결핵성 늑막염과 악성늑막삼출에서의 가용성 Interleukin-2 수용체 측정의 임상적 의의*

인제대학교 의과대학 내과학교실

최수전 · 김준희 · 이봉춘 · 김동순

= Abstract =

Soluble Interleukin-2 Receptor (sIL-2R) Levels in Patients with Tuberculous and Malignant Pleural effusion

Soo Jeon Choi, M.D., Jun Hee Kim, M.D., Bong Choon Lee, M.D. and Dong Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) has been known as a sensitive marker of T-lymphocyte activation. Because T-cell activation is important in the pathogenesis of tuberculosis, especially in the pleural effusion, a high level of sIL-2R is expected in the serum and pleural fluid of the patients with tuberculosis. Sometimes the differential diagnosis between tuberculous pleurisy and malignant pleural effusion is sometimes very difficult clinically, so to look at the diagnostic value of sIL-2R in the differentiation of these two diseases, we measured the sIL-2R level of the sera and pleural fluids of 33 patients with pathologically and/or bacteriologically proven tuberculous pleurisy and 17 patients with malignant effusion diagnosed by pleural biopsy and/or pleural fluid cytology. We found that:

1) Even though the serum level of sIL-2R of the patients with tuberculous pleurisy : 1325 ± 490 U/ml was significantly higher than the level of malignant pleural effusion: 852 ± 381 U/ml ($P < 0.05$), there was a wide range of overlapping between the two groups.

2) In the pleural fluid, the sIL-2R level of tuberculous pleurisy : 6963 ± 2199 U/ml was much higher than that of malignant effusion : 1684 ± 684 U/ml ($P < 0.005$), and no overlapping of the individual values between the two groups was noted.

3) About two or three months after the initiation of antituberculous medication, the serum sIL-2R level of the tuberculous pleural effusion returned to the normal range.

We conclude that the level of sIL-2R in the pleural fluid is useful in the differential diagnosis between the two diseases.

서 론

T 세포와 대식세포에 의해 매개되는 세포성 면역반응

*본 논문은 1989년 제41차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

*본 논문은 인제연구 장학재단의 연구비 보조로 이루어졌음.

이 결핵의 병태생리와 결핵균에 대한 보호면역의 형성에 중요한 역할을 한다는 것은 널리 알려져 있다¹⁻³⁾. 대식세포는 결핵균을 탐식하여 결핵항원을 T 세포에 전달하여 T 세포가 활성화된다. 이 과정에서 대식세포에서 분비되는 IL-1의 생산과 분비가 필요하며 IL-1은 T 세포가 IL-2를 생산하도록 자극하며 IL-2가 생산분비됨과 함께 T 세포표면에는 IL-2 수용체가 나타나서 IL-2 분

자에 의해 자극을 받으면 T 세포는 증식을 할 수 있게 된다. 이때 IL-2 수용체 분자가 T 세포표면에만 표현되는 것이 아니라 T 세포 밖의 체액내로 분비된다는 것이 시험관내 실험에서 증명되었으며⁴⁾ 또한 생체내에서도 이들 가용성 IL-2 수용체 (이하 IL-2R로 약함)의 농도가 T 세포의 활성화 정도를 민감하게 반영한다는 것이 알려져 있다^{4,5)}. 또 sIL-2R의 증가는 육아종성 질환과 자가면역질환 등 활성화된 T 세포에서의 분비증가와 IL-2R을 표현하는 암세포가 증가하는 임파망상계 종양 등에서 관찰되었는데⁵⁾ 최근 결핵질환에서도 보고된 바 있다⁶⁻⁸⁾.

결핵성 늑막염은 폐의 늑막하 건락병소(subpleural caseous focus)에서 늑막강으로 파열되면서 발생하는 것으로 생각되며^{9,10)} 이 과정에서 늑막강안에 유입된 결핵균의 항원자극에 의해 대식세포에서 IL-1 분비되고 연이어 T 세포에서 IL-2의 생산과 함께 T 세포 표면의 IL-2R 표현 및 sIL-2R 분비가 증가하면 여러 종류의 림포카인의 생산이 항진되어 염증반응을 일으키고 또 벽측 늑막(pleural pleura)의 임파공(lymphatic pore)이 심한 염증반응에 의해 폐색되면서 늑막삼출이 일어난다고 알려져 있다^{2,11)}.

