

□ 원 저 □

폐결핵환자에서 기관지 세척액의 Adenosine deaminase(ADA) 임상적 의의

전북대학교 의과대학 내과학교실

김남수, 천기태, 이홍범, 이용철, 이양근

= Abstract =

ADA Level in Bronchial Washing Fluid in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Nam Su Kim, M.D., Ki Tae Cheon, M.D., Heung Bum Lee, M.D.,
Yong Chul Lee, M.D. and Yang Keun Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Korea

Background : The estimation of ADA activity in pleural fluid has been proved useful tool in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. However, there is controversy about its usefulness when estimated in bronchial washing fluid in the patients with pulmonary tuberculosis. This study aims at evaluating the usefulness of measuring ADA activity in bronchial washing fluid of tuberculous patients as biochemical marker in the early diagnosis of the disease.

Methods : We examined the difference of ADA activity in bronchial washing fluid among the group I (tuberculosis group), group II (lung cancer group) and group III (control group).

Results : There was significantly higher bronchial washing fluid ADA level in tuberculosis group compared to the lung cancer and control groups ($p < 0.01$).

Conclusion : These results suggest that bronchial washing fluid ADA activities seem to be a useful tool in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1999, 47 : 595-600)

Key words : Pulmonary tuberculosis, Adenosine deaminase, Bronchial washing fluid

Address for correspondence :

Heung Bum Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University, Medical School.

634-18, Keum-am Dong, Chonju, Chonbuk, 561-712 Korea.

Phone : 82-652-250-1685 Fax : 82-652-254-1609 E-mail : lhbmd@moak.chonbuk.ac.kr

서 론

폐결핵은 그 질병을 조절하기 위한 노력에도 불구하고 세계적으로 중요한 건강문제로 남아있다. 또한 결핵균은 다른 단일 병원균보다도 치명율 및 치사율과 더 관계가 있고 모든 예방할 수 있는 성인 사망의 1/4 정도의 원인이 되기도 한다¹. 폐결핵의 진단은 환자의 증상, 임상적 또는 방사선 소견 등을 통하여 의심될 수 있지만, 도말법과 배양법이 이들이 갖는 높은 특이성 때문에 진단에 있어서 현재까지도 진단의 "golden standard"로 남아있다. 하지만 도말법은 민감도가 40-75% 정도로 높지 않으며, 특히 경한 초기의 결핵에 있어서는 더욱 진단율이 떨어진다. 그리고 배양법은 80-90% 정도의 높은 민감도를 보이거나 4-6주 이상의 시간이 소요되어 진단적 목적으로는 효용성이 떨어진다는 단점이 있다^{2,3}. 특히 객담배출이 어려운 환자나 항산성균에 대한 객담 도말검사가 음성인 환자들의 진단의 경우 임상적으로 어려운 문제로 대두되고 있는데 몇몇의 보고들은 이러한 환자들에서 기관지 내시경을 이용한 기관지 폐포 세척액의 획득과 이에 대한 미생물학적 검사가 진단에 유용한 도구라고 보고하고 있다⁴⁻⁸.

Adenosine deaminase(ADA)는 purine 대사에 관여하는 효소로서 adenosine으로부터 inosine으로 가는 경로를 촉매하는데 관여하고, 주요한 생리학적 기능으로는 림프구의 증식과 분화에 기여한다고 알려져 있다. ADA 수치는 적혈구보다 림프구에서 10배 정도 더욱 높고 특히 T 림프구에서 더 높은 것으로 알려져 있다. 림프구에서 이 효소의 부족은 종종 복합성 면역 결핍증을 초래하는데 유전적 ADA 결핍이 세포 매개성과 항체 매개성 면역의 결함과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다⁹. 혈청 ADA 활성도는 세포성 면역이 증가된 몇 개의 질환에서 증가되는 것으로 증명되었지만, 낮은 민감도 때문에 임상적 유용성은 떨어진다¹⁰. 그러나 최근에 폐흉수에서 ADA 활성도의 중요성이 보고되고 있는데 결핵성 흉수의 조기 진단에 매우 높은 민감도와 특이도를 보이는 유용한 검사로

증명되어 왔다¹¹⁻¹³. 하지만 기관지 폐포 세척액에서 ADA의 유용성에 대한 연구는 극히 미미한 실정이다.

본 연구는 폐결핵의 조기진단에서 생화학적 지표로서 폐결핵 환자의 기관지 세척액에서 측정된 ADA 활성도의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

환자들은 세 군으로 분류되었다. 제1군(N=25)은 결핵을 확진한 경우로 객담 및 기관지 세척액에서 도말 양성이거나 기관지 내시경을 통한 조직검사상 확진된 경우로 하였다. 제2군(N=24)은 조직검사로 확진된 폐암 환자군으로 하였고, 제3군(N=10)은 정상 대조군으로서 건강검진을 위해 내원한 3예와 급성 기관지염 진단하에 치유 후 4주 이상 경과된 환자에서 시행된 기관지 내시경 소견상 특이소견이 없는 환자를 대상으로 하였다.

