

□ 원 저 □

자동화학분석기를 이용한 흉막액내 ADA 활성치 측정의 유용성에 관한 연구

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 임상병리학교실**, 강릉동인병원*

류정선 · 응석중 · 송광선 · 신계철
이원식* · 감신구 · 어영** · 윤갑준**

= Abstract =

The Usefulness in an Automated Kinetic Method in Determining of ADA Activity in Pleural Fluid

Jeong Seon Ryu, M.D., Suk Joong Yong, M.D., Kwang Seon Song, M.D.
Kye Chul Shin, M.D., Won Sik Lee, M.D.,* Shin Ku Kang, M.D.
Uh Young, M.D.** and Kap Jun Yoon, M.D.**

*Department of Internal Medicine and Clinical Pathology**
Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea
Department of Internal Medicine, Dong In Hospital Kang Nung, Korea

The determination of ADA(adenosine deaminase) activity in pleural fluid is useful in differential diagnosis of pleural effusion. The conventional method of determining ADA activity used by Giusti was influenced by contamination of ammonia. Additionally, because Giusti's method was manual method a determining the ADA activities in sample, was not easily automated.

In 1993, Oosthuizen HM with colleagues developed simple kinetic method for determining ADA activity. It was reliable and suitable method for automation.

In this study, we have measured ADA activity in 162 patients with various pleural effusion by Hitachi 747 autoanalyser using the Oosthuizen kinetic method for the purpose of determination of new diagnostic cut-off value for the tuberculous effusion and evaluation of the correlation between the conventional method and new automated method. This new method of an enzymatic reaction involves 2, 6-dichlorophenolindophenol dye(DICP), adenosine, xanthine oxidase(XO), and nucleoside phosphorylase(NP).

The results were as follows:

1) The mean pleural ADA activity of the tuberculous effusion was 52.53 ± 16.43 U/L and significantly higher than that of other groups($p < 0.001$). If the diagnostic cut-off value of pleural ADA activity for tuberculous effusion is above 30 U/L, the sensitivity is 96% and the specificity is 90%.

2) The mean pleural to serum ADA activity ratio of the tuberculous effusion was 2.29 ± 0.96 and it was also significantly higher than that of other pleural groups ($p < 0.001$). If the diagnostic cut-off value of pleural to serum ADA activity ratio is 1.5, the sensitivity is 80% and the specificity is 88% in the diagnosis of tuberculous pleural effusion.

3) The new kinetic method is correlates well to Giusti's conventional method ($r = 0.971$).

In conclusion, the new kinetic method described is easily automated and seems to be suitable for the routine determination of ADA activity.

Key Words: Adenosine deaminase, Autoanalyser

서 론

여러가지 원인에 의한 흉막액의 감별진단을 위하여 흉막액의 상용검사, 세균도말 및 배양검사, 세포진검사 등이 이용되고 있지만 확진을 위해서는 흉막조직생검이 가장 바람직하다고 하겠다. 그러나, 이와같은 여러가지의 검사를 하더라도 약 10~25% 정도에서는 그 원인을 알기가 어렵다고 하였다²⁾. 국내에서는 흉막액의 원인으로 결핵에 의한 경우가 가장 많아 60~70%를 차지하고 있으나, 최근에 들어와 폐암의 발생빈도가 증가됨에 따라서 악성종양에 의한 경우가 점차로 증가되고 있는 추세이다¹⁹⁾. 임상적으로 결핵성에 의한 흉막액과 비결핵성에 의한 흉막액의 감별진단에서 Adenosine deaminase(이하 ADA로 약함) 활성치의 측정이 유용하다고 알려져 있으나, 그 측정 방법의 기술적인 어려움으로 일반 검사실에서 널리 이용되지 못하고 있는 실정이다.

