

흉막 삼출액 감별에 있어서  
**procalcitonin**과 C-반응성단백의  
유용성

연세대학교 대학원  
의 학 과  
정 일 화

흉막 삼출액 감별에 있어서  
**procalcitonin**과 C-반응성단백의  
유용성

지도교수 용 석 중

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 2월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

정 일 화

# 정일화의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2007년 2월 일

## 감사의 글

오늘의 제가 있기까지 헌신적인 사랑으로 돌봐주신 어머니께 감사드리며, 늘 믿고 먼 발치서 묵묵히 지켜봐 주신 아버지께 감사드립니다.

그리고, 보이지 않는 곳에서 보이지 않게 날 지켜주시는 하나님께 이 작은 결실을 바칩니다.

지난 10년동안 언제나 변함없이 절 아껴주시고 격려해주신 신계철 교수님, 용석중 교수님께 깊이 감사드리며, 늘 자상하고 따뜻하게 대해 주신 리원연 교수님, 어영 교수님께 부끄럽고 죄송한 마음에 머리 숙입니다.

논문을 위해 밤낮으로 함께 고생해준 김상하 교수님께 감사를 드립니다.

20년전 1986년 3월 먼 강원도 원주땅에 처음 발을 디딘후 20년이란 세월이 지났습니다. 세월속에 묻혀 지나간 지난날들이 짙은 그리움과 감사함으로 남습니다. 원주에서의 힘들었던 객지 생활이 현재의 나를 있게 하였습니다.

그동안 늘 나를 위해 기도해준 여동생 선화, 박서방 그리고 착한동생 대화 내외와 나의 친구 규진형에게도 이작은 결실로 그 뜻에 보답하고자 합니다.

이제까지의 생애에서 가장 힘들고 어려웠던 기억과 함께 가장 아름답고 소중한 추억들을 뒤로 남기고 함께한 나의 아내 문영수, 아들 동연, 구연에게 이 논문을 바칩니다.

마지막으로 교수님의 건강과 가정의 평안을 기원합니다.

저 자 씀

# 차 례

차 례 .....	i
그림차례 .....	iii
표 차례 .....	iv
국문요약 .....	1
I. 서 론 .....	3
II. 대상 및 방법 .....	5
1. 대상 .....	5
2. 방법 .....	5
가. 검체의 분리 및 일반적 검사 .....	5
나. 환자군의 분류 .....	5
다. CRP의 측정 .....	6
라. Procalcitonin의 측정 .....	6
마. 통계분석 .....	6
III. 결 과 .....	8
1. 원인에 따른 흉막액의 procalcitonin과 CRP의 측정값 .....	8
2. 삼출액과 여출액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값 .....	9
3. 삼출액과 여출액의 감별을 위한 흉막액 CRP의 유용성 .....	10
4. 악성 흉막액과 양성 흉막액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값 .....	11
5. 악성 흉막액과 양성 흉막액의 감별을 위한 흉막액 procalcitonin 및 CRP의 유용성 .....	12
6. 결핵성 흉막액과 비결핵성 흉막액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값 .....	14

IV. 고찰 .....	17
V. 결론 .....	20
참고문헌 .....	21
영문요약 .....	24

## 그림 차례

그림 1. 삼출액과 여출액에서의 흉막액 procalcitonin 측정값 .....	10
그림 2. 삼출액과 여출액에서의 흉막액 CRP 측정값 .....	10
그림 3. 삼출액과 여출액의 감별을 위한 흉막액 CRP의 ROC 곡선 .....	11
그림 4. 악성 흉막액과 양성 흉막액의 감별을 위한 흉막액 procalcitonin 및 CRP의 ROC 곡선 .....	13

## 표 차 례

표 1	원인에 따른 흉막액의 procalcitonin과 CRP의 측정값 .....	8
표 2	삼출액과 여출액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값 .....	9
표 3	악성 흉막액과 양성 흉막액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값 .....	12
표 4	결핵성 흉막액과 비결핵성 흉막액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값 .....	14



## 흉막 삼출액 감별에 있어서 procalcitonin과 C-반응성단백의 유용성

흉막 삼출액은 임상적으로 그 원인에 대한 감별을 위하여 우선적으로 여출액(transudate)과 삼출액(exudate)으로 구분하게 되며 이것은 고전적으로 Light's criteria에 의한다. 삼출액일 경우에는 그 원인질환들을 감별해야 하나 쉽지 않은 경우가 많으며 특히 악성 흉막액에 대한 감별이 필요하지만 임상적으로 적용할만한 표지자가 많지 않다. 이에 급성기반응물질 (acute phase reactants)인 procalcitonin과 C-반응성단백(C-reactive protein, CRP)이 흉막액을 여출액과 삼출액으로 감별하는데 각각 임상적으로 유용한지를 알아보고 나아가 악성 흉막액에 대한 감별 표지자로서의 유용성이 있는지를 함께 검토하기 위하여 연구하였다.

흉막 삼출액이 있는 것으로 진단된 환자 178명을 대상으로 분석하였으며, 진단적 흉강천자와 가능한 경우엔 흉막생검을 시행하여 Light's criteria로 여출액과 삼출액으로 구분하였고, 삼출액은 다시 원인에 따라 악성, 결핵성, 부폐렴성, 농흉, 기타 양성 흉막액으로 구분하였다. 혈청과 흉막액에서 procalcitonin, CRP를 측정하였고 각각의 혈청에 대한 흉막액의 측정값의 비를 계산하였다. procalcitonin은 immunoluminometric assay로, CRP는 혼탁도측정의 면역측정법 (turbidimetric immunoassay)으로 각각 측정하였다.