제1군은 25예로 남자가 13명, 여자가 12명이었고 평균 연령은 56(56.1 ± 16.8)세였다. 진단적 결과는 조직검사로 확진된 경우가 8예, 객담 도말 양성인 경우가 12예, 기관지 세척액 도말 양성인 경우가 11예였다. 제2군은 26예로 남자가 16명, 여자가 10명이었고 평균연령은 64(64 ± 9.3)세였다. 제3군은 10예로 남자가 6명, 여자가 4명이었으며 평균 연령은 54(54.8 ± 16.8)세였다(Table 1).

2. 방 법

기관지 내시경을 시행하기 전에 전처치가 시행되었다. 전처치 투약으로는 시술 15분전 근육내로 midazolam과 atropine을 사용하였다. 기관지 내시경은 Olympus사의 굴곡성 기관지 내시경(BF-P100, Japan)이 사용되었다. 먼저 코를 통해 2% lidocaine으로 국소 마취후, 기관지 내시경을 기관에 삽입

Table 1. Subject characteristics in each group

	Group I	Group II	Group III
Number(M/F)	25(13/12)	26(16/10)	10(6/4)
Age(year)	56.1 ± 16.8	64 ± 9.3	54.8 ± 16.8
Diagnostic Result			
Biopsy	8	26	0
Sputum AFB	12	0	0
BAL AFB	11	0	0

Mean ± standard deviation

하였고 2% lidocaine 5ml을 추가로 조직검사 통로를 통해 투여하였다. 기관지 분지에 대한 전반적인 검사 후 기관지 조직 검체는 비정상적인 영역에서 얻어졌다.

기관지 세척은 흉부 X-선상 가장 많은 침범부위를 보인 영역에서 시행하였고 전반적으로 침범한 경우에는 우중엽 기관지에서 시행되었다. 기관지 세척액은 30cc 정상적인 생리 식염수를 3번 주입한 후 흡인하여 얻어졌으며, 주입 후에 획득된 양은 약간의 차이가 있으나 세척액 획득관(specimen tube, Hyup sung Medical Co. Korea) 용량에 맞게 약 30cc 정도를 획득하였다. 이는 일반적으로 시행되는 기관지 폐포 세척액 획득과는 다른 방법으로 흔히 균의 동정이나 세포진 검사를 위해 시행되는 방법으로 시행되었다. 기관지 세척액은 항산성균 도말과 배양 및 ADA 값이 분석되었다.

ADA 활성도는 *Giusti's colorimetric* 방법 1에 의해 측정되었다. 기질 adenosine은 adenosine deaminase의 작용으로 inosine과 ammonia로 되는데, 이때 생성된 inosine에 purine nucleoside phosphorylase, xanthine oxidase를 작용시키면 과산화수소가 생성되며 이 과산화수소에 4-aminoantipyrine과 EHSP (N-ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulphopropyl)-m-toluidine)을 산화압축시키고 peroxidase를 작용시키면 고감도 색소가 생성된다. 이 발색소의 생성량을 rate assay하여 adenosine deaminase의 활성도를 구하는 방법이다.

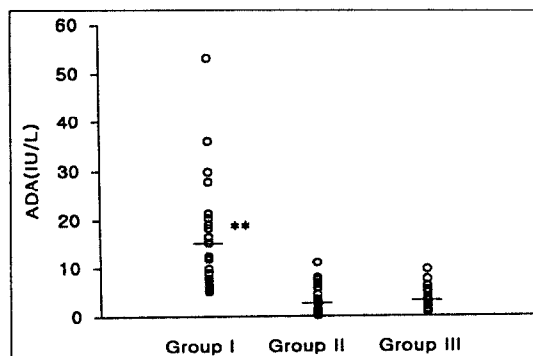


Fig. 1. There was significantly different ADA levels in Group I (tuberculosis), Group II (lung cancer) and Group III (control). **represent $p < 0.01$

3. 통계학적 처리방법

통계분석은 SPSS 통계 package를 통한 Anova와 Mann-Whitney test를 이용하였으며 유의수준은 $p < 0.01$ 로 하였다.

결 과

기관지 폐포 세척액 ADA의 평균농도는 폐결핵군에서 15.1 ± 11.5 IU/L, 폐암군에서 3.6 ± 3.1 IU/L, 정상대조군에서 3.4 ± 2.3 IU/L이었고 폐결핵군은 폐암군과 정상대조군에 비해 유의있는 증가를 보였다($p < 0.01$)(Fig. 1).