Table 1. Characteristics of the Subjects

	Tuberculosis	Malignancy	Normal control
Number	33	17	15
Age (year)	29.3±10.8	58.1±11.6	31.0±9.0
Sex (M : F)	22 : 11	8 : 9	8 : 7

Table 2. Underlying Cancers of Malignant Pleural Effusion

Cancers	Number
Lung cancer	
Adenocarcinoma	7
Squamous cell carcinoma	2
Small cell carcinoma	2
Alveolar cell carcinoma	1
Breast cancer	1
Ovarian cancer	1
Mesothelioma	1
Right atrium cancer	1
Adenocarcinoma of unknown origin	1
Total	17

이와 같은 결핵성 늑막염에서의 과민반응으로 볼때 결핵성 늑막염에서의 sIL-2R의 증가가 훨씬 심할 것으로 예상할 수 있으나 아직 이에 대한 보고는 없다. 또한 임상에서 결핵성 늑막염과 악성 늑막삼출의 감별이 어려운 경우를 자주 경험하게 되므로 늑막삼출액에서 sIL-2R 농도의 측정이 이들 질환의 감별에 도움을 줄 수 있는가를 알아보기 위해 결핵성 늑막염 환자와 악성 늑막삼출 환자의 늑막삼출액 및 혈청에서의 sIL-2R 농도를 비교 검토하였다.

대상 및 방법

1988년부터 1989년 사이에 백병원에 입원한 환자중 늑막삼출액의 항산균 도말염색과 배양 및 늑막조직생검상 결핵으로 확진된 33예의 결핵성 늑막염환자와 늑막삼출액의 세포학적 검사와 늑막조직생검으로 확진된 17예의 악성늑막삼출환자를 대상으로 하였으며 양군의 성별 및 연령분포는 Table 1과 같다. 한편 정상대조군은 15명(남자 8, 여 7)의 정상인에서의 측정결과이며 악성 늑막삼출환자군에서 그 원인이 되는 암의 종류는 Table 2와 같다.

가용성 IL-2 수용체의 측정방법은 늑막삼출환자의 진단적 늑막천자시 채취한 늑막삼출액을 원심분리하여 얻은 상층액과 동시에 채취한 혈청을 -70°C에 보관하였다가 Cellfree® Interleukin-2 receptor test kit(T-cell Sciences Inc., Cambridge, MA, USA)를 이용하여 측정하였다. 측정방법을 간단히 설명하면 IL-2R 분자의 두개의 다른 epitope에 대한 단일 항체를 이용한 Sandwich ELISA 검사로서 먼저 anti-IL-2R에 대한 단일항체를 폴리스티렌 microtiter well에 흡착시키고 검체를 가하여 검체내에 있는 sIL-2R가 벽에 흡착되어 있는 항체와 결합하게 한다. 그 다음은 처음의 anti-IL-2R 항체에 결합되어 있는 IL-2R의 다른 epitope에 대한 단일항체와 결합시켜 sandwich가 형성되는데 이 두번째 단일항체는 Horseradish peroxidase가 공유결합되어 있으며 이후 효소기질반응에 의해 sIL-2R의 농도에 비례하는 발색반응이 일어나면 각 검체의 광학적 농도를 490 nm에서 분광분석기로 측정한다. 각 검체는 2번 중복측정하여 그 평균을 취하였으며 표준곡선의 측정한계(1600 µ/ml)를 초과하는 경우 혈청항체의 경우 2배 내지 3배 희석하여 다시 측정하였고 늑막삼출액검체의 경

우 3배 내지 10배 희석하여 다시 측정하였다.

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 결핵성 늑막염환자군과 악성늑막삼출환자군 및 정상대조군과의 sIL-2R 농도의 비교는 비대응(unpaired) student t test 로 분석하였다.

결 과

결핵성 늑막염환자와 악성 늑막삼출환자에서 측정한

Table 3. Soluble IL-2 Receptor Levels (u/ml) in Patients and Control Group

	Tuberculosis	Malignancy	Normal Control
Serum	1325± 490* (n=25)	852±381 (n=16)	365±143 (n=15)
Pleural Effusion	6939±2199** (n=30)	1684±684 (n=17)	

