□ 원 저 □

노중 Neopterin 측정을 이용한 폐결핵의 활동성 판정

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 결핵 연구소

송재훈 · 한성구 · 심영수

김 건 열 · 한 용 철

= Abstract =

Neopterin as an Activity Index in Pulmonary Tuberculosis

Jae Hoon Song, M.D., Sung Koo Han, M.D., Young Soo Shim, M.D.

Keun Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

Department of Internal Medicine & Tuberculosis Research Institute

College of Medicine, Seoul National University

Assessment of disease activity is the first step in treating pulmonary tuberculosis. But it is often difficult in clinical practice unless AFB is demonstrated in smear or culture of specimen.

Until now, patient's symptoms, CBC with ESR, Chest X-ray, tuberculin skin test and response to therapeutic trial of antituberculosis drugs are the supportive indices of disease activity. Neopterin, a kind of pteridine derived from guanosine tri-phosphate, is released in vitro and in vivo by macrophage mediated activated T-lymphocytes. Since immunocompetent T-cells and macrophages play a central role in the host response to mycobacterial infection, urinary neopterin levels may be a valuable indicator of activity of tuberculosis.

To elucidate the usefulness of urinary neopterin as an activity index of pulmonary tuberculosis, urinary neopterin and creatinine ratio were measured in 20 normal healthy controls, 10 inactive pulmonary tuberculosis and 36 active pulmonary tuberculosis by high-performance liquid chromatography.

Urinary neopterin/creatinine ratio in normal healthy control and inactive pulmonary tuberculosis were 1.084 ± 0.375 (nmol/mg of creatinine) and 1.236 ± 0.494 (nmol/mg of creatinine) respectively. ($P > 0.3$) In 14 minimal active pulmonary tuberculosis, the ratio was 2.376 ± 0.996 (nmol/mg of creatinine). ($P < 0.001$ compared with control group) In 13 moderately advanced active pulmonary tuberculosis, the ratio was 5.049 ± 2.292 (nmol/mg of creatinine). ($P < 0.001$ compared with control group) In 9 far advanced active pulmonary tuberculosis, the ratio was 18.452 ± 12.382 (nmol/mg or creatinine). ($P < 0.001$ compared with control group) The difference of mean urinary neopterin levels between minimal, moderately advanced and far advanced active pulmonary tuberculosis was statistically significant. (F-value 19.2999, $P < 0.001$)

After initiation of antituberculosis chemotherapy, follow-up urinary neopterin levels in 8 patients showed decreasing tendency.

It is suggested that urinary neopterin level could be an useful index of disease activity in pulmonary tuberculosis.

본 논문의 요지는 제 38 차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표되었음.
본 연구는 1986 년도 서울대학교병원 특진연구비 보조로 이루어진 것임.

서 론

폐결핵은 한국에서의 유병률이 아직 2.1%에 이르는 중요한 만성 질병으로서¹⁾, 이 질환의 진단 및 치료에 있어서 흔히 당면하는 문제점 중의 하나는 활동성(activity)의 판정이다. 특히 한국과 같이 결핵의 유병률 및 이환률이 높고, 약제에 대한 초회내성율(初回耐性率)이 높아 재치료 및 장기간의 연장치료 예가 많은 경우, 활동성 판정은 더욱 중요한 의미를 지닌다. 즉, 활동성 여부에 따라 항결핵제의 투여 여부가 결정되고, 치료에 대한 반응 정도를 평가하게 되며, 치료 종결 및 연장 치료의 여부가 결정되므로, 활동성의 정확한 판정은 곧 정확한 치료의 근간(根幹)이자 첫번째 단계이다. 현재까지 폐결핵의 활동성 판정에 지표로 이용되고 있는 것으로는, 환자의 증상(발열, 객혈 및 객담, 체중 감소, 전신 쇠약감 등), 흉부 방사선의 이상 소견(특히 공동 형성), 백혈구 수 및 혈구침강속도의 변화, 튜베르쿨린 반응검사, 항결핵제의 시험적 투여에 대한 반응 정도 등이 있으나, 가장 확실한 객관적 지표는 객담 도말이나 배양에서의 결핵균 증명이다^{2,3)}. 그러나, 임상적으로 흉부 방사선이나 환자의 증상 등에 이상 소견이 있어 폐결핵이 의심되나 결핵균의 증명이 안 되고, 다른 지표로 활동성 판정이 모호하여, 항결핵제의 투여 여부의 결정이 곤란한 예를 흔히 볼 수 있다. 이러한 경우 활동성 판정에 사용할 객관적 지표의 필요성은 더욱 높아지게 된다. 그동안 연구되었던 새로운 활동성 지표로는 방사선 동위원소인 Gallium을 주사하여, 폐 내의 활동성 염증 유무를 판별하는 폐 갈륨(Gallium)스캔⁴⁾, 백혈구의 Acid phosphatase 염색 정도에 따른 활동성 판별법⁵⁾ 등이 있었으나 경제성 및 예민도 등의 문제점으로 실용화되지 못 하였다.