고 찰

결핵의 진단은 결핵균에 의한 감염을 증명하는 것으로서, 임상 가검물 특히 객담 등에서 균을 동정함으로써 가능하며 이러한 균의 검출이 가장 확실한 진단 방법이라고 할 수 있다. 그러나 일반적으로 약 50% 정도에서만 균이 동정되기 때문에 진단이 늦어짐으로서 폐손상의 악화, 타인에 대한 감염의 위험성은 증가할 수 있다. 도말법은 민감도가 약 40-75% 정도이나, 특히 경증 폐결핵의 경우 도말에 의한 항산성균의 발견율은 더욱 낮은 것으로 알려져 있다. 또한 배양법 역시 90%에 가까운 민감도에도 불구하고 6-8주 정도의 장시간을 요하는 단점이 있다^{1,2}. 때문에 최근에는 다양한 분자 생물학적 접근이 이루어지고 있는 실정이다. 그 중에서 널리 이용되고 있는 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)은 초기결과에 비하여 최근의 연구결과는 위양성율이 비교적 높은 것으로 보고되고 있어 과거력상 폐결핵의 치유 기왕력이 있는 경우 재활성 또는 재감염의 진단에 있어서 PCR의 유용성에는 제한이 있을 것으로 사료된다¹⁴. 방사선 검사로서 고해상도 전산화 흉부 단층화 촬영은 작은 병변도 찾아낼 수 있고 병변의 범위를 볼 수 있을 뿐만 아니라 결과도 빨라 유용하지만 사진에 나타난 음영의 원인을 정확히 알 수 없고 잘 훈련된 전문가에 의해서만 판독될 수 있다는 단점을 가지고 있다¹⁵. 따라서 더욱더 폐결핵의 조기진단에 대한 연구가 진행되고 있으며 새로운 진단적 기술들이 개발되고 있다.

기관지 내시경을 이용한 기관지 폐포 세척은 많은 질환의 염증적 성질을 진단하고 이해하는데 이용되고 있으며, 결핵을 진단하는 데는 기관지 내시경의 전반

적 유용성은 배양법이 분석에 포함될 때 90% 이상으로 보고되고 있다¹⁶⁻¹⁸. Orphanidou 등¹은 폐결핵 28예, 감염성 질환 13예, 간질성 폐질환 21예, 악성종양 14예를 대상으로한 기관지 폐포 세척액 ADA 활성도 연구에서 각 질환의 ADA 평균농도는 6.0 ± 5.8 U/L, 1.8 ± 2.4 U/L, 1.6 ± 1.2 U/L, 1.4 ± 0.9 U/L로써 폐결핵 환자군에서 다른 질환군 보다 유의하게 높다고 하였고, cut-off 수치를 2.5 U/L로 하였을 때 폐결핵의 진단적 방법으로서 기관지 폐포 세척액 ADA의 민감도는 71.4%, 특이도는 87.5% 그리고 정확도는 81.6%라고 보고하였다¹. 또한 Pushpakom 등¹⁹은 활동성 결핵환자 59예에서 기관지 폐포 세척액 ADA 농도를 측정하였는데 Orphanidou 등의 연구와 비슷한 결과를 보여주었다. 그러나 Albera 등²⁰은 폐결핵 환자 24예에서 유의한 차이가 없음을 보고하였는데, 아마도 이러한 차이는 ADA 활성도를 측정하는데 다른 방법을 사용했기 때문으로 생각된다. 본 연구에서는 폐결핵이 확진된 25명과 폐암환자 26명 그리고 대조군 10명을 비교하여 폐결핵이 확진된 경우에서 기관지 세척액 ADA 활성도가 유의하게 높다는 것을 발견하였다. 또한 다양한 cut-off 값을 대상으로 계산한 민감도와 특이도에 대한 고찰에서, 기관지 세척액 ADA 농도를 6 U/L로 cut-off 값을 설정하면 민감도 84%, 특이도 81%로서 비교적 폐결핵과 폐암을 감별하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 분석되었다(Table 2). 이러한 결과는 기존의 Orphanidou 등¹의 결과와 비교시 좀더 높은 값으로, 이는 대상환자의 결핵 정도가 좀더 심했기 때문이 아닌가 생각되지만 결핵의 심한 정도와 기관지 세척액 ADA 농도간에 어떠한 상관성이 있는지에 대해서는

Table 2. Sensitivity and specificity on variable cut-off values

Cut-off value(U/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
6	84	81
7	72	87
8	60	94
9	48	90