* P < 0.05, ** P < 0.005, compared to the Malignancy group

Fig. 1. Levels of serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in patients and control group: TB: Tuberculosis; Malign: Malignancy; NC: Normal Control

sIL-2R 농도는 Table 3과 같다. 혈청에서의 sIL-2R 농도는 결핵성 늑막염환자군에서 1325 ± 490 u/ml이었다, 이 결과를 그림으로 나타내면 Fig. 1과 같다. 결핵성 늑막염환자군과 악성 늑막삼출환자군 사이의 혈청 sIL-2R 농도는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($p < 0.05$) 양군간에 서로 중복되는 부위가 넓었다. 그러나 늑막삼출액에서의 sIL-2R 농도는 결핵성 늑막염환자군에서는 6939 ± 2199 u/ml였고 악성 늑막삼출환자군에서는 1684 ± 684 u/ml로 양군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 있었을 뿐 아니라($p < 0.005$) 양군 간에 서로 중복되는 부분도 없었다(Fig. 2). 9명의 결핵성 늑막염환자들에서는 항결핵제의 투여 시작후 혈청 sIL-2R 농도의 변화를 관찰할 수 있었는데 Fig. 3에서 보는 바와 같이 치료시작후 1개월부터 감소를 보이기 시작해서 대부분의 환자들에서 2개월 후에는 정상대조군의 평균+2 SD(651 u/ml) 이하로 감소함을 보여주었다. 한편 혈청

Fig. 2. Levels of pleural fluid soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in patients with tuberculosis and malignancy.

Fig. 3. Serial observations of the serum sIL-2R levels in patients with tuberculous pleural effusion during antituberculous chemotherapy. Shaded area shows mean $\pm$ 2 SD of normal control group.

Fig. 4. Correlation between the level sIL-2R in the serum and pleural fluid.

과 늑막액에서의 sIL-2R 농도사이의 상관관계는 0.596 이었다 ($p < 0.001$) (Fig. 4).

결핵성 늑막염의 늑막삼출액 내에 세포면역반응이 활성화된다는 것에 대해서 여러 증거들이 알려져 있다. 즉 조력 T 세포(helper T cell)와 T4/T8 비가 말초혈액에 비해 현저히 높으며^{12,13)} 또 결핵성 늑막염의 늑막삼출액 내의 T 세포는 시험관내에서 PPD로 자극하면 T4/T8 비가 상승하며, Tac 항원 양성 T 세포의 증가와 배자발생(blastogenesis) 및 IL-2 활성의 증가가 관찰되며^{2,12)}, 또 PPD 자극에 의해 T 세포 활성화의 다른 지표인 gamma interferon 생산의 증가가 관찰되기도 하였으며¹⁴⁾ T 세포 분화와 관련된 세포면역활성의 또다른 지표인 Adenosine deaminase(ADA)가 결핵성 늑막염에서 현저히 상승한다는 점 등¹³⁾으로 결핵성 늑막 삼출액 내에서의 세포면역반응이 활발하게 항진되어있음은 이미 알려진 바이다. 본 연구에서 늑막삼출액내에서의 sIL-2R이 혈청내에서의 농도에 비해 현저히 높은 것은 이와같은 늑막강 내에서의 세포면역반응의 활성화를 반영하는 것으로 볼 수 있다.

그런데 결핵성 늑막염에서 왜 늑막강내에서 세포면역반응이 현저히 활성화되는가에 관해서는 종전에는 조력 T 세포나 PPD감작 T 세포의 늑막강내로의 모집 및 분리에 의한 것으로 이해되어왔으나¹⁵⁾ 최근에는 늑막강이란 구획(compartment)이 가지는 해부생리학적 특성 즉 병적인 조건에서는 청소능력이 매우 적은 점¹³⁾으로 설명하려하고 있다. 다시 말하면 결핵성 늑막염의 늑막강내에는 구획화된 면역반응의 활성화(compartmentalized immune activation)가 일어난다는 것이며 이와 유사한 현상은 류마티양 관절염 및 유육종증에서도 관찰되었다. 즉 류마티양 관절염에서는 말초혈액에 비해 활액낭액(synovial fluid)에서 IL-2 및 sIL-2R의 현저한 증가가 관찰되었고^{16,17)} 또 T 세포가 활성화되는 육아종성 질환의 하나인 유육종증(sarcoidosis)에서 병소 부위에 조력 T 세포가 집적하며 또 폐포대식세포의 항원전달(antigen presentation)기능이 급증한다고 알려져 있다. 그런데 이 기능은 유육종증 환자의 폐포대식세포 표면에 class II 항원의 분포가 증가하는 것과 관련이 있다는 보고^{18,19)}도 있다. 또한 말초혈액임파구에 비해 기관지폐포세척액내 IL-2 및 IL-2R 양성 세포들이 증가하는 것도 T 세포 활성화가 구획화²⁰⁾ 된 것을 의미한