먼저, 각 군을 삼출액과 여출액으로 대별하여 두 군 간의 측정치의 평균을 비교하였다. 삼출액과 여출액에서의 흉막액 procalcitonin은 각각  $0.81 \pm 3.09$  ng/mL,  $0.12 \pm 0.12$  ng/mL이었고, 흉막액 CRP는 각각  $2.83 \pm 3.31$  mg/dL,  $0.74 \pm 0.67$  mg/dL로 측정되었으며 모두 삼출액에서 유의한 증가를 보였다 ( $P=0.007$ ,  $P<0.001$ ). 의미 있는 차이를 보인 흉막액 CRP는 cutoff value가

2.06 mg/dL 이상일 때 특이도 96.3%, 민감도 45.0%의 감별력을 가지고 삼출액을 감별하였다. 악성 흉막액과 양성 흉막액으로 나누어 각각의 측정치의 평균을 비교하였을 때, 흉막액 procalcitonin은 양성 흉막액과 악성 흉막액에서 각각  $1.15 \pm 3.82$  ng/mL,  $0.25 \pm 0.92$  ng/mL이었고, 흉막액 CRP는 각각  $3.68 \pm 3.78$  mg/dL,  $1.42 \pm 1.54$  mg/dL였으며, 모두 양성 흉막액에서 의미 있게 증가하였다. 의미 있는 차이를 보인 흉막액 procalcitonin은 cutoff value가 0.11 ng/mL 이상일 때 특이도 84.2%, 민감도 40.4%의 감별력을 가지고 양성 흉막액을 감별하였고, 흉막액 CRP는 cutoff value가 2.28 mg/dL 이상일 때 특이도 86.0%, 민감도 53.2%의 감별력을 가지고 양성 흉막액을 감별하였다. 또한 흉막액 procalcitonin은 비결핵성 흉막액과 결핵성 흉막액에서 각각  $1.16 \pm 3.75$  ng/mL,  $0.13 \pm 0.37$  ng/mL로 비결핵성 흉막액에서 의미 있게 증가하였다.

이상의 결과로 흉막 삼출액의 감별에 있어서 흉막액 procalcitonin 및 CRP의 측정은 삼출액과 여출액을 감별하는 표지자로, 또한 다양한 삼출성 흉막액에 대한 감별에 도움을 줄 수 있는 표지자로 유용할 것으로 생각된다.

---

핵심되는 말 : procalcitonin, C-반응성단백, 흉막액, 악성, 결핵성

# 흉막 삼출액 감별에 있어서 procalcitonin과 C-반응성단백의 유용성

<지도 용 석 중 교수>

연세대학교 대학원 의학과

## 정 일 화

### I. 서 론

흉막액의 원인 감별은 흉부 X선 검사, 흉부 전산화 단층촬영과 흉강천자를 통한 생화학적, 세포학적 분석, 흉막 생검 등의 다양한 방법을 통하여 이루어지지만 원인에 따른 위음성율이 높아서 감별 진단에 어려움이 있다. 감별을 위해서 우선 흉막액이 여출액(transudate)인지 삼출액(exudate)인지 감별하고, 삼출성 흉막액인 경우에는 악성 흉막액과 다양한 원인의 양성 흉막액으로 감별하여야 한다. 특히 악성 흉막액에 대한 감별은 임상적으로 중요하여 이에 대한 감별을 위한 다양한 표지자의 제안이 있었으나 만족스럽지 못하였다<sup>1,2</sup>.

C-반응성단백(C-reactive protein, CRP)과 백혈구 수치의 측정과 같은 고전적인 염증반응에 대한 지표와 더불어 세균성 감염이나 이로 인한 폐혈증 등에서 유의한 증가를 보이는 것으로 알려진 procalcitonin 농도의 측정이 염증반응을 반영하는 새로운 지표로서 가능성이 있음이 제시되고 있다<sup>3,4</sup>.

이러한 염증지표들을 활용하여 흉막액의 감별에 사용할 수 있을지 조사하기 위하여 흉막액과 혈청에서 각각 CRP와 procalcitonin의 농도를

측정하였으며, 여출액과 삼출액의 감별과 삼출성 흉막액의 다양한 원인들에 대한 감별의 유용성을 기존에 사용되던 지표들과 비교하여 확인하고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 대상

2005년 10월 1일부터 2006년 9월 30일까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 호흡기내과로 흉막액이 있는 것으로 입원하였거나 입원 중 흉막액을 보인 환자와 입원 중에 흉막액이 있어 협진이 의뢰되었던 총 198명을 전향연구 하였다. 이 중에서 흉막액의 원인 질환으로 한 가지의 정확한 진단이 가능하였던 178명을 분석하였는데, 남자 125명(70.2%), 여자 53명(29.8%)이었고, 평균 연령은  $61.6 \pm 15.6$ 세(평균±표준편차)였다.

### 2. 방법

#### 가. 검체의 분리 및 일반적 검사

흉막액에 대하여 흉강천자를 시행하여 흉수의 pH, 총 적혈구 및 백혈구 수, 백혈구 감별계산, 총 단백, 알부민, 포도당, lactate dehydrogenase (LDH), adenosine deaminase (ADA) 등을 측정하였고, 결핵균 도말 및 배양검사와 세균에 대한 도말 및 배양검사를 시행하였으며, 세포학 검사를 시행하였다. 시행이 가능한 경우에 흉막생검을 시행하였다.