이에 1984년 Fuchs등⁶⁾은 활동성 폐결핵의 경우, Pteridine계 유도체인 Neopterin의 뇨중 배설이 증가하며, 치료시 병변의 호전에 따라 뇨중 Neopterin치가 감소함을 관찰하여, 뇨중 Neopterin의 측정이 결핵의 활동성 판정 및 면역 반응, 치료 경과 판정의 지표로 쓰일 수 있음을 시사하였다.

이러한 Pteridine계 산물에 대한 연구는 1930년대에 인체 소변 내에 위 물질이 존재한다는 사실이 밝혀진 이래, 측정 방법의 난점 및 임상적 의미의 불확실함 등으로 특별한 연구가 없었으나, 1977년 Halpern등⁷⁾이 pterin-

6-aldehyde가 악성 종양시 증가됨을 밝혀내고, 1979년 Wachter등⁸⁾이 Ehrlich ascites tumor를 갖는 쥐에서, 7,8-dihydro-6-hydronylumazine의 뇨중치가 증가된다고 보고한 후, 암 표식자의 일종으로서 임상적 주목을 받게 되었다. 이 중 Neopterin은 악성 종양 외에도 세포 매개성 면역(cell-mediated immunity)의 장애를 일으키는 여러 질환에서 뇨중치가 증가된다고 알려졌다⁹⁾, 1980년대에 들어서 HPLC(High Performance Liquid Chromatography)를 이용한 비교적 간편한 측정 방법이 개발된 후, 각종 질환의 새로운 면역학적 지표로 연구되고 있다.

이에 저자는 폐결핵의 활동성 판정 지표로서 뇨중 Neopterin 측정의 유용도를 연구하고자 HPLC를 이용하여, 정상 건강인과 비활동성 결핵 및 활동성 결핵 환자의 소변에서 Neopterin을 측정하였으며, 이를 치료 전과 치료 후, 흉부 방사선 상의 병변 정도별로 비교 관찰하였기에 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1986년 1월부터 1986년 7월까지 서울대학병원 내과에 입원 또는 외래 내원하였던 활동성 결핵 환자 36명을 대상 환자군으로 하였다. 36례 모두 객담 도말 검사상 항산성균 양성이었으며 흉부 방사선 소견의 이상이 있고, 다른 질환의 합병은 없었던 예들이었다. 36례를 흉부 방사선 상의 병변 정도별로 보면, 경증(輕症)결핵이 14례, 중등증(中等症)결핵이 13례, 중증(重症)결핵이 9례였다. 이번 연구에서는 과거에 결핵 치료력이 없는 초치료례만을 대상으로 하였고, 재치료 및 장기간 치료 중인 약제 복용 중인 환자 제외하였다.

