

原 著

## 胸膜炎における胸水中サイトカイン測定 of 臨床的意義

内 藤 隆 志

筑波メディカルセンター病院呼吸器内科

大塚盛男・石川博一  
佐藤浩昭・長谷川鎮雄

筑波大学臨床医学系呼吸器内科

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYTOKINE MEASUREMENT  
IN PLEURAL EFFUSIONTakashi NAITO\*, Morio OHTSUKA, Hiroichi ISHIKAWA  
Hiroaki SATOH, Shizuo HASEGAWA

We measured the activity of adenosine deaminase (ADA) and the concentration of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-2 (IL-2), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in the pleural effusions from 28 patients with tuberculosis, 30 with neoplastic diseases, 25 with bacterial infections and 18 with congestive heart failure or liver cirrhosis. The levels of ADA ( $83.0 \pm 32.1$  IU/L) and IFN- $\gamma$  ( $795.0 \pm 666.4$  pg/ml) in tuberculous effusions were significantly higher than those in other groups ( $p < 0.0001$ ). IL-1 $\beta$  level in the effusions of bacterial infections ( $265.2 \pm 379.2$  pg/ml) was higher than that in other groups ( $p < 0.0001$ ). TNF- $\alpha$  level in the effusions of tuberculosis ( $31.7 \pm 36.7$  pg/ml) and bacterial infections ( $69.5 \pm 232.9$  pg/ml) was higher than that in other groups. IL-8 level of exudative effusions was higher than that of transudates. IL-2 was only present in 4 effusions from tuberculosis and 1 effusion from bacterial infections.

Diagnostic utilities of cytokines and ADA for tuberculous effusion were evaluated using receiver operating characteristics (ROC) curve analysis. The cut-off points of ADA, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  determined in this analysis were 54 IU/L, 5.5pg/ml, 405 pg/ml, 4.5pg/ml and 28pg/ml, respectively and the sensitivity and the specificity of them were 88.0% and 95.9%, 19.1% and 74.1%, 57.1% and 63.2%, 81.0% and 77.2%, and 96.2% and 98.5%, respectively. In ADA, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , the areas under the curve (AUC) that represent the diagnostic accuracy were 0.968, 0.719 and 0.993, respectively. AUC of IFN- $\gamma$  was significantly higher than that of ADA or TNF- $\alpha$ . In tuberculous pleural effusion, IFN- $\gamma$  was significantly correlated with TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and ADA. The correlation was also present between TNF- $\alpha$  and ADA.

別刷り請求先：  
内藤 隆志  
筑波メディカルセンター病院呼吸器内科  
〒305 茨城県つくば市天久保1-3-1

\* From the Department of Respiratory Medicine,  
Tsukuba Medical Center Hospital, Amakubo 1-3-1,  
Tsukuba-shi, Ibaraki 305 Japan.  
(Received 14 Jul. 1997/Accepted 29 Aug. 1997)

Our data suggest that IFN- $\gamma$  in the effusion is a more useful marker for the differential diagnosis of tuberculous pleurisy than ADA or other cytokines.

**Key words :** Tuberculosis, Pleural effusion, Cytokine, Interferon- $\gamma$ , Receiver operating characteristic curve analysis

**キーワード :** 結核, 胸水, サイトカイン, インターフェロン- $\gamma$ , ROC曲線解析

## はじめに

結核性胸膜炎は、胸水中の結核菌の証明や胸膜生検組織中の乾酪壊死や肉芽腫などの病理所見で確定診断されるが、菌塗抹の陽性率は6~14%、培養は9~53%<sup>1)~3)</sup>、胸膜生検は50~77%<sup>1)2)</sup>で、これらを組み合わせた陽性率も70~95%である。一方、悪性胸膜炎でも胸水細胞診の陽性率が約75%、胸膜生検が約60%で十分ではない<sup>2)</sup>。また、胸水中のリンパ球比率や adenosine deaminase (ADA) 活性、腫瘍マーカーなどが補助的診断<sup>3)~6)</sup>として用いられ、結核性胸膜炎には ADA が手軽で迅速な診断法として最もよく用いられている。しかし、結核性胸膜炎の初期にはリンパ球が増加していないことが多く、他の胸膜炎でもリンパ球比率の増加や ADA 活性の上昇がみられることがあり、鑑別困難な場合もある。近年臨床に応用されてきている polymerase chain reaction (PCR) 法による診断法は、培養に比べ短時間で菌の存在を確定できるが、胸水の陽性率は20~80%で、測定方法や対象により差がある<sup>1)7)</sup>。また、de Witら<sup>8)</sup>は、非結核性胸水の約20%が PCR 陽性で、その80%以上が悪性であったと報告しており、感度や信頼性は未だ十分とは言えない。

