 비는 각각 0.624±0.148, 0.539±0.315, 0.449±0.181이었고 대조군에서의 IgG, IgA, IgM의 비는 0.599±0.197, 0.558±0.167, 0.623±0.218이었다.

두 군의 비교에서 IgG, IgA 농도비는 유의한 차이를 보이지 않았으나(p>0.05) IgM의 비는 유의하게 대조군에서 높은 수치를 보였다(p<0.05).

Desei 등의 보고에 의하면 면역 글로브린 농도비가 0.6이상이면 악성 흉수일 가능성이 높다고 보고하였다. 저자들도 IgG 농도비를 도식화하여 보았더니 암성군에서는 14명중 10명이 0.6이상이었으며 대조군은 10명중 4명이 0.6이하였다(감수성=71%, 특이성=40%)

결과적으로 0.6이라는 숫자는 암성군과 대조군을 구별할 수 있는 지표로서 부적당하였다.

3. 흉수 및 혈청 총단백량의 비교(Table 5)

흉수내의 총단백량은 암성군 및 대조군에서 각각 3.7±1.4, 3.4±1.0 gm/dl로 차이가 없었으며 (p>0.1)

Table 5. Concentrations of Total Protein in Pleural Fluid & Serum

	Total Protein(gm/dl)		Ratio(PF/S)
	PF	S	
Cancer(14)*	3.7±1.4	6.9±1.1	0.529±0.178
Non-cancer(10)	3.4±1.0	6.9±0.7	0.429±0.156

* (No of cases)

혈청내 단백질량의 비교 및 흉수 혈청 단백질비도 유의한 차이가 없었다.

4. 흉수내에 악성 세포가 존재한 군과 존재하지 않은 군에서의 면역 글로브린치의 비교(Table 6).

흉수내에 악성 세포가 존재 함은 흉막생검이나 세포학적사를 통하여 증명하였으며 상기 검사상 악성 세포가 발견되었던 군과 발견되지 않았던 군에서의 면역 글로브린 농도를 비교해 보았더니 유의한 차이는 없었다(p>0.1).

Table 6. Ratios of Pleural Fluid/Serum Immunoglobulin in Cancer Cell Positive & Negative Group

	Ratios		
	IgG	IgA	IgM
Cancer cell positive(4)	0.546 ± 0.103	0.529 ± 0.147	0.416 ± 0.336
Cancer cell negative(6)	0.651 ± 0.212	0.556 ± 0.176	0.415 ± 0.144

Fig. 2. Immunoglobulin concentrations in serum.

고 안

흉막강(pleural cavity)내에는 정상적으로 극소량의 흉수(pleural fluid)가 존재하여 벽측흉막(parietal pleura)과 장측흉막(visceral pleura)의 미끄러짐을 용이하게 해주는 점성의 얇은 막을 형성하고 있다^{11~13)}.

흉수의 생성은 다음과 같은 기전으로 설명하고 있다.

- 1) 흉막내 모세혈관의 수압(hydrostatic pressure)과 팽창압(oncotic pressure)과의 상관 관계

Fig. 3. Ratio of pleural fluid to serum IgG.

- 2) 흉막내 림파계에 의한 흉수의 재흡수(reabsorption) 능력

정상적으로는 전술한 2가지 기전이 평형을 이루게 되나 이러한 생성기전에 불균형을 초래하게 되는 병태생리가 존재할 때 흉강삼출액(pleural effusion)이라는 병적상태가 발생된다^{11, 13, 14)}.

흉수는 복수와 더불어 쉽게 얻을 수 있는 검사재료(specimen)로서 원발성 질환을 진단하는데 많은 도움을 준다. 흉수내의 단백질량, 유산탈수소 효소(LDH), 포도당(glucose), 적혈구수, 백혈구수 및 감별계수 등을 검사함으로써 삼출액(exudate)과 누출액(transudate)을 구별할 수는 있으나 원인 질환을 감별 진단

할 수 있는 것은 아니다^{1,3,14)}.

외국의 경우 흉수의 가장 흔한 원인은 악성 종양으로 되어 있으며, 폐암의 임상 경과중 50%에서 흉강삼출액 소견을 보이는 것으로 되어 있다^{1,2,15)}. 그러므로 악성 흉강삼출액의 감별 진단이 중요성을 띄우게 된다.

악성 흉강삼출액의 생성 기전은

1) 암세포의 흉막 직접 침습에 의하여
2) 폐암에 의한 폐쇄성 폐염에 의한 parapneumonic effusion 으로

3) 종격동의 침습에 의한 정맥 혹은 임파관(lymphatic vessel)의 폐쇄에 의하여 유발된다¹³⁾.