다고 할 수 있다. 이 뿐 아니라 Sjögren 증후군에서는 침샘(salivary gland) 등의 외분비선²¹⁾에, 결핵양 나병²²⁾ 및 베릴리움증 등²³⁾에서는 병소부위에만 IL-2 유전자 활성화와 sIL-2R 발현이 국한된 것들도 이러한 현상의 예들이다. 본 연구에서 결핵성 늑막염환자군의 늑막삼출액내의 sIL-2R 농도가 6939 ± 2199 u/ml로 혈청내의 1325 ± 490 u/ml에 현격한 차이를 보이는 것은 이와같은 늑막강내에서의 구획화된 세포면역반응의 활성화를 반영하는 것이라고 볼 수 있고 이런 결과는 Shimokata 등²⁴⁾과 Ribera 등²⁵⁾의 결핵성 늑막염환자의 늑막삼출액내에서 gamma interferon이 현저히 增加했다는 보고와도 연관되리라 생각된다. 즉 T 세포가 활성화되면 수시간 후에 IL-2, IL-2R, gamma interferon 및 c-myc 유전자의 전사(transcription)가 일어나는데 이는 IL-2R 및 gamma interferon과 c-myc를 함유한 유전자들이 서로 협동적으로 유도되고 이들 현상이 하나의 생화학적 과정에 의해 일어날 것이라는 보고²⁶⁾로 뒷받침되고 있다.

본 연구에서 결핵성 늑막염환자군과 악성 늑막삼출환자군 사이에 혈청내 sIL-2R 농도는 각각 1325 ± 490 u/ml, 852 ± 381 u/ml로 통계학적으로 유의한 차이는 있었으나($p < 0.05$) 양군 사이에 중복되는 범위가 넓어 감별진단에서의 가치가 높지 않다. 그러나 감별진단 기준을 1500 u/ml로 할 경우 민감도는 41%, 특이도는 94%로 1500 u/ml 이상의 농도에서는 결핵성 늑막염의 가능성이 더 높다고 할 수 있을 것이다. 그런데 늑막삼출액에서 측정된 sIL-2R 농도는 결핵성 늑막염 환자군이 6939 ± 2199 u/ml로 악성 늑막삼출환자군의 1684 ± 684 u/ml에 비해 큰 차이를 보이며 양군간에 중복되는 부분도 없어 3500 u/ml를 기준으로 할 경우 민감도 100%, 특이도 100%로 감별진단에서 매우 유용할 것으로 생각된다. 또 혈청내와 늑막삼출액 내에서의 sIL-2R 농도의 비를 比較해 보면 결핵성 늑막염환자군에서는 5.17 ± 1.58 로 악성 늑막삼출환자군의 2.56 ± 1.59 에 비해 차이는 있으나 중복되는 범위가 넓어 감별진단상 의의는 없었다. 이상과 같은 늑막삼출액내에서의 sIL-2R 농도의 결핵성 및 악성늑막삼출에서의 감별진단상의 유용성은 지금까지 결핵성 늑막염의 진단에 유용하다고 알려졌으며 임파구의 분화와 증식에 관련된 세포면역반응의 활성화의 다른 지표로 알려진 ADA와 비교될 수 있는데 여러 보고^{13,27-32)}에서 언급된 50 u/l의 기준과 본연구에서

의 sIL-2R의 3500 u/ml의 기준이 비견된다고 볼 수 있을 것이다. 그 외에 늑막삼출액내의 결핵균이나 PPD에 대한 항체를 측정하여 결핵성 늑막염과 악성 늑막삼출의 감별진단에 이용하려는 시도들³³⁻³⁵⁾이 있으나 그 유용성은 sIL-2R이나 gamma interferon 및 ADA에 비해 낮다고 할 수 있을 것이다. 그런데 악성 늑막삼출에서는 결핵성 늑막염과 비교하여 늑막삼출액내의 T4/T8 비가 감소해 있다는 점^{13,36)}과 늑막삼출액내의 T 세포의 Phytohemagglutinin과 Concanavalin A에 대한 반응이 저하되어 있는 점¹³⁾이 양군간의 sIL-2R 농도의 차이를 설명하는데 도움이 되리라 생각되나, 악성 늑막삼출과 달리 결핵성 늑막염에서는 결핵균 항원의 강한 항원자극으로 세포면역반응이 활성화되고 그 결과로 늑막삼출액내에서 sIL-2R과 gamma interferon 및 ADA 등이 현저히 상승하게 된다.