結核性胸膜炎は、胸腔中に多数の免疫担当細胞が集積しており、その病態に細胞性免疫が関与していると考えられている<sup>3)5)6)9)10)</sup>。胸水中の種々のサイトカインも解析され、その関与が明らかになってきているが、詳細は不明な点も多い。また、その診断的有用性についての検討も不十分で、広く臨床に使用される状態には至っていない<sup>3)6)9)10)</sup>。今回われわれは、結核性、悪性、細菌性胸膜炎などの胸水中のサイトカインや ADA 活性を測定し、その診断的有用性について receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析<sup>11)12)</sup>を用い検討するとともに、各測定値間の関係も検討したので報告する。

## 対象症例と方法

### 1) 対象

筑波大学付属病院、筑波メディカルセンター病院ならびに筑波大学関連施設を受診した胸水貯留患者101例を

対象とした。内訳は、胸水中の一般菌・真菌検査が陰性で、結核菌の塗抹・培養検査が陽性か胸膜生検で病理学的診断が得られ、抗結核薬で改善した結核性胸膜炎患者28例(結核群;男性15例,女性13例,平均年齢53.8歳)、胸水細胞診か胸膜生検で病理学的に悪性と診断された肺癌20例、肺扁平上皮癌3例、肺小細胞癌1例、肺大細胞癌1例、急性リンパ性白血病1例、Paget病1例、Askin腫瘍1例、悪性リンパ腫1例、乳癌1例の計30例の悪性胸水(悪性群;男性14例,女性16例,平均年齢62.8歳)、臨床所見で細菌感染症が疑われ、胸水中に細菌が確認されたか抗生物質投与で改善した膿胸3例を含む細菌性胸水25例(細菌性炎症群;男性16例,女性9例,平均年齢62.7歳)、臨床所見が合致し、安静や利尿薬などの治療に反応した心不全16例と肝硬変2例の漏出性胸水18例(漏出群;男性11例,女性7例,平均年齢75.0歳)である。検体はすべて治療前に採取し、3000回転5分間遠心後、その上清を-80℃で凍結保存した。

### 2) サイトカインの測定

Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-2 (IL-2), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )について、市販のキット(IL-1 $\beta$ ;MEDGENIX社製,IL-2;GENZYME社製,IL-8;R&D社製,TNF- $\alpha$ ;大塚製薬製,IFN- $\gamma$ ;BIOSOURCE INTERNATIONAL社製)を用い、ELISA法で測定した。すなわち、抗ヒトサイトカインモノクローナル抗体がコーティングされた96穴のマイクロプレートに検体あるいは標準濃度液を分注後、所定の時間反応させた。洗浄液で十分洗浄後、酵素標識された抗ヒトサイトカイン抗体を加え反応させた。洗浄後、反応基質液を加え所定の時間反応させた後、反応停止液を加え、直ちに吸光度をImmuno Reader NJ-2000で測定した。測定結果はすべて duplicate の平均値として算出し、標準液の測定結果から作成した標準曲線から各検体中のサイトカイン濃度を求めた。測定感度は、IL-1 $\beta$ が2.0pg/ml以上、IL-2が100pg/ml以上、IL-8が4.7pg/ml以上、TNF- $\alpha$ が4.0pg/ml以上、IFN- $\gamma$ が4.0pg/ml以上であった。