악성 흉강삼출액이 흉막의 직접 침습에 의한 경우는 흉막생검이나 흉수의 세포학적 검사에 의하여 암세포가 발견될 수 있으나 그외의 경우는 암세포를 발견할 수 없다. 그러므로 반복적인 흉막생검이나 세포학적 검사상 음성이라고 해서 흉강삼출액이 양성 질환에 의하여 유발되었다고 단정할 수 없으며 이런 경우, 진단에 문제가 야기된다.

또한 흉수내에 암세포가 존재한다 하더라도 흉수의 양이 적으면 진단율이 낮기 때문에 흉막천자만으로 확진을 할 수 없게된다^{13,16,17)}.

이와같은 이유로 흉수내에서의 생물학적인 암표식자 연구가 활발히 진행되고 있다^{6,7,18)}. 대표적인 것은 암성 태아성 항원(CEA)인데, CEA는 당단백(glycoprotein)으로서 태아 세포(fetal cell) 및 위장관계(gastrointestinal tract)의 상피 세포에서 분비되고 있으며 특히 대장암 수술 후 재발을 예측할 수 있는 가장 좋은 지표이다¹⁸⁾. 또한 CEA는 악성 흉강삼출액내에서도 증가할 수 있으며 20 ng/ml 이상이면 암성 흉수일 것으로 추측할 수 있다고 보고하고 있으나 임상에서의 응용을 위해서는 대규모적인 조사가 필요한 실정이다^{6,7)}.

그 외에도 β_2 -microglobulin, prealbumin, orosomucoid, α_2 -macroglobulin, ferritin, LDH-isoenzyme 등이 연구되었으나 결과는 만족스럽지 않았다^{4,6,10,21,22)}.

암표식자로서의 흉강삼출액내 면역 글로브린의 연구에 대한 보고는 많지 않으나 Gorny 등이 악성 흉강삼출액내에서 분리한 암세포에서 면역 단백을 생성하고 있음을 보고하였고²⁰⁾ Berry 등도 같은 결과를 보고함으로써 관심을 끌기 시작하였다.²³⁾

암세포는 역분화의 기능을 가진 다기능 세포이기 때문에 면역 단백을 생성할 수 있는 가능성이 충분히 있으며 또한 종양 항원에 특이적인 반응을 하는 항체도

흉수내에 존재할 수 있기 때문에 흉강삼출액내의 면역 글로브린이 암표식자로서의 가능성이 있을 것으로 사료된다.

Telvi 등이나 Asseo 등은 악성 흉수에서의 IgG, IgA, IgM의 농도가 양성 흉수와 차이가 없었다고 보고하고 있어 저자들의 결과와 일치하였다^{9,10,24)}. 이러한 결과로 볼때, 암세포의 역분화 결과로 면역 글로브린이 생성될 수 있다는 가정은 사실성이 감소하나 암세포에 의하여 생성된 암표식자가 면역 글로브린이라도 소량일 가능성이 있으며 또한 면역 글단브린이 아닌 알파(α) 혹은 베타(β) 글로브린일 가능성도 배제할 수는 없다.

비록 총량에서는 차이가 없었지만 일반적으로 악성 종양 환자에서는 혈청내 총단백질량이 감소하며 따라서 혈청내에서의 면역 글로브린치도 감소할 수도 있으므로 흉수 내 혈청의 면역 글로브린치를 비교하였다. Desei 등은 이 비율이 악성 흉수에서 증가한다고 보고하였으나 본 연구에서는 그러한 차이를 관찰할 수 없었으며 오히려 양성군에서 이 차이가 유의하게 높은 사실로 보아서는 결핵등과 같이 활동성 염증반응이 일어나는 경우 면역 글로브린 농도가 높아질 수 있음을 시사하고 있어 LDH의 농도를 측정함으로써 염증의 정도를 예측한다면 새로운 비교가 될 수 있을 것으로 사료된다.^{49,10)}.

Desei 등이 제시한 Immunoglobulin index를 구하기 위하여 혈청 및 흉수에서의 총단백량을 비교해 보았던 바 총단백량도 악성 및 양성흉수에서 차이가 없었다.

그러나 투과성이 높은 알부민을 측정하여 Immunoglobulin index를 구한다면 유의있는 차이를 발견할 수 있는 가능성도 있다⁴⁾.

$$\text{Immunoglobulin Index} = \frac{\text{Ig(PF)}/\text{Ig(S)}}{\text{Alb(PF)}/\text{Alb(S)}}$$

Ig(PF)*: Ig concentration in pleural fluid

Ig(S)**: Ig concentration in serum

Alb(PF): Albumin concentration in pleural fluid

Alb(S): Albumin concentration in serum

*PF: Pleural Fluid

**S: Serum

흉수내 종양 항원에 대해 특이적으로 반응하는 항체가 있는 경우 면역 글로브린의 농도는 상승할 수 있기 때문에^{25,26)} 양성군을, 흉수내 암성 세포가 존재한 군과 존재하지 않는 군으로 나누어 비교하여 보았으나 유의한 차이가 없었다($p>0.1$). 그러나 표본의 개수가 적고, 여러종류의 암이 포함되었기 때문에 단정적으로 항체가 존재하지 않는다고 결론지을 수는 없었으며 앞

으로 암의 종류 및 세포형태별 분류에 따른 흉수의 면역 글로브린치에 대한 연구가 필요할 것으로 사료되며 만일 차이가 있을 경우 새로운 암표식자의 발견 가능성은 높아지게 될것으로 생각된다.