활동성 유육종증 환자의 폐내 T 세포도 병소에서 분리되어 항원자극이 소실되면 IL-2 생산이 감소하고³⁷⁾ IL-2R 표현이후에는 지속되는 항원자극에 의해서만이 T 세포의 활성화가 유지될 수 있다는 점³⁸⁾을 고려하면, 결핵성 늑막염환자 9명에서 항결핵제의 치료시작후 sIL-2R이 급격히 감소한 것은(Fig. 3) 항결핵제 치료에 의해 늑막삼출액내의 T 세포 아형의 분포의 변화가 온다는 보고³⁶⁾는 이를 뒷받침한다고 볼 수 있다. 본 연구에서는 결핵성 늑막염환자군과 악성 늑막삼출환자군을 비교하였으나 sIL-2R 농도가 상승하리라 예상되는 류마티양 관절염 등의 자가면역질환에 동반되는 늑막삼출과 임파관상계종양에 의한 늑막삼출과 바이러스 질환 및 폐염과 농흉시의 늑막삼출과의 늑막삼출액내의 sIL-2R 농도에 대한 비교연구가 필요하리라 생각되며 이런 질환들의 경우 gamma interferon 및 ADA의 감별진단상의 유용성에 대한 비교연구도 또한 필요하리라 생각된다.

결 론

저자들은 결핵성 늑막염과 악성 늑막삼출에서 혈청 및 늑막삼출액내의 sIL-2R 농도를 측정하여 비교연구한 결과 양군간에 유의한 차이를 관찰하였고 특히 늑막삼출액내의 sIL-2R 농도는 감별기준을 3500 u/ml로 할 경우 감별진단상의 유용한 지표로 쓰일 수 있음을 알 수 있었다. 또 결핵성 늑막염에서 항결핵제 치료시작후 혈청 sIL-2R 농도가 급격히 감소하는 것을 관찰하였는데 이

들 결과들은 결핵성 녹막염은 녹막액내 세포면역반응의 활성화로 인한 것임을 시사하였다.

REFERENCES

- 1) Edwards D, Kirkpatrick CH: The immunology of Mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* **134**: 1062, 1986
- 2) Tsuyuguchi I: Clinical immunology of tuberculosis. *Kekkaku* **62**:253, 1987
- 3) Glassroth J, Robins AG, Snider DE: Tuberculosis in the 1980s. *N Engl J Med* **302**:1441, 1980
- 4) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, Nelson DL: Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* **135**:3172, 1985
- 5) Greene WC, Leonard WJ, Depper TM, Nelson DC, Waldmann TA: The interleukin-2 receptor: normal and abnormal expression in T cells and leukemias induced by the human T-lymphotropic retroviruses. *Ann Intern Med* **105**:560, 1986
- 6) Choi SJ, Moon YS, Lee BC, Kim DS: Serum levels of soluble interleukin-2 receptors in pulmonary tuberculosis. *Kor J Int Med* **5**:44, 1990
- 7) Brown AE, Rieder KT, Webster HK: Prolonged elevations of soluble interleukin-2 receptors in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* **139**:1036, 1989
- 8) Scollard DM, Wagner DK, Nelson DL: Release of soluble interleukin-2 receptors (Tac peptide) in vivo during human immune responses to tuberculin. *Clin Immunol Immunopathol* **46**:450, 1988
- 9) Berger HW, Mejia E: Tuberculous pleurisy. *Chest* **63**:88, 1973
- 10) Stead WW, Eichenholz A, Stauss HK: Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculosis. *Am Rev Tuberc* **71**:473, 1955
- 11) Light RW: Pleural diseases. p 119, Philadelphia, Lea and Febiger, 1987
- 12) Shiratsuchi H, Tsuyuguchi I: Analysis of T cell subsets by monoclonal antibodies in patients with tuberculosis after in vitro stimulation with purified protein derivative of tuberculin. *Clin Exp Immunol* **57**:271, 1984
- 13) Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR: Serum and pleural adenosine deaminase. *Chest* **97**:605, 1990
- 14) Shimokata K, Kawachi H, Kishimoto H, Maeda F: Local cellular immunity in tuberculous pleurisy. *Am Rev Respir Dis* **126**:822, 1982
- 15) Ellner JJ: Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med* **89**:832, 1978
- 16) Lemm G, Warnatz H: Evidence for enhanced interleukin 2 (IL-2) secretion and IL-2 receptor presentation by synovial fluid lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* **64**:71, 1986
- 17) Keystone EC, Snow KM, Bombardier C, Chang CH, Nelson DL, Rubin LA: Elevated soluble interleukin-2 receptor levels in the sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* **31**:844, 1988
- 18) Spurzem JR, Saltini C, Kirby M, Konishi K, Crystal RG: Expression of HLA class II genes in alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* **140**:89, 1989
- 19) Haslam PL, Parker DJ, Townsend PJ: Increases in HLA-DQ, DP, DR, and transferrin receptors on alveolar macrophages in sarcoidosis and allergic alveolitis compared with fibrosing alveolitis. *Chest* **98**:651, 1990
- 20) Muller-Quernheim J, Kronke M, Strausz J, Schykowski M, Ferlinz R: Interleukin-2 receptor gene expression by bronchoalveolar lavage lymphocytes in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* **140**:82, 1989
- 21) Fox RI, Theofilopoulos AN, Altman A: Production of interleukin 2 (IL-2) by salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. Detection of reactive cells by using antibody directed to synthetic peptides of IL-2. *J Immunol* **135**:3109, 1985
- 22) Modlin RL, Hofman FM, Horwitz DA, Husmann LA, Gillis S, Taylor CR, Rea TH: In situ identification of cells in human leprosy granulomas with monoclonal antibodies to interleukin 2 and its receptor. *J Immunol* **132**:3085, 1984
- 23) Pinkston P, Bitterman P, Crystal RG: Interleukin-2 in the alveolitis of beryllium induced lung disease. *Am Rev Respir Dis* **129**:A161, 1984
- 24) Shimokata K, Kishimoto H, Takaki E, Tsunekawa H: Determination of the T-cell subset producing gamma interferon in tuberculous pleural effusion. *Microbiol Immunol* **30**:353, 1986
- 25) Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossel M,