대조군은 정상 건강인 20명과, 과거에 폐결핵을 앓거나, 치료한 병력이 있는 비활동성 결핵 10례로 하였다. 비활동성 결핵환자의 판단 기준은 흉부 방사선 소견상, 석회화된 병변만이 있고, 객담 도말 검사가 음성이었으며, 세포성 면역장애가 올 수 있는 다른 질환의 합병이 없는 예로 정하였다(Table 1).

대상환자군은 남자 22명, 여자 14명이었으며, 연령은 18세부터 74세까지였고(평균연령 35.91 ± 16.83 세), 대조군은 남자 20명, 여자 10명이었으며, 연령은 21세부터 63세까지였다(평균연령 36.93 ± 11.84 세)(Table 2)

대상환자군의 치료는 현재 사용되는 표준 치료제인 INH (isoniazid), Rifampin, Pyrazinamide, Streptomycin의 4제 병용으로 하였으며, 뇨중 Neopterin은 치료 전과 치료 후 1주, 2주, 3주, 4주, 8주에 측정하였다.

2. 연구 방법

1) 기기 및 기구

HPLC system은 Waters associates(Milford, MA, USA)社의 Model 6000A solvent delivery system과 Model U6K injector를 이용하였으며, JASCO社의 FP-550 Fluorescence Detector로 측정하였다. Column은 Waters associates의 Reverse phase μ -Bondapak C₁₈ column과 Sep-Pak C₁₈ column을 각각 HPLC column과 Pretreatment column으로 사용하였다.

2) 시약 및 표준액

① 저장 표준액 : D(+)-Neopterin[C₉ H₁₁ N₅O₄] (Fluka, Basle, Swiss)분말을 14.8 μ mol/L의 농도로 증류수에 용해시킨 후, 광선 차단하여 -20°C에 동결보

관한다.

② 사용 표준액 : 저장 표준액을 증류수에 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40, 1 : 80으로 희석하여 사용한다.

③ 이동상 : 1 mmol/L NH₄H₂PO₄/Methanol/Acetonitrile을 78/7/5의 용적비로 혼합한 후 0.22 μ m millipore filter에 여과시키고, ultrasonication하여 가스를 제거하여 사용한다.

3) 측정 방법

① 피검자의 아침 소변을 10cc 채취하여 EDTA 100 mg을 보존제로 첨가한 후, -20°C에 광선 차단시켜 동결 보관하였다가, 검사 당일 완전히 녹여서 검사한다.

② 소변 1cc를 Sep-Pak column에 주입시켜 통과시킨 후 증류수 9cc를 더 부어 용출시킨다.

③ ②에서 받은 용액 10cc를 잘 혼합한 후 10 μ L를 취해 HPLC에 주입시킨다.

④ 사용 표준액은 증류수로 10배 희석하여 10 μ L를 주입시킨다.

⑤ 유속 1.0 ml/min, column temperature 35°C, 여기파장 353 nm, 측정파장 438 nm에서 측정하여, 크로마토그램을 얻는다(Fig. 1).

⑥ 뇨중 Neopterin치의 정량 계산은 다음 공식에 의거하였다.

$$\text{농도 (nmol)} = \frac{\text{검체의 Peak 높이}}{\text{표준액의 Peak 높이}} \times \text{표준액의 농도}$$

⑦ 뇨중 creatinine은 Jaffe Method로 Impact 400E 자동분석기(Gilford)를 사용하여 측정하였다(단위 : mg).

⑧ 뇨중 Neopterin/ 뇨중 creatinine으로 각 환자의 최종 결과치를 얻었다(단위 : nmol/mg of creatinine).

4) 통계

통계적 유의성은 대조군과 활동성 폐결핵군간의 비교

Table 1. Characteristics of the Study Subjects

Study subjects	Number
Control group	
Normal healthy control	20
Inactive pulmonary tuberculosis	10
Patients group (Active pulmonary tuberculosis)	36
Minimal	14
Moderately advanced	13
Far advanced	9
Total	66

Table 2. Age & Sex Distribution of the Subjects

Sex Age	Male		Female		Total
	Control	Patients	Control	Patients	
10 - 20	-	1	-	1	2
21 - 30	10	10	3	5	28
31 - 40	4	4	2	1	11
41 - 50	2	3	3	4	12
51 -	4	4	2	3	13
Total	20	22	10	14	66

에 student t-test, 활동성 폐결핵의 병변 정도별 비교에 one-way analysis of variance를 이용하여 검정하였다.