결 론

악성종양에 의하여 2차적으로 유발된 악성 흉강삼출액(malignant pleural effusion)과 양성질환에 의한 흉강삼출액에서의 면역 글로브린 농도를 조사하였으며 각각의 질환에서 혈중 면역 글로브린과의 농도비를 계산함으로써 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 악성 및 양성 흉막삼출액에서의 IgG, IgA, IgM의 농도 차이는 없었다($p>0.1$).

2) 악성군과 대조군에서 흉수 내 혈청 면역 글로브린 농도비는 IgG, IgA에서는 유의한 차이가 없었으나 IgM의 농도비는 유의하게 악성군에서 낮았다($p<0.05$).

3) 악성군중 암세포가 증명된 경우와 증명되지 않은 군에서의 면역 글로브린치 및 농도비를 비교하였으나 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과에서 흉수내의 면역 글로브린 측정은 악성과 양성을 구별하는데 도움이 되지 않음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- Hirsch PR, et al: Pleural effusion: Laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 34:106-112, 1979.
- William ST, et al: The significance of fluid in the pleural space. *J Thoracic Surg* 14:248-252, 1945.
- Leuallen AS, Carr DT: Pleural effusion. *New Engl J Med* 252:79-83, 1955.
- Desei SD, et al: Ratios of pleural fluid to serum immunoglobulins in malignant pleural effusions. *Cancer* 52:2151-2155, 1983.
- Dines DE, et al: The value of cells in the pleural fluid in the differential diagnosis. *Mayo Clin Proc* 50:571-572, 1975.
- Booth SN, et al: Cancer-associated proteins in pleural fluids. *J Clin Path* 30:537-540, 1977.
- Vludutiu AO, et al: Diagnostic value of biochemical analysis of pleural effusions. *Am J Clin Path* 71:210-214, 1979.
- Kay AB, et al: Immunoglobulins and complement in pleural effusions associated with bronchogenic carcinoma. *J Clin Path* 29:887-889, 1976.
- Telvi L, et al: Study of immunoglobulins in pleura and pleural effusions, *Thorax* 34:289-392, 1979.
- Asseo PP, et al: Orosomucoid, Alpha₂-macroglobulin and immunoglobulins in serum and pleural effusions, *Am J Clin Path* 76:437-441, 1981.
- Black LF: The pleural space and pleural fluid, *Mayo Clin Proc* 47:493-506, 1972.
- Miserocchi G, Agostoni F: Contents of the pleural space *J Appl physiol* 30:208-213, 1971.
- Baum GL, Wolinsky E: Textbook of pulmonary diseases. 3rd Ed Little brown and company, 1983.
- Guenter CA, Welch MH: Pulmonary medicine. 2nd Ed. JB Lippincott company, 1982.
- Straus MJ: Lung cancer 2nd Ed. Grune and stratton, Inc. 1983.
- Petersdorf RG, et al: Harrison's principles of internal medicine 10th Ed. McGraw-Hill Book Company, 1983.
- Storey DD, et al: Pleural effusion. *JAMA* 236: 2183-86, 1976.
- Booth SN, et al: Serum CEA in clinical disorders. *Gut* 14:794-799, 1973.
- Egan ML, et al: CEA: Synthesis by a continuous line of adenocarcinoma cells, *J Natl Cancer Inst* 49:887-889, 1972.
- Gorny MK, et al: Radioimmunometric demonstration of immunoglobulin G on cancer cell derived from malignant pleural effusions. *Oncology* 39:6-12, 1982.
- Vergnon JM, et al: LDH Electrophoretic patterns in the diagnosis of pleuraeffusion. *Cancer* 54:507-511, 1984.
- Agostini A, Marasini B: Orosomacoid contents of pleural and peritoneal effusions of various etiologies, *Am J Clin Path* 67:140-148, 1977.
- Berry AV: Reactive mesothelial cells and

- morphologic evidence of possible immunoglobulin production. *Acta Cytologica* **22**:444-446, 1978.
- 24) Shallenberger DW: Quantitative determination of several pleural fluid proteins. *Am Rev Respir Dis* **106**:121-122, 1972.
- 25) Falcao RP, Bottura C: A comparative study of lymphocytes in effusions of patients with tuberculosis or malignant disease. *Clin Exp Immunol* **45**:201-204, 1981.
- 26) Potrykus AM, et al: T-cell and B-cell responses in patients with malignant pleural effusions. *Br J Cancer* **43**:471-477, 1981.
-