### 3) Adenosine deaminase の測定

ADAは、セロテック社製のセロテック AD-RNを

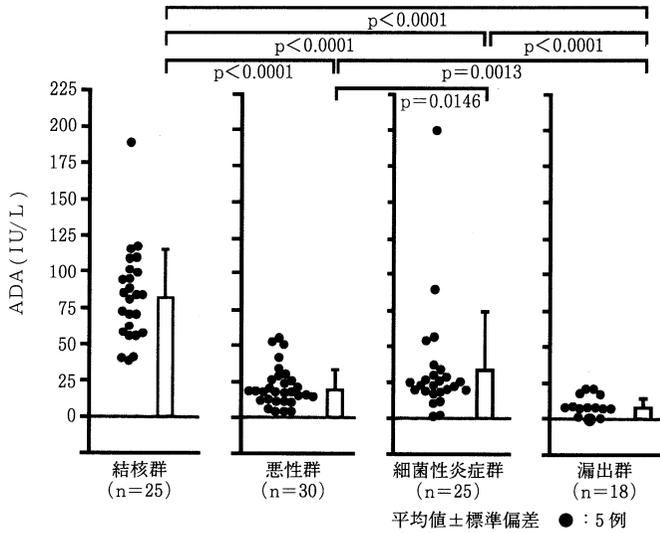


図1 各疾患群における ADA 活性

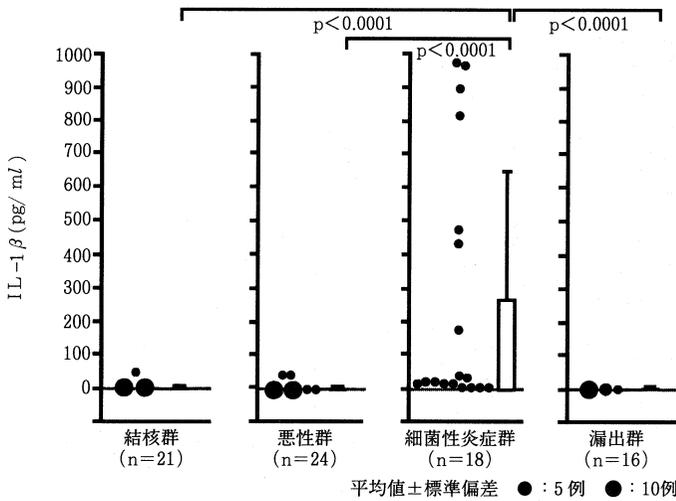


図2 各疾患群における IL-1β の濃度

用い、UV-キレート法で測定した。検体をβ-NADPHとグルタミン酸脱水素酵素の溶解液に加え、37℃5分間加温する。これにアデノシン基質液を加え2~3分攪拌後、波長340nmにおける初期吸光度とその後1分間当たりの吸光度の変化を日立7170で測定した。測定範囲は0~200IU/Lであった。

3) 統計学的検討

各群の比較にはMann-Whitney検定を用い、相関はSpearmanの順位相関係数を用い検討した。測定値は平均±標準偏差で記載した。結核性胸膜炎を診断するに

あたり、各種パラメーターのカットオフ値をROC曲線解析を用い決定した。ROC曲線は、各測定値についての偽陽性率(1-特異度)を横軸に、真陽性率(感度)を縦軸にプロットして作成し、検査効率(efficiency)としての $1 - (\text{偽陽性率} + \text{偽陰性率}) / 2$ がもっとも高い値をカットオフ値とした<sup>11)12)</sup>。また、ROC曲線下面積(AUC)は診断精度を表すと考えられているので、結核性胸膜炎で高い感度や特異度を示すパラメーターのAUCを求め、Mann-Whitney検定を用い比較検討した<sup>13)</sup>。