동시에 흉막액을 얻은 즉시 검체를 10분간 3,000 rpm으로 원심분리하여 세포성분은 침전시키고 상층액을 분리한 후 procalcitonin을 측정하기 전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 로 냉동 보관하였다. 혈청에서의 측정치 분석을 위하여 채혈을 하였으며 흉막액과 동일한 방법으로 처리하였다.

#### 나. 환자군의 분류

일반적으로 문헌에서 받아들여지고 있는 진단기준의 정의에 근거하여

각각의 흉막액의 원인 균을 정의하였다<sup>5-7</sup>. 결핵성 흉막액은 흉막생검에서 건락성육아종 소견을 보이거나, 흉막액이나 흉막생검 조직에서 *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) 배양 양성을 보인 경우, 또는 *M. tuberculosis*에 대한 객담 배양 양성이면서 삼출성 흉수가 있을 때, 흉막액에서 단핵구가 우세하면서 ADA치가 45 U/L 이상일 때로 정의하였다. 부폐렴성 흉막액은 암이나 다른 흉막액을 야기할만한 다른 질환이 없으면서 흉부 X선 검사에서 폐침윤을 보이고 화농성 객담이 있는 급성 열성 질환이 있는 경우에 동반되는 흉막액으로 정의하였다. 농흉은 흉막액의 육안적 검사에서 농이 관찰되거나 세균학적 도말 및 배양에서 양성일 때로 정의하였다. 악성 흉막액은 흉막생검이나 흉막액의 세포학 검사에서 암세포가 규명된 경우이거나 이미 암으로 진단된 환자에서 흉막액을 동반할 수 있는 다른 질환이 진단되지 않은 경우로 정의하였다. 여출성 흉막액으로 분류된 경우는 원인 질환으로 울혈성 심부전, 만성 신부전, 간경화가 있었다.

#### **다. CRP의 측정**

CRP의 측정은 짝지은 혈청과 흉막액에서 면역측정법(turbidimetric immunoassay) (Cobas Integra800, Roche, Basel, Switzerland)로 측정하였다.

#### **라. Procalcitonin의 측정**

Procalcitonin의 측정은 짝지은 혈청과 흉막액에서 immunoluminometric assay (Brahms Diagnostica, Berlin, Germany)로 제조회사의 지침에 따라 측정하였다.

#### **마. 통계분석**

윈도우용 SPSS 11.0을 사용하여 서로 다른 두 군간의 평균값은 독립표본

T 검정으로 비교하였고, 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 측정값에 대하여 ROC (receiver operating characteristic) 곡선 분석을 통해 민감도와 특이도가 높게 유지되는 차단값(cutoff value)을 구하였다. 측정치는 평균값±표준편차로 나타내었으며, P값은 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

### III. 결 과

#### 1. 원인에 따른 흉막액의 procalcitonin과 CRP의 측정값

정확한 진단이 가능하였던 대상 환자 178명의 흉막액에 대하여 Light's criteria에 따라 삼출액과 여출액으로 분류하여, 삼출액은 151명(84.8%), 여출액은 27명(15.2%)이었다. 다시 대상 환자 178명에 대하여 진단기준에 따라 악성 흉막액, 결핵성 흉막액, 부폐렴성 흉막액, 농흉, 여출성 흉막액과 기타 원인의 양성 흉막액으로 나누었을 때 표 1과 같았다.

표 1. 원인에 따른 흉막액의 procalcitonin과 CRP의 측정값

	환자수	Procalcitonin (ng/mL)	CRP (mg/dL)
악성 흉막액	57	0.25±0.92	1.42±1.54
결핵성 흉막액	51	0.13±0.37	2.67±2.54
부폐렴성 흉막액	31	2.19±5.68	5.12±4.35
농흉	5	3.10±3.31	8.60±6.08
기타 원인의 양성 흉막액*	7	2.56±6.03	1.12±1.28
여출성 흉막액	27	0.12±0.12	0.74±0.67

\*심장동맥우회술 1건, 폐혈전색전증 1건, 류마티스관절염 1건, 요독흉막염 2건, 전신홍반루프스 2건



## 2. 삼출액과 여출액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값

총 178명의 대상 환자를 삼출액과 여출액으로 구분하여 흉막액과 혈청에서의 procalcitonin과 CRP를 각각 측정하였고, 혈청에 대한 흉막액의 procalcitonin 및 CRP의 비를 각각 계산하여 비교하였다(표 2).

삼출액과 여출액에서의 흉막액 procalcitonin은 각각  $0.81 \pm 3.09$  ng/mL,  $0.12 \pm 0.12$  ng/mL, 혈청 procalcitonin은 각각  $0.90 \pm 3.58$  ng/mL,  $0.15 \pm 0.12$  ng/mL로 모두 삼출액에서 통계학적으로 유의한 증가 소견을 보였다( $P=0.007$ ,  $P=0.011$ )(그림 1). 삼출액과 여출액에서의 흉막액 CRP는 각각  $2.83 \pm 3.31$  mg/dL,  $0.74 \pm 0.67$  mg/dL, 혈청 CRP는 각각  $8.24 \pm 8.83$  mg/dL,  $3.41 \pm 3.50$  mg/dL로 모두 삼출액에서 통계학적으로 유의한 증가 소견을 보였다( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )(그림 2). Procalcitonin 및 CRP 각각의 혈청에 대한 흉막액에서의 측정값의 비는 모두 삼출액에서 증가되어 있는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

표 2. 삼출액과 여출액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값

변 수	삼출액 (환자수=151)	여출액 (환자수=27)	P값
흉막액 procalcitonin (ng/mL)	$0.81 \pm 3.09$	$0.12 \pm 0.12$	0.007*
혈청 procalcitonin (ng/mL)	$0.90 \pm 3.58$	$0.15 \pm 0.12$	0.011*
Procalcitonin비 (흉막액/혈청)	$5.10 \pm 45.74$	$0.94 \pm 0.97$	0.638
흉막액 CRP (mg/dL)	$2.83 \pm 3.31$	$0.74 \pm 0.67$	$< 0.001^*$
혈청 CRP (mg/dL)	$8.24 \pm 8.83$	$3.41 \pm 3.50$	$< 0.001^*$
CRP비 (흉막액/혈청)	$0.47 \pm 0.38$	$0.32 \pm 0.22$	0.053

\* P값 < 0.05.