현재 국내에서는 ADA 활성치의 측정은 adenosine 기질에서 ADA에 의한 탈아미노작용에 의해서 inosine과 암모니아로 될 때 발생하는 암모니아를 Berthelot's 반응을 이용하여 측정하는 Giusti 등¹⁸⁾에 의한 비색법을 많이 이용하고 있다. 그러나 이 방법은 자동화가 어려우며 기기내의 암모니아와 내인성 암모니아 등에 의한 오염의 가능성이 있다. 1969년 Hopkinson 등²⁴⁾은 nucleoside phosphorylase(NP)와 xanthine oxidase(XOD)의 두가지 효소를 이용하여 ADA 활성치 측정의 새로운 방법을 기술하였고, 1993년 Olsthuizen 등³⁾은 이 방법을 이용하여 ADA 활성치 측정을 자동화 하

였다.

이에 저자들은 Giusti 등에 의한 방법의 단점인 내인성 암모니아에 의한 오염의 가능성을 배제하고, 일반검사에서 쉽게 사용할 수 있게 자동화가 가능한 Oosthuizen 등에 의한 방법으로 ADA 활성치를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년 5월부터 1995년 7월까지 연세대학교 원주의과대학 부속 원주기독병원에 흉막질환으로 입원하여 그 원인이 확진된 흉막 삼출액 환자 137예와 흉막 여출액 환자 25예를 대상으로 하였다. 대상환자의 연령 분포는 15세에서 86세로 평균연령은 $52.88 \sim 18.46$ 세였으며(Table 1), 성별 분포는 남자가 102명, 여자가 60명이었다. 환자는 임상소견, 흉부 X선 검사, 흉막액 상용검사, 세균학적 검사, 세포진 검사 및 흉막생검을 토대로 최종 진단에 따라서 결핵성 흉막염 환자 53예, 악성 흉막염 51예, 농흉 환자 14예, 폐렴성 흉막염 환자 18예, 흉막 여출액 환자 26예 등 5군으로 나누어 관찰하였다.

결핵성 흉막액의 진단은 흉막 조직생검으로 확진하였고, 흉막 조직생검에서 만성 염증 및 섬유화를 보인 환자에서 항결핵제의 투여로 흉막액이 치유된 경우도 포함 하였다.

악성 흉막액의 진단은 흉막액의 세포진검사 및 흉막액의 조직검사로 진단하였으며 원인 질환으로는 폐암이 46예, 유방암 2예, 간암 2예, 위암 1예 이었다.

Table 1. Age and Sex Distribution In 5 Groups

Group	Cause	No. of Case	Age(year)	Sex(M/F)
I	Tuberculosis	53	43 ± 21	21 / 32
II	Cancer	51	60 ± 14	27 / 24
III	Empyema	14	47 ± 17	6 / 8
IV	Pneumonia	18	56 ± 13	7 / 11
V	Transudate	26	57 ± 14	11 / 15
	Total	162	52 ± 18	

농흉의 진단은 흉막액이 육안적 소견, 흉막액의 상용 검사 및 세균학적 검사로 진단하였다.

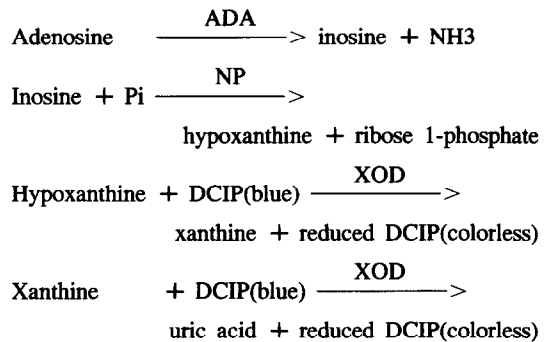
폐렴성 흉막액의 진단은 임상소견, 흉부 X선 소견 및 흉막액의 상용검사상 폐렴성 흉막염의 소견을 보였을 때 진단하였다.

흉막 여출액의 진단은 흉막액의 상용검사 소견, 이노제에 대한 반응 및 원인질환을 치료함에 따라서 흉막액의 호전이 관찰될 때 진단 하였으며, 울혈성 심부전이 11예, 간 경변이 9예, 신부전증이 6예였다.