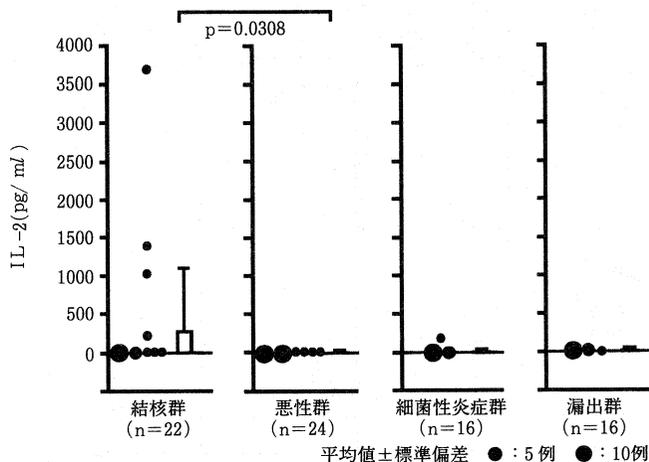


図3 各疾患群におけるIL-2の濃度

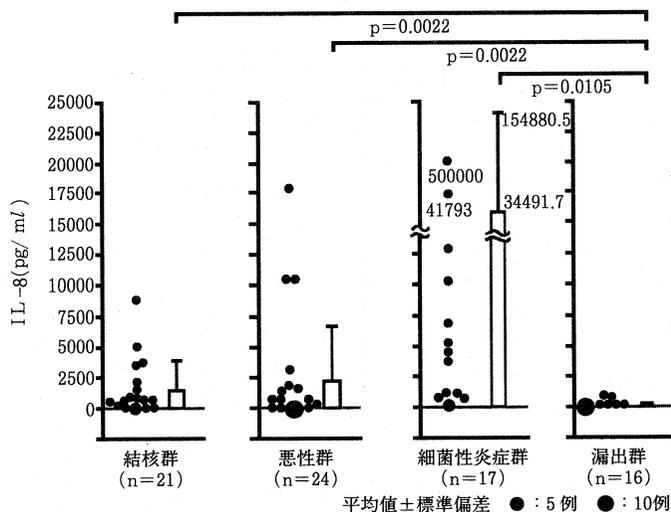


図4 各疾患群におけるIL-8の濃度

## 結 果

### 1) ADA およびサイトカイン測定

ADA 活性は、結核群 $83.0 \pm 32.1$ 、悪性群 $18.5 \pm 13.4$ 、細菌性炎症群 $33.3 \pm 39.2$ 、漏出群 $8.1 \pm 5.5$  IU/L で、結核群は他群 ( $p < 0.0001$ ) より高値であった。また、細菌性炎症群は悪性群や漏出群より、悪性群は漏出群より高値であった (図1)。

IL-1 $\beta$  濃度は、結核群 $2.0 \pm 4.8$ 、悪性群 $0.9 \pm 3.2$ 、細菌性炎症群 $265.2 \pm 379.2$ 、漏出群 $0.0 \pm 0.0$  pg/ml で、細菌性炎症群は他群 ( $p < 0.0001$ ) より高値であり、膿胸3

例が最も高値であった (図2)。なお、細菌性炎症群13例で、IL-1 $\beta$  と胸水中の好中球数や比率との関係を検討したが、有意な相関は認められなかった。

IL-2 濃度は、結核群 $282.5 \pm 840.3$ 、悪性群 $0.0 \pm 0.0$ 、細菌性炎症群 $7.6 \pm 30.3$ 、漏出群 $0.0 \pm 0.0$  pg/ml で、測定可能であったのは結核群の4例、細菌性炎症群の1例のみであった (図3)。

IL-8 濃度は、結核群 $1323.5 \pm 2156.8$ 、悪性群 $2108.6 \pm 4446.2$ 、細菌性炎症群 $34491.7 \pm 120388.8$ 、漏出群 $123.4 \pm 194.2$  pg/ml で、結核群、悪性群、細菌性炎症群は漏出群に比べ高値を示したが、3群間に差は認められなかつ