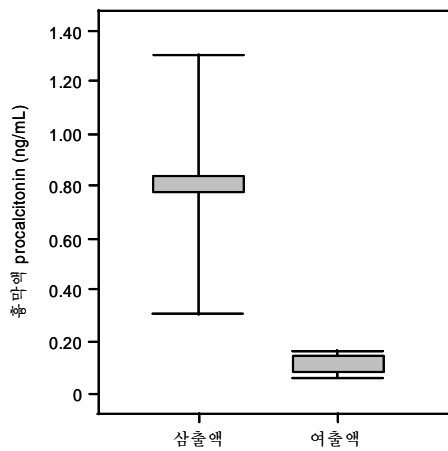


그림 1. 삼출액과 여출액에서의 흉막액 procalcitonin 측정값.

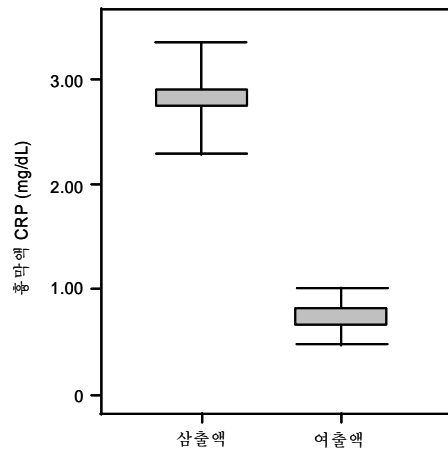


그림 2. 삼출액과 여출액에서의 흉막액 CRP 측정값.

### 3. 삼출액과 여출액의 감별을 위한 흉막액 CRP의 유용성

흉막액 CRP 및 흉막액 procalcitonin의 측정값이 여출액에서보다 삼출액에서 통계적으로 매우 유의하게 증가되어 있어서, 이들 측정값을 통해 삼출액과 여출액의 감별에 대하여 민감도와 특이도가 높게 유지되는 cutoff value를 구하기 위하여 ROC 곡선 분석을 하였다. 흉막액 CRP 측정값이 2.06 mg/dL 보다 높을 때, 특이도 96.3%, 민감도 45.0%, 양성우도비(positive likelihood ratio) 12.16, 음성우도비(negative likelihood ratio) 0.57, 양성예측치(positive predictive value) 98.6, 음성예측치(negative predictive value) 23.9로 삼출성 흉막액의 감별에 도움이 될 수 있는 것으로 관찰되었다(ROC 곡선 아래 면적율=0.752,  $p=0.0001$ )(그림 3). 그러나 흉막액 procalcitonin에 대한 ROC 곡선의 분석은 ROC 곡선 아래 면적율이 0.521로( $p=0.7295$ ) 가치있는 cutoff value를 찾지 못하였다.

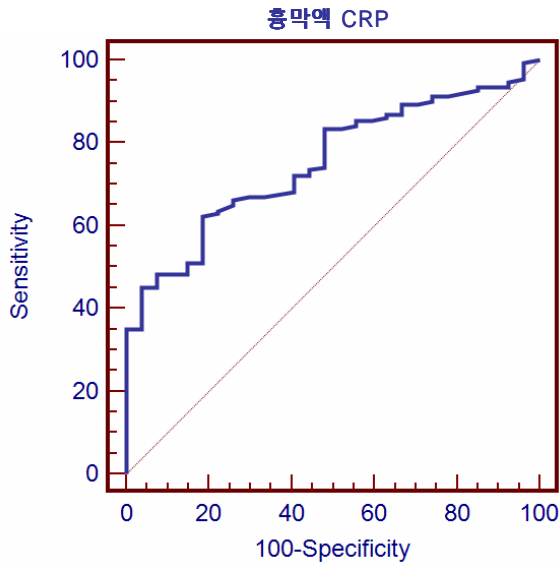


그림 3. 삼출액과 여출액의 감별을 위한 홍막액 CRP의 ROC 곡선.

#### 4. 악성 홍막액과 양성 홍막액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값

총 151명의 삼출성 홍막액 환자에서 악성 홍막액과 양성 홍막액(결핵성 홍막액, 부폐렴성 홍막액, 농흉, 기타 원인의 양성 홍막액 포함)으로 구별하여 홍막액과 혈청에서의 procalcitonin과 CRP를 각각 측정하였고, 혈청에 대한 홍막액의 procalcitonin 및 CRP의 비를 각각 계산하여 비교하였다(표 3). 악성 홍막액과 양성 홍막액에서의 홍막액 procalcitonin은 각각  $0.25 \pm 0.92$  ng/mL,  $1.15 \pm 3.82$  ng/mL, 혈청 procalcitonin은 각각  $0.19 \pm 0.68$  ng/mL,  $1.33 \pm 4.47$  ng/mL, 혈청에 대한 홍막액 procalcitonin비는 각각  $11.22 \pm 74.43$ ,  $1.38 \pm 1.42$ 이었다. 또한 악성 홍막액과 양성 홍막액에서의 홍막액 CRP는 각각  $1.42 \pm 1.54$  mg/dL,  $3.68 \pm 3.78$  mg/dL, 혈청 CRP는

각각  $4.28 \pm 4.56$  mg/dL,  $10.64 \pm 9.89$  mg/dL, 혈청에 대한 흉막액 CRP비는 각각  $0.47 \pm 0.43$ ,  $0.46 \pm 0.35$ 이었다. 흉막액 CRP와 혈청 CRP, 흉막액 procalcitonin과 혈청 procalcitonin 측정값 모두 악성 흉막액에서보다 양성 흉막액에서 통계적으로 유의하게 증가된 양상을 보였다.