2. 방 법

ADA의 활성치의 생화학적 측정은 Ooathuizen 등³⁾의 Kinetic method를 본원에서 일반화학 검사시 사용하는 Hitachi 747 자동화학분석기(Hitachi, Tokyo, Japan)에 적용하여 측정하였다. 그 원리는 adenosine이 ADA의 촉매작용으로 inosine과 암모니아로 전환되며 inosine에 nucleoside phosphorylase, DCIP(blue 2, 6-dichlorophenolindophenol)와 xanthine oxidase를 작용시켜 xanthine과 uric acid가 생성되게 된다. 이 과정에서 청색의 DCIP는 무색으로 변하게 되는데, 이때 나타나는 색조의 변화를 spectrophotometer로 606 nm의 파장에서 측정하여 정량화 하였다. 시약제조는 blue 2, 6-dichlorophenolindophenol(DICP; Sigma, St. Louis, USA)을 0.2 mol/L phosphate 완충용액에 녹여 0.075 mmol/L의 원액(stock solution)을 만든 후 검사당일 nucleoside phosphorylase(NP), xanthine oxidase(XOD), adenosine(Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany)을 원액에 녹여 각각의 농도를 200 U/L, 200

U/L, 20 nmol/L로 제조하였다. 시약의 PH는 7.2로 맞추었다. ADA 활성치 측정시에 일어나는 화학반응은 다음과 같다.



상기의 방법으로 측정한 ADA 활성도치는 평균±표준편차로 나타냈으며, 각 군사이의 통계학적 비교는 student t-test로 처리하였다.

결 과

1. 흉막액에서의 ADA의 활성치 비교

결핵성 흉막액에서 ADA 활성치의 평균은 52.53±16.43 U/L로서 악성 흉막액의 17.46±7.54 U/L(p<0.001), 폐렴성 흉막액의 21.96±9.65 U/L(p<0.05), 여출성 흉막액의 14.14±7.19 U/L(p<0.001)에 비하여 현저히 높았고 농흉에 비해서도 p 값이 0.028로서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2, 3). 흉막액에서 ADA의 활성치를 기존에 사용하였던 40 U/L로 기준하였을 때, 흉막액과 악성 흉막액의 감별은 민감

Table 2. Pleural ADA Activity In Groups

Group	No. of cases	ADA activity (Unit/L)	Significant difference
I Tuberculosis	53	52.53±16.43	II*, III*, IV**, V**
II Cancer	51	17.46± 7.54	III*, IV*, V*
III Empyema	14	37.61±21.69	IV*, V**
IV Parapneumonic effusion	18	21.96± 9.63	V*
V Transudate	26	14.14± 7.19	

* p<0.05, ** p<0.001

Table 3. Distribution Of Pleural ADA Activity In Group I, II

P-ADA(U/L)	~10	~20	~30	~40	~50	~60	~70	~80	~90	Total
Group I(n)	0	1	4	9	13	8	10	7	1	53
Group II(n)	6	31	12	1	1	0	0	0	0	51

Table 4. Pleural To Serum ADA Activity Ratio In 5 Groups

Group	No. of cases	P-ADA/S-ADA	Significant difference
I Tuberculosis	35	2.29±0.96	II**, IV**, V**
II Cancer	25	0.98±0.49	III*, V*
III Empyema	7	1.82±0.80	IV*, V*
IV Parapneumonic effusion	13	0.95±0.45	V*
V Transudate	16	0.54±0.34	

* p<0.05, ** p<0.001

Table 5. Distribution of Pleural To ADA Activity Ratio In Group I, II

P/S-ADA	~0.5	~1.0	~1.5	~2.0	~2.5	~3.0	~3.5	~4.0	4.0~	Total
Group I(n)	0	1	7	6	12	4	2	2	1	35
Group II(n)	5	9	8	2	1	0	0	0	0	25

도(sensitivity) 79.2%, 특이도(specificity) 98%였으며, 30 U/L로 기준하였을 때, 결핵성 흉막액과 악성 흉막액의 감별은 민감도(sensitivity) 96%, 특이도(specificity) 93%로 결핵성 흉막액을 진단할 수 있었다.