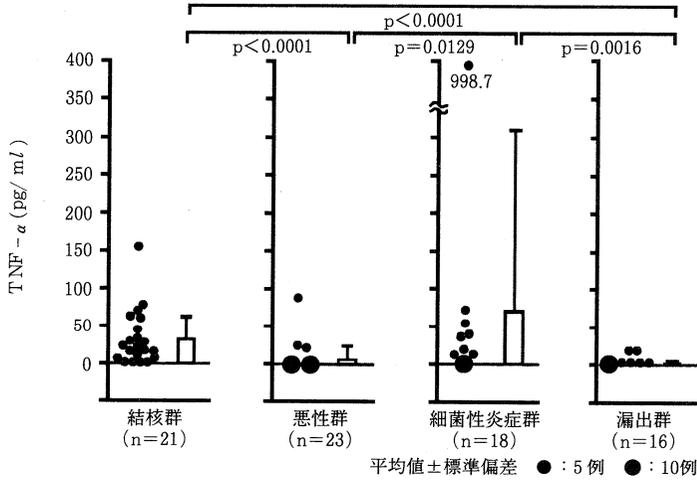


図5 各疾患群における TNF- $\alpha$  の濃度

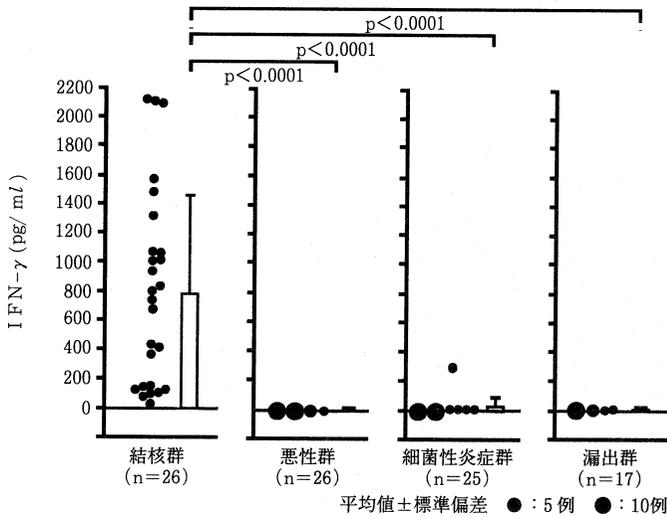


図6 各疾患群における IFN- $\gamma$  の濃度

た(図4)。なお、細菌性炎症群13例で、IL-8と胸水中の好中球数や比率との関係を検討したが、有意な相関は認められなかった。

TNF- $\alpha$ 濃度は、結核群 $31.7 \pm 36.7$ 、悪性群 $5.8 \pm 18.7$ 、細菌性炎症群 $69.5 \pm 232.9$ 、漏出群 $0.3 \pm 1.1$ pg/mlで、結核群や細菌性炎症群は悪性群や漏出群より高値を示したが、両群間に差は認められなかった(図5)。

IFN- $\gamma$ 濃度は、結核群 $795.0 \pm 666.4$ 、悪性群 $5.9 \pm 5.7$ 、細菌性炎症群 $15.1 \pm 56.7$ 、漏出群 $4.3 \pm 4.9$ pg/mlで、結核群は他群(p<0.0001)よりも著しい高値を示した。他群間には差はなかった(図6)。

2) ROC 曲線によるカットオフ値の決定と診断精度の比較

ADA, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ について、カットオフ値を求めた。

ADAは54IU/Lとなり、結核群の感度は88.0%、特異度は95.9%で、カットオフ値以下は3例であった。一方、細菌性炎症群では膿胸2例が高値を示していた(図1)。

IL-1 $\beta$ は5.5pg/mlで、結核群の感度は19.1%、特異度は74.1%で、カットオフ値以上は結核群で4例、悪性群で2例のみであった。一方、細菌性炎症群では18例中

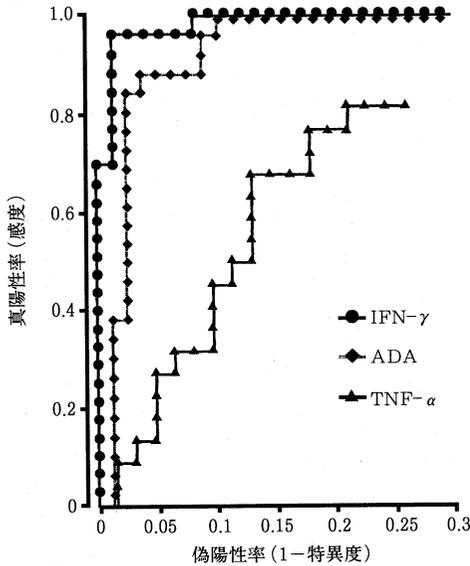


図7 ADA (n=98), IFN- $\gamma$  (n=93) および TNF- $\alpha$  (n=78) における Receiver operating characteristic 曲線

14例がカットオフ値以上であった (図2)。

IL-8は405pg/mlで、結核群の感度は59.1%、特異度は63.2%であった。

TNF- $\alpha$ は4.5pg/mlで、結核群の感度は81.0%、特異度は77.2%で、比較的高値であった。

IFN- $\gamma$ は28pg/mlで、結核群の感度は96.2%、特異度は98.5%となり、結核群ではIFN- $\gamma$ が感度、特異度ともに最も高値を示した。結核群では、1年後に大腸癌で死亡した1例のみがカットオフ値以下であった。本例の他のパラメーターは、ADA 10IU/L, IL-1 $\beta$  0.0pg/ml, IL-8 4792pg/ml, TNF- $\alpha$  19.8pg/ml, リンパ球比率63%であった。一方、ADAがカットオフ値以下であった3例では、すべてカットオフ値以上であった。他群で高値であったのは *Streptococcus intermedius* による胸膜炎の1例のみで、本例の他のパラメーターは、ADA 37.4IU/L, IL-1 $\beta$  466pg/ml, IL-8 6824pg/ml, TNF- $\alpha$  73.0pg/ml, 好中球比率81%であった (図6)。