표 3. 악성 흉막액과 양성 흉막액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값

변 수	악성 흉막액 (환자수=57)	양성 흉막액 <sup>†</sup> (환자수=94)	P값
흉막액 procalcitonin (ng/mL)	$0.25 \pm 0.92$	$1.15 \pm 3.82$	0.032*
혈청 procalcitonin (ng/mL)	$0.19 \pm 0.68$	$1.33 \pm 4.47$	0.017*
Procalcitonin비 (흉막액/혈청)	$11.22 \pm 74.43$	$1.38 \pm 1.42$	0.322
흉막액 CRP (mg/dL)	$1.42 \pm 1.54$	$3.68 \pm 3.78$	< 0.001*
혈청 CRP (mg/dL)	$4.28 \pm 4.56$	$10.64 \pm 9.89$	< 0.001*
CRP비 (흉막액/혈청)	$0.47 \pm 0.43$	$0.46 \pm 0.35$	0.907

\* P값 < 0.05, † 양성 흉막액: 결핵성 흉막액, 부폐렴성 흉막액, 농흉, 기타 원인의 양성 흉막액

## 5. 악성 흉막액과 양성 흉막액의 감별을 위한 흉막액 procalcitonin 및 CRP의 유용성

흉막액 procalcitonin 및 흉막액 CRP의 측정값이 악성 흉막액에서보다 양성 흉막액에서 통계적으로 매우 유의하게 증가되어 있어서, 이들 측정값을 통해 악성 흉막액과 양성 흉막액의 감별에 대하여 민감도와 특이도가 높게

유지되는 cutoff value를 구하기 위하여 ROC 곡선 분석을 하였다. 흉막액 CRP 측정값이 2.28 mg/dL보다 높을 때, 특이도 86.0%, 민감도 53.2%, 양성우도비 3.79, 음성우도비 0.54, 양성예측치 86.2, 음성예측치 52.7로 양성 흉막액의 감별에 도움이 될 것으로 판단되었다(ROC 곡선 아래 면적율=0.729,  $p=0.0001$ ). 흉막액 procalcitonin 측정값은 0.11 ng/mL보다 높을 때, 특이도 84.2%, 민감도 40.4%, 양성우도비 2.56, 음성우도비 0.71, 양성예측치 80.9, 음성예측치 46.2로 양성 흉막액의 감별에 도움이 될 수 있을 것으로 판단되었다(ROC 곡선 아래 면적율=0.591,  $p=0.0522$ ) (그림 4).

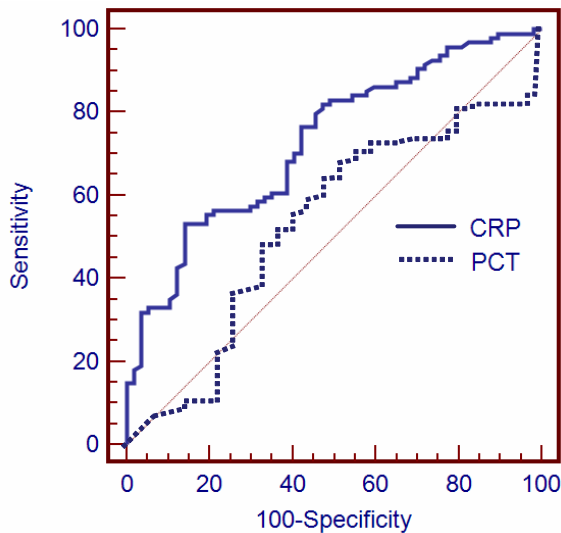


그림 4. 악성 흉막액과 양성 흉막액의 감별을 위한 흉막액 procalcitonin 및 CRP의 ROC 곡선.

## 6. 결핵성 흉막액과 비결핵성 흉막액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값

총 151명의 삼출성 흉막액 환자에서 결핵성 흉막액과 비결핵성 흉막액(악성 흉막액, 부폐렴성 흉막액, 농흉, 기타 원인의 양성 흉막액 포함)으로 구별하여 흉막액과 혈청에서의 procalcitonin과 CRP를 각각 측정하였고, 혈청에 대한 흉막액의 procalcitonin 및 CRP의 비를 각각 계산하여 비교하였다(표 4).