2. 흉막액 ADA/ 혈청 ADA의 활성치의 비교

각 군에서의 흉막액과 혈청에서의 ADA 활성치 비의 평균치는 결핵성 흉막액에서 2.29±0.96으로 악성 흉막액의 0.98±0.49, 폐렴성 흉막액의 0.95±0.45, 여

출성흉막액의 0.54±0.34에 비하여 p 값이 0.001 미만으로 통계학적으로 유의있게 높았다. 악성흉막액은 농흉과 여출성 흉막액에 비하여 통계학적으로 유의있게 높았으며(p<0.05), 농흉은 폐렴성 흉막액, 여출성 흉막액과 통계학적으로 유의있게 높았다(p<0.05, Table 4, 5). 흉막액과 혈청 ADA 활성치 비를 기준에 사용하였던 2.0으로 기준하였을 때, 결핵성 흉막액과 악성 흉막액의 감별은 민감도 65.7%, 특이도 96%로, 1.5로 기준하였을 때 민감도 80%, 특이도 88%로 결핵성 흉막

액을 진단할 수 있었다.

고 찰

홍맥액이 있는 환자에서 그 원인질환을 진단하기 위해서 홍맥액의 상용검사, 세균도말 및 배양검사, 세포진검사, 기관지경 검사 등을 시행하고 있으나, 확진을 위해서는 홍맥조직생검이 가장 바람직하다고 하겠다. 홍맥액의 감별에 있어서 단일 검사만으로는 확진이 어려운 경우가 많다. 결핵성 홍맥염의 경우 홍맥액의 배양검사에서 약 20~30%, 홍맥 조직생검으로는 55~80%에서만 확진이 가능하다고 한다^{4,5)}. 악성 종양에 의한 홍맥액인 경우 홍맥액의 세포진 검사로 38~72%, 홍맥생검으로 40~70% 정도에서만 확진이 가능하다고 한다^{6,7)}. 그러나, 이와 같은 여러가지의 검사를 하더라도 약 10~25% 정도에서는 그 원인을 알기가 어렵다고 하였다²⁾.

다양한 질환에 의한 홍맥액의 감별진단을 위해서 ADA를 비롯하여 lysozyme, carcinoembryonic antigen(CEA), 보체치의 측정, polymerase chain reaction(PCR), antinuclear antibody와 rheumatoid factor 등이 이용되고 있다^{8~10,28)}. 최근에 들어와 폐암의 발생빈도가 증가됨에 따라서 결핵성 홍맥액과 악성 종양에 의한 홍맥액의 감별이 임상적으로 중요하게 되었다. carcinoembryonic antigen(CEA), 염색체 분석, ADA 활성치 측정 및 홍맥액의 cytokines 등이 결핵성 홍맥액과 악성 홍맥액의 감별진단에 이용되고 있다^{9,11,13,14)}. 홍맥액의 CEA가 10ng/ml 이상이거나, 5.0~9.9ng/ml 사이 일 경우는 혈청 CEA에 비해 홍맥액의 CEA가 2배 이상일 때 다른 임상적인 소견을 고려하여 악성 종양에 의한 홍맥액을 의심할 수 있다고 하였다¹²⁾. 그러나 Rittgers 등⁹⁾은 홍맥액에서의 CEA의 측정은 다른 종양에 의한 홍맥액에서 보다는 CEA와 연관된 종양인 위장관 종양, 유방암 및 폐암 등에 의한 악성 홍맥액에서 진단적 의의가 크다고 하였다. 악성 홍맥액에서의 염색체 분석은 세포진 검사시 양성률이 64%인데 비해서 91%의 양성률을 보이고 있어 세포진 검사보다 우수하다고 한다¹¹⁾. 최근에 와서는 결핵성 홍맥액에서 활성화된 T 림파구들에 의한 다양한 종류의 cytokine의 생성

이 연구되어 왔으며, 결핵성 홍맥액과 악성 종양에 의한 홍맥액의 감별진단에 interleukin-2, interferon- γ , TNF(tumor necrosis factor) 등이 이용되고 있다¹³⁾.