연구결과

1. 활동성 유무에 따른 뇨중 Neopterin치의 비교 (Table 3)

정상 건강인의 뇨중 Neopterin치는 1.084 ± 0.375 (nmol/mg of creatinine)로, 비활동성 폐결핵 환자의

1.236 ± 0.494 (nmol/mg of creatinine)와 통계적으로 차이가 없었다 ($P > 0.3$).

반면, 경증 활동성 결핵의 경우, 뇨중 Neopterin치는 2.376 ± 0.996 (nmol/mg of creatinine)으로, 정상 대조군의 1.084 ± 0.375 , 비활동성 결핵의 1.236 ± 0.494 (nmol/mg of creatinine)에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P < 0.001$).

중등증 활동성 폐결핵은 뇨중 Neopterin치가 5.049 ± 2.292 (nmol/mg of creatinine)으로 대조군에 비해 뚜렷하게 높은 수치를 보였다 ($P < 0.001$).

중증 활동성 폐결핵은 뇨중 Neopterin의 평균치가

Fig. 1. Separation of urinary neopterin by HPCL.

Fig. 2. Urinary neopterin levels of control and disease group.

● cut-off level : mean + 2SD

Table 3. Initial Urinary Nepterin Levles of Control and Disease Group

Group	No.	Mean levels*	SD	P - value
Control				
Normal	20	1.084	0.375	
Inactive	10	1.236	0.494	> 0.3**
Patients				
Minimal	14	2.376	0.996	< 0.001***
M. A. +	13	5.049	2.292	< 0.001***
F. A. ++	9	18.452	12.382	< 0.001***

* nmol neopterin/mg of creatinine
** Compared with normal healthy control
*** Compared with control group

+ Moderately advanced
++ Far advanced

18.452±12.382(nmol/mg of creatinine)로, 대조군에 비해 현저하게 높은 수치를 보였다($P<0.001$).

대조군의 Mean+2 S.D인 1.834(nmol/mg of creatinine)를 정상 상한치(upper limit)로 하여 뇨중 Neopterin치의 예민도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 구해보면, 활동성 폐결핵 36례 중 31례가 1.834(nmol/mg of creatinine)이상으로 예민도가 86.1%이며, 대조군 30례 중, 3례만이 1.834(nmol/mg of creatinine)이상으로 특이도는 90%였다(Fig. 2).

2. 폐결핵의 병변 정도와 뇨중 Neopterin치의 비교 (Table 4)

활동성 폐결핵 36례를 병변 정도에 따라 분류하여, 뇨중 Neopterin치의 평균을 비교한 바 세 군간의 뇨중

Table 4. Association between Urinary Neopterin Levels and Extent of Disease

Extent	No.	Mean levels*	SD
Minimal	14	2.376	0.996
M. A.	13	5.049	2.292
F. A.	9	18.452	12.382
P - value ** < 0.001			

* nmol neopterin/mg creatinine

** by one-way analysis of variance

Fig. 3. Neopterin levels in response to treatment in patients.

- minimal tuberculosis
- mod. advanced tuberculosis
- Δ far advanced tuberculosis

Neopterin치는 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (F-value 19.2999, p-value 2.0×10^{-6} by one-way analysis of variance).