표 4. 결핵성 흉막액과 비결핵성 흉막액에서의 procalcitonin과 CRP의 측정값

변 수	결핵성 흉막액 (환자수=51)	비결핵성 흉막액 <sup>†</sup> (환자수=100)	P값
흉막액 procalcitonin (ng/mL)	0.13±0.37	1.16±3.75	0.008*
혈청 procalcitonin (ng/mL)	0.09±0.30	1.31±4.35	0.007*
Procalcitonin비 (흉막액/혈청)	1.67±1.72	6.85±56.21	0.512
흉막액 CRP (mg/dL)	2.67±2.54	2.91±3.65	0.684
혈청 CRP (mg/dL)	6.48±6.47	9.14±9.73	0.048*
CRP비 (흉막액/혈청)	0.52±0.39	0.44±0.37	0.194

\* P값 < 0.05, † 비결핵성 흉막액: 악성 흉막액, 부폐렴성 흉막액, 농흉, 기타 원인의 양성 흉막액

결핵성 흉막액과 비결핵성 흉막액에서의 흉막액 procalcitonin은 각각 0.13±0.37 ng/mL, 1.16±3.75 ng/mL, 혈청 procalcitonin은 각각 0.09±0.30 ng/mL, 1.31±4.35 ng/mL, 혈청에 대한 흉막액

procalcitonin비는 각각  $1.67 \pm 1.72$ ,  $6.85 \pm 56.21$ 이었다. 또한 결핵성 흉막액과 비결핵성 흉막액에서의 흉막액 CRP는 각각  $2.67 \pm 2.54$  mg/dL,  $2.91 \pm 3.65$  mg/dL, 혈청 CRP는 각각  $6.48 \pm 6.47$  mg/dL,  $9.14 \pm 9.73$  mg/dL, 혈청에 대한 흉막액 CRP비는 각각  $0.52 \pm 0.39$ ,  $0.44 \pm 0.37$ 이었다. 흉막액 procalcitonin과 혈청 procalcitonin, 혈청 CRP 측정값들이 결핵성 흉막액에서보다 비결핵성 흉막액에서 통계적으로 유의하게 증가된 양상을 보였다.

## IV. 고 찰

흉막액을 삼출액과 여출액으로 감별하기 위하여 흉막액과 혈청에서 각각 총 단백과 LDH를 측정하는 방법인 Light's criteria를 오랜 기간 임상에서 사용하여 왔다<sup>8</sup>. Light's criteria에서 측정하는 세 가지 항목을 살펴보면, 혈청에 대한 흉막액에서의 단백질 비가 0.5 이상일 때 특이도 84%, 민감도 86%로 삼출액을 감별할 수 있고, 혈청에 대한 흉막액에서의 LDH 비가 0.6 이상일 때 특이도 82%, 민감도 90%로 삼출액을 감별해 낼 수 있으며, 흉막액 LDH가 혈청 LDH 정상범위 상한값의 2/3이상일 때 특이도 89%, 민감도 82%로 여출액에서 삼출액을 감별해 낼 수 있다. 그러나 이 기준에 의하여도 삼출액과 여출액의 감별에는 완전하지 못하여 몇 가지 보완적인 측정지표들이 제안되었다<sup>9,10</sup>. 흉막액과 혈청에서 각각 콜레스테롤을 측정하여 판단하는 지표가 그 중에 하나로, 흉막액 콜레스테롤이 60 mg/dL 이상일 때 특이도 92%, 민감도 54%로 삼출액을 감별할 수 있으며, 혈청에 대한 흉막액의 콜레스테롤 비가 0.3 이상일 때 특이도 81%, 민감도 89%로 삼출액을 감별해 낼 수 있다<sup>9,10</sup>. 삼출액의 감별에 있어서 민감도가 비교적 높은 Light's criteria는 다른 지표들에 비해 상대적으로 특이도가 떨어진다. 이러한 이유로 임상적으로는 여출액이 의심되지만 Light's criteria에 의하면 삼출액으로 판단되는 경우가 있다. 이를 보완하기 위해 보다 높은 특이도를 보이는 지표를 제안하게 되었는데, 그 중에 한 방법으로 흉막액 알부민보다 혈청 알부민이 1.2 g/dL 이상 증가된 소견을 보일 경우에 여출액으로 판단할 수 있고 이 경우 특이도 92%, 민감도 87%의 감별력을 보인다<sup>10</sup>. 본 연구에서 삼출액에서 유의한 증가를 보인 흉막액 CRP의 경우 2.06 mg/dL 보다 높을 때 특이도 96.3%, 민감도 45.0%로 삼출액을 감별할 수 있었다. 이것은 흉막액 콜레스테롤을 측정하여 판단하는 지표와 비슷한 수준의 감별력을 보이는 것으로, 삼출액과 여출액의 감별에 있어서 Light's criteria에 보완적으로 사용할 수 있을 것으로 판단된



다. 다른 연구에서는 흉막액 CRP가 1.0 mg/dL 이상일 때 특이도 87.5%, 민감도 82%로, 또 다른 연구에서는 동일한 cutoff value로 특이도 74%, 민감도 74%의 감별력으로 삼출액을 감별할 수 있다고 보고하였다<sup>11,12</sup>.