ADA는 핵산대사에 관여하여 효소로서 adenosine을 inosine과 ammonia로 전환시키는데 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁾. ADA의 활성치는 적혈구에서 보다 임파구에서 10배 이상 증가되어 있으며, 홍맥액에서의 ADA의 활성치의 증가는 T형 임파구의 숫자보다 분화 및 증식 정도에 비례하는 것으로 되어 있어 임파조직의 분화 및 증식에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{1,5)}. Gibbott 등²⁰⁾이 처음으로 세포성 면역기능 장애가 심한 환자에서 ADA의 결핍을 기술한 이래, ADA의 결핍시 T형 임파구의 분화 및 증식을 막는 독성 대사물이 증가하여 세포면역기능에 장애를 초래한다고 하였으며 ADA를 세포면역의 지표로 사용할 수 있다고 하였다¹⁵⁾. ADA의 활성치는 선천성 복합면역결핍증에서 감소되며²⁰⁾ 각종 암질환⁹⁾, 바이러스성 감염²¹⁾, 간경변증²²⁾, 장티프스²³⁾와 같이 면역 반응이 증가되어 있는 경우에 ADA의 활성도가 증가되는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

결핵성 홍맥액과 악성 홍맥액에서 ADA 활성치에 대해서 여러 보고가 있어 왔으며^{14,15,26)}, Baganha 등²⁷⁾은 결핵성 홍맥액과 악성 홍맥액에서 T형 임파구의 숫자는 증가하나 결핵성 홍맥액에서 주로 CD4 T형 임파구들이, 악성 홍맥액에서는 주로 CD8 T형 임파구들이 증가된다고 하였다. ADA는 주로 CD4 T형 임파구에 의해 생성이 증가되므로 악성 홍맥액에서보다 결핵성 홍맥액에서 ADA의 활성치가 증가되는 것으로 되어 있다²⁷⁾. 그외에 홍맥액에서 ADA의 활성치가 증가하는 경우에는 결핵성 홍맥염, 류마티스성 홍맥염, 농흉 등이 있으며, ADA의 활성치는 다른 질환에 의한 홍맥액과의 감별에 도움이 되고 있다^{14,15)}.

ADA 활성도의 측정에는 여러 방법들이 제시되어 왔으며^{16~18)}, 그 가운데 Giusti 등과 Ellis 등¹⁷⁾에 의한 두가지 방법이 현재 가장 많이 이용되고 있는 실정이다. 현재 국내에서는 주로 Giusti 등에 의한 방법이 많이 사용되고 있으며, 이 방법은 ADA의 촉매작용의 산물인 암모니아를 측정하는 것이다. 이에 비해 Ellis 등이 제안한 방법은 유리되는 암모니아를 효소성 측정법