3. 항결핵제 투여 후의 뇨중 Neopterin치의 변화 (Fig. 3)

항결핵제 투여 후, 활동성 폐결핵 환자의 뇨중 Neopterin치는 전반적으로 감소하는 경향을 보였으며, 3회 이상 추적된 8례의 검사 중, 뇨중 Neopterin치가 계속 상승한 1례는 항결핵제의 투여에도 불구하고, 진단 시의 경증 결핵병변이 계속 확산되며 악화되고, 공동 형성을 하였던 예이었다. 이 환자의 뇨중 Neopterin치는 병변이 어느 정도 호전을 보이면서 감소하였다.

고 안

Neopterin은 Guanosine Triphosphate (GTP)에서 유도되는 pyrazino-pyrimidine 합성체인 pteridine의 일종이다¹⁰⁾. Pteridine계의 다른 산물로 인해 소변에서 측정 가능한 물질은 xanthopterin, biopterin, isoxanthopterin, pterin, sepiatrin 등이 있으며^{10,11)}, 이 중 biopterin은 adrenalin과 serotonin의 생합성에 필수적인 물질로서, tetrahydrobiopterin(BH₄)은 신경전달물질(Neurotransmitter)의 합성에 필요한 phenylalanine, tyrosine, tryptophan의 hydroxylation에 보조요소로 작용한다고 알려져 있다¹¹⁾. Neopterin은 biopterin의 전구물질로 구조는 Fig. 4와 같으며, 정확한 기능은 아직 밝혀져 있지 않으나, 광합성(photosynthesis) 및 세포의 전자 전달체계(electron transfer system)에 작용할 것으로 생각된다^{10,11)}.

Pteridine계 산물은 Halpern⁷⁾, Wachter & Hausen⁸⁾ 등에 의해, 악성 종양에서 뇨중 배설 증가가 있다고 알려졌으나, ion exchange를 이용한 측정 방법이 복잡하고, pteridine계 합성체가 극히 photolabile하며, 양이 매우 적어서 정량이 어려운 탓에 그동안 연구가 활발하지 못하였다. 이러한 문제점은 1980년 Stea, Halpern 등에 의해 HPLC를 이용한 pteridine의 정량법이 개발되고^{12,13)}, 1982년 Hausen, Fuchs 등에¹⁴⁾ 의해 HPLC를 이용한 neopterin 측정법이 확립됨에 따라 해결되었다. 상기한 바와 같이 neopterin과 그 외의 pteridine계 물질이 임상적으로 주목을 받은 것은 악성 종양에서의 새로

운 암 표식자로서였고, 따라서 neopterin의 뇨중 배설증가는 아마도 세포증식과 관련이 있으리라 생각되었다¹⁵⁾. 이는 Ehrlich ascites tumor가 있는 쥐에서 뇨중 Neopterin치가 증가하고, tumor growth에 따라 Neopterin치가 비례적으로 증가함을 관찰함으로써 뒷받침되었다⁸⁾. Stea등¹⁶⁾은 악성 종양에서의 neopterin 증가 기전을 암세포의 급속한 성장에 따라서, 세포의 효소계가 재구성되는 “생화학적 불균형(biochemical imbalance)”때문일 것이라고 추론하였다. 그러나, Bichler 등이¹⁷⁾ 양성 산부인과 종양에서도 뇨중 Neopterin치의 상승이 관찰된다는 보고를 한 이후, Neopterin의 증가가 반드시 세포 증식에 의해서만은 아닐 것이라는 반론을 제시 하였다. 이에 Huber등¹⁸⁾은 면역 반응과 연관되는 Neopterin 생성의 기전을 다음과 같이 설명하였다. 즉, 외부의 혹은 자신의 변형된 MHC(Major Histocompatibility Complex) determinants(예를 들면 바이러스 항원, 종양 세포, 박테리아)에 의해 자극, 활성화된 T-세포(activated T-cell)로부터, interferon- γ 가 분비되고, 이에 의해 대식세포(macrophage)나 단핵세포(Monocyte)가 자극되고, 자극된 대식세포나 단핵세포로부터, neopterin의 분비가 이루어진다는 것이다. 따라서 Neopterin치의 변화는 곧 T-세포 및 대식세포 등의 자극 정도를 반영해주며, T-세포 매개 면역 반응의 장애를 알 수 있는 하나의 간접적 지표가 될 수 있다. 임상적으로 악성 종양^{19,20)} 외에도, 바이러스 감염²⁰⁾(mumps, influenza, varicella 등), 말라리아²¹⁾, 류마티스관절염, 전신성 홍반성 낭창 등에서 뇨중 Neopterin치의 상승이 관찰되며, 최근에는 후천성 면역결핍증후군(AIDS)²²⁾이나 장기의 동종 이식 후 생기는 급성 거부반응의 조기지표로도 이용되고 있다²³⁻²⁵⁾. Margreiter²³⁾ Fuchs등²⁴⁾은 동종 이식 후, Neopterin측정이 이식 거부를 비관혈적으로 조기에 쉽게 진단할 수 있는 방법이라고 보고하였으며, 이는 국내에서도 조등²⁵⁾에 의하여 보고된 바 있다.