結核群で感度や特異度が高値を示した ADA, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  について ROC 曲線解析を行ったが、IFN- $\gamma$  は ADA や TNF- $\alpha$  に比べ全プロットとも高値であり、偽陽性率0、真陽性率1となる最も診断効率のよい線に最も近かった (図7)。また、IFN- $\gamma$  の AUC は 0.993で、ADA の0.968 ( $p=0.011$ ) や TNF- $\alpha$  の0.719 ( $p<0.001$ ) に比べ有意に高値を示した。

### 3) 結核群における各パラメーターの相関

結核群について各パラメーター間の関係を検討した。IFN- $\gamma$  は、TNF- $\alpha$  ( $r=0.666$ ,  $p=0.002$ ), ADA ( $r=0.438$ ,  $p=0.036$ ), IL-1 $\beta$  ( $r=0.569$ ,  $p=0.044$ ) と相関を示した。また、ADA と TNF- $\alpha$  ( $r=0.678$ ,  $p=0.003$ ), IL-1 $\beta$  と TNF- $\alpha$  ( $r=0.669$ ,  $p=0.008$ ) 間にも相関が認められた。なお、結核群の胸水中リンパ球比率は  $83.2 \pm 17.1\%$  であったが、リンパ球数や比率と ADA や各サイトカイン間に有意な相関は認められなかった。

## 考 察

結核の感染防御には細胞性免疫が関与しており、その主な機序は以下のように考えられている。結核菌を取り込んだマクロファージは T 細胞に抗原情報を呈示するとともに、IL-1, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  などを産生する。IL-12はNK細胞や $\gamma\delta$ T細胞を活性化させ IFN- $\gamma$  を産生させる。抗原情報を受け取った T 細胞はこの IFN- $\gamma$  や IL-12 により Th1 タイプの細胞に分化、IL-2 を産生して autocrine, paracrine に増殖していく。さらに、Th1 タイプの T 細胞は IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF などを産生し、マクロファージを活性化させ殺菌作用を増強するとともに類上皮細胞へと分化させ、結核結節を形成させる<sup>9) 10) 14) 15)</sup>。

結核性胸膜炎においても同様の機序が関与し、種々のサイトカインが産生されていると考えられる<sup>3) 6) 9) 10) 14)</sup> が、そこに関与するサイトカインの役割をより明らかにするとともに、その診断的有用性についても検討するため、IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  を同時に測定し、他の原因による胸膜炎と比較した。また、複数の検査間での診断精度 (感度, 特異度) の比較や最適なカットオフ値の決定に有用とされている ROC 曲線解析も行った。

あるカットオフ値一点での感度と特異度の比較では、その値の設定の違いにより結果が異なってしまうため検査間の優劣をつけることが難しいが、ROC 曲線はカットオフ値を連続的に変えた場合の感度と特異度を図示したものであり、検査間の比較が容易である。ROC 曲線では、識別能力が優れているほど曲線は左上に偏位し、偽陽性率0、真陽性率1となる最も診断効率のよい線に接近するとともに、AUCも1に近づき、診断精度は0.9以上で high, 0.7~0.9で moderate, 0.5~0.7で low と評価される<sup>11) ~ 13)</sup>。

今回の検討から、IFN- $\gamma$  は結核群で他群に比べ著明な高値を示すこと、感度、特異度、AUCともに他のサイトカインに比べ高値となることが明らかとなり、結核性胸膜炎では IFN- $\gamma$  が最も優れた検査法であることが明らかになった。IFN- $\gamma$  が結核性胸水で高値を示すこ