- Espanol T, Ruibal A: High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* **93**:308, 1988
- 26) Kendall AS: Chapter 148, Interleukin 2: A prototype of the new lymphocytotropic hormones that regulate the immune system, In De Groot (Ed). *Endocrinology*, 2nd ed, p 2459, Philadelphia, WB Saunders, 1989
- 27) Mizushima Y, Hoshino K, Kawasaki A: A clinical study on 115 cases with pleural effusion. *Jap J Chest Dis* **49**:135, 1990
- 28) 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* **84**:51, 1983
- 29) 차광수, 박병국, 엄석준, 이인수, 허성호, 신순현, 박실무, 김종숙: 늑막삼출액과 복수에서의 Adenosine deaminase 활성도에 대한 연구. *대한내과학회잡지* **25**:364, 1982
- 30) 장상호, 장준, 손희영, 김성규, 김기호, 김경환: 흉막액 Adenosine deaminase 활성도의 진단적 가치에 대한 연구. *대한내과학회잡지* **31**:214, 1986
- 31) 성낙억, 신계철, 이홍재, 이경원: 각종 늑막저류에서 Adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과학회잡지* **33**:240, 1987
- 32) 정기석, 정희순, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철: 결핵성 흉막염의 세포면역학적 특성에 관한 연구 -Adenosine deaminase의 진단적 가치 및 증가기전에 관하여-. *결핵 및 호흡기질환* **34**:223, 1987
- 33) 이춘택, 심영수, 김건열, 한용철, 조명제, 차창룡: 효소결합면역분석법을 이용한 결핵성 늑막염의 면역학적 진단법에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* **33**:19, 1986
- 34) Murate T, Mizoguchi K, Amano H, Shimokata K, Matsuda T: Antipurified-protein-derivative antibody in tuberculous pleural effusions. *Chest* **97**:670, 1990
- 35) Van Vooren JP, Farbeer CM, De Bruyn J, Yernault JC: Antimycobacterial antibodies in pleural effusions. *Chest* **97**:88, 1990
- 36) The 61th annual meeting symposium: Immunologic aspects of tuberculosis and allied diseases. *Kekkaku* **61**:467, 1986
- 37) Muller-Quernheim J, Saltini C, Sondemeyer P, Crystal RG: Compartmentalized activation of the interleukin 2 gene by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* **137**:3475, 1986
- 38) Miller RA, Rozans MK, Ythier AA, Strom TB: Stages of T cell activation: Continued antigen dependence of IL 2-producing cells after IL 2 receptor expression. *J Immunol* **136**:977, 1986