폐결핵에서도 Neopterin의 분비 및 뇨중 배설 증가가 있으리라는 사실은 인체의 결핵 감염에 대한 면역 반응 기전을 보면 쉽게 설명될 수 있다^{2,3,26-28)}.

결핵의 면역반응은 주로 T-세포 매개면역이며, B-세포의 역할은 크지 않은 것으로 알려져 있다. 초감염 결핵 병변에서 대식세포가 특이 항원을 T-세포에 전달하게 되면, 특이 수용체를 가지고 있는 T-helper 세포와 특

이 항원이 반응하여, interferon을 포함한 각종 Lymphokine을 분비하게 되고, 이 lymphokine에 의해 다시 대식세포가 자극되어, 병변내 균을 제거하게 되며, 이때 Neopterin을 분비하게 된다. 폐결핵에서의 뇨중 Neopterin의 변화에 대한 연구는 1984년 Fuchs, Hausen 등이 면역학적 지표로서의 Neopterin 가치에 대한 일련의 연구 중 시행하였으며 그후 국내외적으로 연관된 연구가 없는 실정이다.

본 연구에서는 우선 뇨중 Neopterin이 활동성의 지표로 이용될 수 있는가를 보았는데, 정상 및 비활동성 결핵 대조군에 비하여, 활동성 결핵의 뇨중 Neopterin치가 현저히 높아, 뇨중 Neopterin측정이 결핵의 활동성 유무를 알려주는 좋은 객관적 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다. 다만 Fuchs 등은⁸⁾ 정상인에서도 Neopterin치는 여자가 남자보다 다소 높고, 연령이 증가함에 따라 높아진다고 보고하였으나 본 연구는 정상대조군의 크기가 작아서, 이러한 차이를 발견할 수 없었다. 흉부 방사선 상의 병변 정도와 뇨중 Neopterin치 간의 상관관계는 경증과 중등증 사이, 그리고 중등증과 중증 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 이는 Fuchs 등의⁸⁾ 보고와도 일치한다. 이러한 관찰은 폐결핵의 병변이 심할수록, T-세포 및 대식세포의 자극 정도가 심해짐을 의미하며, 이러한 경우 대식세포 활성화의 주도체인 T-세포의 변화, 예컨대 아형(T-helper, T-suppressor)비율의 변화가 어떠한 지도 향후 결핵의 면역을 연구하는 하나의 과제이다.

치료 경과에 따른 뇨중 Neopterin치의 변화 추이는 추적 검사의 예후가 많지 않고, 추적 기간이 길지 못하여, 통계적 유의성은 검정할 수가 없었으나, 대개 치료 시작 후 8주까지의 추적 결과로는 전반적으로 감소하는 추세였으며, 추적중, 뇨중 Neopterin치가 갑자기 증가된 1례는 임상적으로도 병변이 오히려 악화되는 과정에 있었던 경우여서, 뇨중 Neopterin이 질병의 활동도를 반영하고 있음을 알 수 있었다. 향후 좀 더 많은 예에서 장기간 추적 검사를 하여 볼 필요가 있을 것이다. 또한 이번 연구에서 제외된 재치료나 연장 치료례, 약제 내성례 및 폐 이외 부위의 결핵 등에 대해서도 앞으로 뇨중 Neopterin의 측정이 가치가 있을 것으로 생각된다.