とはこれまでも報告されており<sup>3)5)9)16)~20)</sup>, Valdésら<sup>5)</sup>は145例の胸水の検討で感度94.2%, 特異度91.8%と報告している。IFN- $\gamma$ は結核の感染防御に最も中心的な役割をはたしており, その産生が主にNK細胞,  $\gamma\delta$ T細胞, Th1タイプのT細胞からであることから, 他のサイトカインに比べ特異性が高くなったと考えられ, 実際に結核性胸膜炎局所においてCD4+T細胞からの産生が確認されている<sup>9)21)22)</sup>。なお, 結核群では1年後に大腸癌で死亡した1例でIFN- $\gamma$ が低値であった。その理由は不明であるが, ADAが高値であったことやHIV感染を伴う結核性胸膜炎でもIFN- $\gamma$ は高値となるとのVillenaら<sup>16)</sup>の報告から, 担癌に伴う免疫不全による可能性は少ないと思われる。一方, 結核性胸膜炎以外ではstreptococcus感染による胸膜炎でIFN- $\gamma$ が増加していたが, streptococcusのM蛋白によりT細胞からIFN- $\gamma$ 産生が誘導されることが報告<sup>23)</sup>されており, IFN- $\gamma$ は一部の細菌性胸膜炎, 非定型抗酸菌などの細胞内寄生菌やウイルス性の胸膜炎で増加する可能性が考えられる<sup>5)</sup>。

ADAは, これまで結核性胸膜炎の補助診断に最もよく用いられており, カットオフ値40~50 IU/Lで感度42~100%, 特異度79~100%と報告されているが<sup>3)~6)21)</sup>, 今回の検討でも同様の結果であった。その上昇の機序には, 活性化T細胞やマクロファージとの関連が推測されているが, 詳細は未だ不明である。また, 今回の検討でもみられたが, 膿胸, 一部の悪性腫瘍, 悪性リンパ腫, 胸腺腫, 悪性中皮腫, 全身性エリテマトーデス, 慢性関節リウマチ, 宮崎吸虫症など, リンパ球や好中球が著明に増加したり強い血性の胸膜炎でADAが上昇することが知られている<sup>4)5)18)20)24)</sup>。一方, HIV感染などの免疫不全例では上昇しないことも報告されている<sup>16)</sup>。今回, IFN- $\gamma$ は結核群で感度, 特異度, AUCともにADAより良い成績を示したが, これまでの報告<sup>5)16)19)</sup>でもIFN- $\gamma$ の感度, 特異度はADAと同様かそれ以上であり, 産生機序もADAより特異度が高いと推測されるので, IFN- $\gamma$ は結核性胸膜炎の補助診断法としてADAより優れていると考えられる。今後, さらに症例を集積し, その有用性を明らかにしていく予定である。

TNF- $\alpha$ は, 結核群で漏出群や悪性群に比べ高値を示したが, 細菌性炎症群と差はなかった。これまでの報告<sup>3)20)22)24)</sup>からも, TNF- $\alpha$ は結核性胸水中で上昇しているものの, 細菌性やリウマチ性胸水など良性の炎症性胸水との鑑別にはならないと思われる。

IL-1 $\beta$ は, これまでの報告<sup>19)24)</sup>と同様に細菌性炎症群が他の群に比べ高値を示し, 細菌性胸水の鑑別に有用と思われた。Silva-Mejiasら<sup>25)</sup>は, 膿胸で著増しカットオフ値200pg/ml以上で感度100%, 特異度96%と報

告しているが, 今回の検討でも膿胸3例はすべてこの値を超えており, 肺炎随伴性胸水で超えていたのは15例中3例のみであった。

IL-2は, 各群ともに大部分が陰性で, 結核群でも一部の症例のみに上昇を認めたにすぎなかった。これまでに結核性胸水中のIL-2レセプターが増加している報告<sup>26)</sup>は多いが, IL-2が上昇しているとの報告<sup>17)</sup>は少ない。

IL-8は, 結核, 悪性, 細菌性炎症群とも漏出群より高値であったが, 3群間に差はなかった。好中球の遊走に関与するサイトカインであり, 結核や悪性胸水に比べ膿胸や肺炎随伴性胸水でより高値となるとの報告<sup>27)</sup>もあるが, 一致した結論は得られていない。

結核群において, 各パラメーター間の関係を検討すると, これまでの報告<sup>5)18)</sup>と異なりADAとIFN- $\gamma$ 間に相関が認められた。一方, ADAとTNF- $\alpha$ との相関はこれまでの報告<sup>20)</sup>と一致していた。これらのサイトカイン産生とADA活性との関係を直接検討した報告はなく, その関係については今後の検討課題である。また, ADA活性やサイトカイン濃度とリンパ球の数や比率には, これまでの報告<sup>6)20)</sup>と同様関連がみられなかった。一方, 各サイトカイン間の関係では, IFN- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ 間, IL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ 間に相関がみられたが, 結核性胸膜炎ではこれらのサイトカイン間での相互作用が推測されており<sup>9)10)14)</sup>, その病態を考える上で興味深い知見と思われる。