흉막액 procalcitonin도 여출액에서보다 삼출액에서 통계학적으로 유의한 증가가 관찰되었다( $P=0.007$ ). 하지만 흉막액 procalcitonin의 측정값이 그림 1에서 보는 바와 같이 삼출액에서 측정된 값의 분포가 넓어서 ROC 곡선 분석을 통한 의미 있는 cutoff value는 결정하지 못하였다. 흉막액 및 혈청에서 procalcitonin과 CRP의 측정값이 삼출액에서 모두 유의하게 증가되어 있으면서 각각의 혈청에 대한 흉막액의 측정값의 비는 유의한 차이를 보이고 있지 않았다. 또한 결과에 기술하지 않았지만, procalcitonin ( $r=0.899$ ,  $P<0.001$ ) 및 CRP ( $r=0.736$ ,  $P<0.001$ )의 흉막액과 혈청에서의 측정값이 각각 서로 양의 상관관계를 보이고 있었다. 이러한 사실들은 procalcitonin과 CRP가 흉막액에서 증가되는 기전은 국소적인 효과보다는 전신적인 효과의 이차적인 작용, 즉 흉막 투과도의 증가 등을 통하여 흉강내로 유입되었을 가능성을 보여주는 소견들이다. 하지만 CRP와 더불어 1989년 calcitonin의 전구물질로 알려지기 시작한 procalcitonin은<sup>13</sup> 1993년에 처음으로 감염 표지자로 소개된 이후<sup>14</sup>, 많은 연구들을 통해 세균성 감염이나 이로 인한 폐혈증 등에서 증가되는 것이 관찰되었다<sup>3,4</sup>. 116개의 아미노산으로 구성된 약 13 kD의 분자량을 가지는 단백질로 아직까지 어느 세포에서 어떠한 기전으로 만들어지는지 잘 알려져 있지 않다. 하지만 CRP의 분비를 촉진시키는 것으로 알려진 국소적인 염증에 관여하는 시토카인 interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 등이<sup>15,16</sup> procalcitonin이 증가되기 전에 이들 시토카인들이 먼저 증가된다는 보고가 있어<sup>17</sup>, 추후 흉막액에서 이러한 시토카인들을 측정하여 흉막의 국소적인 염증의 결과로 인한 procalcitonin 및 CRP의 증가 가능성을 관찰하고 procalcitonin의 분비 기전을 확인하는 것이 필요하다.

악성 흉막액의 감별 진단은 흉막의 세포학 검사나 흉막생검을 통해서 이루어지며 세포학 검사는 악성 흉막액 환자의 60%가 양성으로 보고되는<sup>18</sup> 정도이며, 흉막생검을 추가하였을 때에도 그 진단율을 많이 높이지는 못하고 있다. 흉강경을 이용하는 경우에는 악성 흉막액 환자의 약 95%에서 진단이 가능하지만<sup>19</sup> 모든 병원에서 시행이 가능하지 않으며, 비교적 침습적인 방법으로 시행이 용이하지는 못하다. 악성 흉막액 감별에 보완적으로 사용될 수 있는 표지자들에 대한 연구가 다양하게 있었으며, 대개가 암표지자를 사용한 연구이다. 가장 대표적인 것이 carcinoembryonic antigen (CEA)로 가장 특이도가 높은 표지자로 알려져 있으나 민감도는 cutoff value에 따라 약 29-77%로 다양하게 보고되고 있다<sup>20</sup>. 본 연구에서 악성 흉막액과 양성 흉막액의 감별을 위해 측정된 procalcitonin과 CRP 측정값이 악성 흉막액에 비하여 양성 흉막액에서 모두 통계적으로 유의하게 증가된 소견이 관찰되었다. 흉막액 CRP의 경우 측정값이 2.28 mg/dL이상일 때, 특이도 86.0%, 민감도 53.2%의 감별력으로 양성 흉막액을 감별할 수 있었으며, 흉막액 procalcitonin의 경우 측정값이 0.11 ng/mL이상일 때, 특이도 84.2%, 민감도 40.4%의 감별력으로 양성 흉막액을 감별할 수 있었는데, 이것은 CEA의 감별력과 비슷한 수준으로 흉막액 procalcitonin 및 CRP는 CEA와 더불어 악성 흉막액 감별에 보완적인 지표로서 유용할 것이다. 특히 CRP의 측정은 다른 표지자들의 측정보다 신속하며, 저렴한 가격으로 측정이 쉬우므로 감별지표로서의 그 유용성이 더 높을 것으로 판단된다.

결핵성 흉막액은 우리나라에서 흉막액의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며 확진된 결핵성 흉막액에서도 결핵균 배양의 양성율은 20-30%에 불과하고 흉막생검에서 건락성 괴사를 동반하는 육아종성 병변을 관찰하는 경우도 50%를 넘지않아 임상에서 결핵성 흉막염을 진단하는데 어려움이 있다. 이에 대한 감별을 위해 다양한 표지자들의 연구가 있었으며, interferon (INF)- $\gamma$ , ADA, IL-18 등이 그 예이다<sup>21,22</sup>. 본 연구에서 흉막액 procalcitonin 측정값

이 결핵성 흉막액보다 비결핵성 흉막액에서 통계적으로 유의한 증가를 보였는데( $P=0.008$ ), ROC 곡선 분석을 하였을 때, 측정값이 0.07 ng/mL이하일 때 특이도 54.0%, 민감도 74.5%로 감별력을 가지며 이때의 ROC 곡선 아래 면적율이 0.635 ( $P=0.0036$ )이었다. 이것은 INF- $\gamma$ 가 1.000, ADA가 0.958로 보고한 것과 비교하면<sup>22</sup> 특이도와 민감도에서 떨어져 있으나 보완적으로 사용될 수 있는 가능성이 있겠으며, 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다.