이상의 연구 성적을 토대로, 뇨중 Neopterin은 HPLC를 이용하여 환자의 소변만으로 쉽게 검사할 수 있는 장점을 가지고 있으며, 결핵의 활동성 여부, 병변의 정도,

치료에 대한 반응 정도 등과 상관 관계가 있어, 새로운 활동성 판정 지표로 사용할 수 있다고 생각된다. 그러나, 이러한 면역학적 지표는 활동성 판정에 있어, 현재 확립되어 있는 세균학적 증명에 대한 보조적인 것으로, 세균학적으로 활동성이 증명되는 예에서 보다는, 임상적으로 활동성 결핵이 의심되나 세균학적 증명이 안되는 경우나, 치료 종결후, 방사선 소견을 비롯한 임상적 재발이 의심되나 역시 세균학적인 증명이 안되는 예 등에서 적용되어 치료 여부 결정에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

폐결핵의 활동성을 나타내는 새로운 객관적 지표를 연구하는 노력의 일환으로, HPLC를 이용하여 뇨중 Neopterin을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 정상 건강인 20명과 비활동성 결핵 10례를 포함한 대조군의 뇨중 Neopterin치는 각각 1.084 ± 0.375 (nmol/mg of creatinine), 1.236 ± 0.494 (nmol/mg of creatinine)였다.

2) 활동성 결핵 환자의 뇨중 Neopterin치는 경증, 중등증, 중증 폐결핵에서 각각 2.376 ± 0.996 (nmol/mg of creatinine), 5.049 ± 2.292 (nmol/mg of creatinine), 18.452 ± 12.382 (nmol/mg of creatinine)으로 대조군에 비해 현저하게 높았다 ($P < 0.001$).

3) 활동성 폐결핵 환자의 뇨중 Neopterin치는 경증, 중등증, 중증 등 병변 정도에 따라 유의한 차이를 보였다 ($P < 0.001$).

4) 활동성 폐결핵 환자에게 항결핵제를 투여한 후, 뇨중 Neopterin치의 농도는 전반적으로 감소하는 경향을 보였다.

이상의 결과로, 뇨중 Neopterin의 측정은 폐결핵의 활동성을 반영하는 좋은 객관적 지표로 사용할 수 있다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) 대한결핵협회, 보건사회부: 제 5 차 결핵 실태조사, 1985
- 2) Schlossberg D: Tuberculosis, 1st ed, Praeger publisher, New York, 1983