## 文 献

- 1) Querol JM, Mínguez J, García-Sánchez E, et al.: Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1977-1981.
- 2) 井上祐一, 三浦直樹, 渡辺 尚, 他: 悪性および良性胸膜炎における胸膜生検の有用性の検討. *日胸疾会誌.* 1991; 29: 332-337.
- 3) 小川和彦, 古賀宏延, 楊 兵, 他: 胸水中サイトカイン測定による結核性胸膜炎の鑑別診断. *結核.* 1996; 71: 663-669.
- 4) 八木 晋: 胸水貯留例の臨床的検討—特に胸水中CEA値, ADA活性値を中心に—. *結核.* 1990; 65: 775-783.
- 5) Valdés L, San José E, Alvarez D, et al.: Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest.* 1993; 103: 458-465.
- 6) Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al.:

- Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 1996; 109: 414-419.
- 7) de Lassence A, Lecossier D, Pierre C, et al.: Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of the polymerase chain reaction: comparison of two protocols. *Thorax*. 1992; 47: 265-269.
  - 8) de Wit D, Maartens G, Steyn L: A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuber Lung Dis*. 1992; 73: 262-267.
  - 9) Barnes RF, Shuzhuang L, Abrams JS, et al.: Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infect Immun*. 1993; 61: 3482-3489.
  - 10) 下方 薫: 結核の局所免疫をめぐる諸問題. *結核*. 1995; 70: 595-600.
  - 11) Swets JA: Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988; 240: 1285-1293.
  - 12) 松尾収二, 高橋 浩: 検査診断学における ROC 曲線の利用の実際. *臨床病理*. 1994; 42: 585-590.
  - 13) Hanley JA, McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143: 29-36.
  - 14) 露口泉夫: 結核免疫とサイトカイン. *結核*. 1995; 70: 335-346.
  - 15) 光山正雄: サイトカインを中心とした防御免疫の誘導と発現機構. *結核*. 1995; 70: 651-657.
  - 16) Villena V, López-Encuentra A, Echve-Sustaeta J, et al.: Interferon- $\gamma$  in 338 immunocompromized and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2635-2639.
  - 17) Shimokata K, Saka H, Murate T, et al.: Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest*. 1991; 99: 1103-1107.
  - 18) Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, et al.: A comparison study of IFN- $\gamma$ , ADA, and CA125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir Med*. 1994; 88: 139-143.
  - 19) Yanagawa H, Yano S, Haku T, et al.: Interleukin-1 receptor antagonist in pleural effusion due to inflammatory and malignant lung disease. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1211-1216.
  - 20) Söderblom T, Nyberg P, Teppo AM, et al.: Pleural fluid interferon- $\gamma$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1652-1655.
  - 21) Shimokata K, Kishimoto H, Takagi E, et al.: Determination of the T-cell subset producing  $\gamma$ -interferon in tuberculous pleural effusion. *Microbiol Immunol*. 1986; 30: 353-361.
  - 22) Barnes PF, Fong SJ, Brenman PJ, et al.: Local production of tumor necrosis factor and IFN- $\gamma$  in tuberculous pleuritis. *J Immunol*. 1990; 145: 149-154.
  - 23) Weigent DA, Beachey EH, Huff T, et al.: Induction of human gamma interferon by structurally defined polypeptide fragments of group A streptococcal M protein. 1984; 43: 122-126.
  - 24) Orphanidou D, Gaga M, Rasidakis A, et al.: Tumour necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Respir Med*. 1996; 90: 95-98.
  - 25) Silva-Mejias C, Gamboa-Antiñolo F, Lopez-Cortes LF, et al.: Interleukin-1 $\beta$  in pleural fluids of different etiologies. Its role as inflammatory mediator in empyema. *Chest*. 1995; 108: 942-945.
  - 26) Chang SC, Hsu YT, Chen YC, et al.: Usefulness of soluble interleukin 2 receptor in differentiating tuberculous and carcinomatous pleural effusions. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1097-1101.
  - 27) Broaddus VC, Hébert CA, Vitangcol RV, et al.: Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor in pleural liquid of patients with empyema. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 825-830.