## V. 결 론

본 연구는 흉막액의 감별을 위해 염증지표로 알려진 CRP와 procalcitonin을 흉막액과 혈청에서 각각 측정하여, 삼출액과 여출액의 감별과 삼출성 흉막액의 다양한 원인들에 대한 감별에 유용한지 확인하고자 하였으며 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 흉막액 CRP, procalcitonin, 혈청 CRP, procalcitonin에서 모두 삼출액에서 유의한 증가를 보였고, 흉막액 CRP 측정값이 2.06 mg/dL 이상일 때 특이도 96.3%, 민감도 45.0%의 감별력으로 삼출액을 감별하였다.
2. 흉막액 CRP, procalcitonin, 혈청 CRP, procalcitonin에서 모두 양성 흉막액에서 유의한 증가를 보였고, 흉막액 CRP 측정값이 2.28 mg/dL 이상일 때 특이도 86.0%, 민감도 53.2%의 감별력으로, 흉막액 procalcitonin 측정값이 0.11 ng/mL 이상일 때, 특이도 84.2%, 민감도 40.4%의 감별력으로 양성 흉막액을 감별하였다.
3. 흉막액 procalcitonin, 혈청 procalcitonin, CRP에서 모두 비결핵성 흉막액에서 유의한 증가를 보였고, 흉막액 procalcitonin 측정값이 0.07 ng/mL 이하일 때 특이도 54.0%, 민감도 74.5%의 감별력으로 결핵성 흉막액을 감별하였다.
4. 혈청에 대한 흉막액 CRP 및 procalcitonin 비에는 비교 군간에 차이가 없었으며, 혈청과 흉막액에서의 각각의 측정값이 유의한 양의 상관 관계를 보여, 흉막액의 CRP 및 procalcitonin의 증가는 전신적인 염증반응으로 인해 증가된 것이 흉막의 투과도의 증가로 관찰된 현상으로 설명할 수 있다.

이상의 결과를 통하여 다양한 원인의 흉막액의 감별에 있어서 흉막액의 CRP 및 procalcitonin의 측정은 여출액과 삼출액의 감별과 삼출액의 다양한 원인들에 대한 감별에 유용할 것으로 판단된다.

## 참 고 문 헌

1. Romero S, Fernandez C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, et al. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17-23.
2. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Perez B, et al. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 2004;126:1757-63.
3. Castelli GP, Poqnani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8:234-42.
4. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004;8:12-20.
5. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994;106:1209-14.
6. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476-81.
7. McKenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980;78:587-90.
8. 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.
9. Romero S, Candela A, Martin C, Hernandez L, Trigo C, et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993;104:399–404.
  10. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995;107:1604–9.
  11. Castano Vidriales JL, Amores Anteguera C. Use of pleural fluid C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. *Eur J Med* 1992;1:201–7.
  12. Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, Vlachonikolis IG, Eliopoulos GD. *Respiration* 2000;67:30–5.
  13. Ghillani PP, Motte P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989;49:6845–51.
  14. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515–8.
  15. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032–7.
  16. Xirouchaki N, Tzanakis N, Bouros D, Kyriakou D, Karkavitsas N, et al. Diagnostic value of interleukin-1alpha, interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions.

17. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605–8.
18. Maskell NA, Butland RJ; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003;58(Suppl 2):ii8–17.
19. Loddenkemper R. Medical thoracoscopy. In: Light RW, Gary Lee YC, ed. *Textbook of pleural diseases*. London, UK: Arnold, 2003;498–512.
20. 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.
21. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Eda R, Maeda T, et al. Diagnostic significance of interferon- $\gamma$  in tuberculous pleural effusions. *Chest* 2003;123:740–4.
22. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, et al. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 2003;125:987–9.

## ABSTRACT

### **Diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein in differentiation of pleural effusions**

Il Hwa Chung

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Suk Joong Yong)

Pleural effusions have classically been divided into transudates and exudates. If the effusion is a transudate, no further diagnostic investigation of the pleural fluid is necessary. However, if it is exudative, more diagnostic tests are required in order to determine the cause of the local disease. Malignancy is a common and important cause of exudative pleural effusions. Because pleural fluid cytology and pleural biopsy specimens do not provide a diagnosis in a high percentage of malignant effusions, several tumor markers have been studied.

To overcome this limitation, we hypothesized that measurement of procalcitonin and C-reactive protein (CRP) would be useful in differentiating between transudates and exudates and besides between benign and malignant effusion. We studied prospectively 178 consecutive patients with pleural effusion (malignant 57, tuberculous 51, parapneumonic 31, empyema 5, miscellaneous benign 7, transudative 27).



We examined standard parameters of pleural effusion and measured serum and pleural procalcitonin using immunoluminometric assay. CRP in serum and pleural fluid was determined by turbidimetric immunoassay.

Pleural procalcitonin levels in exudate are significantly higher than those in transudate,  $0.81 \pm 3.09$  ng/mL and  $0.12 \pm 0.12$  ng/mL, respectively ( $P=0.007$ ). Pleural CRP levels are significantly elevated in exudate compared with transudate,  $2.83 \pm 3.31$  mg/dL and  $0.74 \pm 0.67$  mg/dL, respectively ( $P<0.001$ ). Pleural procalcitonin levels in benign effusion are significantly higher than those in malignant effusion,  $1.15 \pm 3.82$  ng/mL and  $0.25 \pm 0.92$  ng/mL, respectively ( $P=0.032$ ). Pleural CRP levels are significantly elevated in benign effusion compared with malignant effusion,  $3.68 \pm 3.78$  mg/dL and  $1.42 \pm 1.54$  mg/dL, respectively ( $P<0.001$ ). Pleural procalcitonin levels in non-tuberculous effusion are significantly higher than those in tuberculous effusion,  $1.16 \pm 3.75$  ng/mL and  $0.13 \pm 0.37$  ng/mL, respectively ( $P=0.008$ ).

Taken together, we conclude that level of procalcitonin and CRP in pleural fluid is helpful in differentiating between transudates and exudates. Moreover it is useful in differentiation between benign and malignant pleural effusions.

---

Key Words : procalcitonin, C-reactive protein, pleural effusion, malignant, tuberculous