- 3) 대한결핵협회: 결핵, 2판, 상문상사, 서울, 1984
- 4) 정기석, 박석건, 정준기, 심영수, 고창순, 한용철: 폐결핵에서 Galliumcitrate scanning의 임상적 의의(초록). 대한 핵의학회지 20:129, 1986
- 5) 공현호, 정희순, 정기석, 심영수, 김건열, 한용철: 산성 인산화 효소를 이용한 폐결핵의 활동성에 관한 연구(초록). 제61차 추계 학술대회 초록집 62, 1985
- 6) Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H: Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. Lung 162:337, 1984
- 7) Halpern R, Halpern BC, Stea B, Dunlap A, Conklin K, Clark B, Ashe H, Sperling L, Halpern JA, Hardy D, Smith RA: Pterin-6-aldehyde, a cancer cell catabolite: identification and application in diagnosis and treatment of human cancer. Proc Natl Acad Sci USA 74:587, 1977
- 8) Wachter H, Grassmayr K, Hausen A: Enhanced urinary excretion of 7, 8-dihydro-6-hydroxylumazine by mice bearing the Ehrlich ascites tumor, Cancer Lett 6:61, 1979
- 9) Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Reibnegger G, Swetly P, Troppmair J, Wachter H: Immune response-associated production of neopterin, J Exp Med 160:310, 1984
- 10) Rokos H, Rokos K, Frisius H, Kirstaedter HJ: Altered urinary excretion of pteridines in neoplastic disease. Determination of biopertin, neopterin, xanthopterin and pterin. Clin Chim Acta 105:275, 1980
- 11) Fukushima T, Shiota T: Pterins in human urine. J Biol Chem 247:4549, 1972
- 12) Stea B, Halpern RM, Smith RA: Separation of unconjugated pteridines by high pressure cation-exchange liquid chromatography. J Chromato 168: 385, 1979
- 13) Stea B, Halpern RM, Halpern BC, Smith RA: Quantitative determination of pterins in biological fluids by high-performance liquid chromatography. J Chromato 183:363, 1980
- 14) Hausen A, Fuchs D, Konig K, Wachter H: Determination of neopterin in human urine by reversed phase high-performance liquid chromatography. J Chromato 227:61, 1982
- 15) Stea B, Backlund PS, Berkey PB, Cho AK, Halpern RM, Smith RA: Folate and pterin metabolism by cancer cells in culture. Cancer Research 38:2378, 1978

- 16) Stea B, Halpern RM, Halpern BC, Smith RA: Urinary excretion levels of unconjugated pterins in cancer patients and normal individuals. *Clin Chim Acta* **113**:231, 1981
- 17) Bichler A, Fuchs D, Hausen A, Hetzel H, Reibnegger G, Wachter H: Measurement of urinary neopterin in normal pregnant and non-pregnant women and in women with benign and malignant genital tract neoplasm. *Arch Gyn* **233**:121, 1983
- 18) Huber C, Fuchs D, Hausen A, Margreiter R, Reibnegger G, Spielberger M, Wachter H: pteridines as a new marker to detect human T cells activated by allogeneic or modified self major histocompatibility complex (MHC) determinants. *J Immunol* **130**:1047, 1983
- 19) Hausen A, Fuchs D, Grunewald K, Huber H, Konig K, Wachter H: Urinary neopterin as marker for hematological neoplasias. *Clin Chim Acta* **117**:297, 1981
- 20) Wachter H, Hausen A, Grassmayr KG: Increased urinary neopterin in patients with malignant tumors and with virus disease. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* **360**:1957, 1979
- 21) Reibnegger G, Boonpucknavig V, Fuchs D, Hausen A, Schmutzhard E, Wachter H: Urinary neopterin is elevated in patients with malaria. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* **78**:545, 1984
- 22) Abital JP, Cost H, Milstien S, Kaufman S, Saimot G: Urinary neopterin and biopterin levels in patients with AIDS and AIDS related complex. *Lancet* **2**:51, 1985
- 23) Margreiter R, Fuchs D, Hausen A, Huber C, Reibnegger G, Spielberger M, Wachter H: Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection. *Transplantation* **36**:650, 1983
- 24) Fuchs D, Hausen A, Huber C, Margreiter R, Reibnegger G, Spielberger M, Wachter H: Pteridine secretion as a marker for the proliferation of alloantigen-induced lymphocytes. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* **363**:661, 1982
- 25) 조동규, 김능수, 김인산, 김정철, 김태호 : 신장 이식 환자에서의 뇨중 neopterin. *대한내과학회잡지* (제37차 추계학술대회 초록집) **261**:1985
- 26) Collins FM: The immunology of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* **125**:42, 1982
- 27) 김주덕 : 결핵의 면역, 결핵 및 호흡기 질환 **29**:73, 1982
- 28) Lefford MJ: Delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* **111**:243, 1975
- 29) Daniel TM: The immunology of tuberculosis. *Clin Chest Med* **1**:189, 1980
- 30) WHO Technical report series No 519: Cell-mediated immunity and resistance to infection. WHO Geneva, p18-23, 1973