알려진 바가 없어 이에 대한 연구가 추가로 진행되어야 할 것으로 보인다. 따라서 기관지 세척액 ADA는 항산성 균에 대한 객담도말 음성인 환자, 특히 객담도말 음성이면서 기관지 세척액이나 객담 PCR 양성인 환자에서 폐결핵을 진단하는데 유용할 것으로 사료되며 기관지 폐포 세척액 ADA 측정은 빠른 시간내에 결과를 확인할 수 있기 때문에 특히 결핵이 흔한 나라에서 초기 결핵의 진단에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 기관지 세척액 ADA 활성도는 폐결핵이 의심되는 환자, 특히 항산성균에 대한 객담도말 음성인 환자에서 폐결핵을 진단하는데 임상적으로 유용할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 :

폐흉수에서 ADA 활성도의 측정은 결핵성 폐흉수의 진단에 유용한 검사로 증명되어왔다. 하지만 기관지 폐포 세척액에서 ADA의 유용성에 대해서는 논란이 많으며 또한 그 연구가 극히 미미한 실정이다. 본 연구는 폐결핵의 조기진단의 생화학적 지표로서 결핵환자의 기관지 세척액 ADA의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

폐결핵이 확진된 경우를 제1군(25명)으로 하였고 폐암환자들을 제2군(26명)으로 하였으며 대조군을 제3군(10명)으로 하여 기관지 세척액 ADA 활성도에 있어서 세군 사이에 차이가 있는지를 비교 분석하였다. ADA 측정은 *Giustiz* colorimetric 방법으로 시행하였다.

결 과 :

기관지 세척액 ADA 활성도는 제1군에서 제2군과 제3군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.01$).

결 론 :

기관지 세척액 ADA 활성도는 폐결핵이 의심되는 환자에서 폐결핵을 진단하는데 유용할 것으로 사료된다.

색인 단어 : 폐결핵, Adenosine deaminase, 기관지 세척액

참 고 문 헌

1. Orphanidou D, Strakakos G, Rasidakis A, Toubis M, Samara J, Bakakos P, Jordanoglou J. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:147-52.
2. Rom WN, Garay SM. Tuberculosis. 1st Ed. Boston: Little Brown and Company; 1996.
3. Wilkins EGL, Shaw RJ, Godfrey-Faussett P. Chapter 17. Recent advance in diagnostic technique. In: Davies PDO. Clinical tuberculosis. 1st Ed. London: Chapman and Hall Medical; 1994. p. 365.
4. Kvale PA. When should patients suspected of tuberculosis undergo bronchoscopy? *J Bronchoscopy* 1995;2:89-91.
5. Grewall RG, McGregor CC, Randolph PC. Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV infected patients. *J Bronchology* 1995;2:92-7.
6. Chan HS, Sun JM, Hoheisei GB. Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Lung* 1990;168:215-20.
7. Russell MD, Torrington GK, Tenholder FM. A ten-year experience with fiberoptic bronchoscopy for mycobacterial isolation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1069-71.
8. Kennedy JD, Lewis PW, Barnes EP. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1992;4:1040-44.

9. Al-Shammary F. J. Adenosine deaminase activity in serum and pleural effusion of tuberculous and non-tuberculous patients. I *BIOCHEM MOL* 1997;43:763-79.
10. Gkis C, Calia G, Naitana A, Contu A. Serum and pleural adenosine deaminase activity. Correct interpretation of the findings. *Chest* 1991;99:1555-56.
11. Bueso JF, Hernando V, Garcia-Buela JP, Juncal ID, Egana MTM, Martinez MTM. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural/serum lysozyme ratio in pleural effusion. *Chest* 1989;93:303-7.
12. Banales JL, Pineda RP, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1991;99:355-7.
13. Augerer JPJ, Dosthuizen Heila, Retief J H, Bissbort S H. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzyme in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1994;106:33-6.
14. Walker DA, Tayler IK, Mitchell DM, Shaw RJ. Comparison of polymerase chain reaction amplification of two mycobacterial DNA sequence, IS6110 and 65kDa antigen gene, in the diagnosis of tuberculosis. *Thorax* 1992;47:690.
15. 김상재. 결핵의 진단. 결핵 및 호흡기 질환. 1998;45:675-85.
16. Baughman PR, Dohn NM, Laudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infection. *Chest* 1991;99:92-7.
17. Danek SJ, Bower JS. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:677-9.
18. Wallace JM, Deutsch AL, Harrell JH, Moser KM. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 1981;70:1189-94.
19. Pushpakom R, Bovornkitti S, Ong-ajyuth S, Vanittanakon N. Adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage fluids(BALF):test for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thai J Tuberc Chest Dis* 1988;9:63-9.
20. Albera C, Mabritto I, Chio P, Solidoro P, Marchetti L, Possi E. Adenosine deaminase activity and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis* 1993;10:18-25.