으로 검사하는 방법이다. 그러나, 이 방법들은 측정방법의 자동화가 어려워 쉽게 사용하기 힘들고 암모니아를 측정함으로써 내인성 암모니아와 기기 Line의 암모니아 오염 등에 의해 영향을 받아서 ADA 활성치의 측정에 오차가 발생할 수 있다고 하였다³⁾. 1993년 Oosthuizen 등은 hypoxanthine과 Xanthine이 산화하는 동안 전자 수용체인 DCIP 염료가 청색에서 무색으로 환원되는 것을 606nm에서 Spectinometry로 측정하는 방법을 개발하여 암모니아에 의한 오염을 막을 수 있게 되었으며, 쉽게 자동화가 가능하게 되어 일반생화학적 검사로서 시행할 수 있게 되었다. ADA 활성도는 표준화가 되어 있지 않으며, 측정방법에 대해서도 참고 방법이 없으므로 측정법의 정확성을 알기 어렵고 단지 직선성과 흔히 이용되는 기존의 방법과의 상관성을 비교할 수 밖에 없다. Oosthuizen 등³⁾은 5U/L에서 100U/L 까지 직선성이 있음을 확인하였고, 200U/L까지도 직선성을 보일 수 있다고 하였다. 검사중(within-run) 정밀도 및 검사간(between-run) 정밀도에 대해서 Ellis 등³⁰⁾은 유리되는 ammonia를 효소측정법으로 측정한 정밀도의 결과는 검사중 정밀도가 1.6~12%로 농도별로 차이가 없었으며, 검사간 정밀도는 6.8% 이었다. Oosthuizen 등³⁾의 결과는 검사중 정밀도가 7% 이하, 검사간 정밀도는 오히려 낮아 5% 이었다. 윤 등²⁵⁾은 기존의 ADA 활성치 측정법인 Giusti 등에 의한 방법에 의한 결과(X)와 Oosthuizen 등에 의한 측정법을 Hitachi 747 자동화학 분석기에 적용한 방법에 의한 결과(Y)를 비교하였을 때, $Y=8.67+0.52X$ 였으며 상관성은 상관계수(r)가 0.971로 매우 좋은 상관성을 보였으며, 이는 Oosthuizen 등³⁾의 결과와 비슷하였다고 하였다. 검사중 정밀도는 각각 다른 환성도를 갖는 세개의 검체(평균±SD: 6.4 ± 0.4 U/L, 16.1 ± 0.1 U/L, 102.6 ± 5.7 U/L)에서 각각 6.5%, 0.9%, 5.5%로 농도 별로 다소 차이를 보였으며, 검사간 정밀도는 서로 서로 활성도를 갖는 두 개의 검체에서 각각 9.1%, 7.7%로 다소 높은 CV(variation of coefficient) 값을 보였다고 하였다. 여러 방법들간의 정밀도의 차이는 측정방법이 달라서 생기는 고유의 문제이며, 또한 방법간의 pH의 차이와¹⁸⁾ 혈청내 존재하는 두 가지의 동위효소(isoenzyme)가 각각 다른 적정 Km과 pH를 갖기 때문일 것이라고 사료

된다³¹⁾.

Piras 등¹⁵⁾은 결핵성 흉막액에서 ADA 활성치가 악성 흉막액에 비해서 유의있게 높다는 보고를 하였고, 국내에서 성 등²⁶⁾은 ADA 활성치를 50 U/L로 기준하였을 때 감수성(sensitivity)이 100%였으며, 특이성(specificity)은 92%였다고 하였다. 본 연구에 있어서 흉막액에서의 ADA 활성치는 결핵성 흉막액이 $52.53\pm16.43\%$ U/L로 제일 높았으며 결핵성 흉막액은 악성 흉막액, 폐렴성 흉막액, 여출성 흉막액에 비해 p값이 0.001 미만으로 통계학적으로 유의있게 높았으며 농종과도 p값이 0.028로서 통계학적으로 유의있게 높았다. 악성 흉막액의 ADA 활성치는 여출성 흉막액을 제외한 나머지 군에 비해서 통계학적으로 유의있게 낮았다. 본 연구에서 결핵성 흉막액의 경우 ADA 활성치가 30 U/L 미만이었던 4예를 제외하고 모두 30U/L 이상이었으며 악성 흉막액과 폐렴성 흉막액에서 각각 2예, 4예를 제외하곤 모든 예에서 30U/L 미만이었으며, 여출성 흉막액의 전예에서 30U/L 미만이었다. 흉막액에서 ADA 활성치를 30U/L로 기준하였을 때 결핵성 흉막액과 악성 흉막액의 감별은 민감도(sensitivity) 96%, 특이도(specificity) 93%로 결핵성 흉막액을 진단할 수 있었으며 현재 ADA 활성치 측정에 주로 사용되는 Giusti 등에 의한 ADA 활성치 측정과 차이가 없었다.

흉막액과 혈청 ADA 활성치의 비에 대해서 송 등²⁹⁾은 흉막액과 혈청 ADA 활성치의 비를 2.0으로 기준하였을 때 민감도 74%, 특이도 87%로 결핵성 흉막액을 비결핵성 흉막액과 감별하는데 도움이 된다고 하였다. 본 연구에서 흉막액과 혈청 ADA 활성치의 비는 결핵성 흉막액에서 2.29 ± 0.96 으로 제일 높았으며, 이는 국소면역반응에 기인함으로 보였고 악성 흉막액, 폐렴성 흉막액, 여출성 흉막액에 비해서 p 값이 0.001 미만으로 통계학적으로 유의있게 높았다. 흉막액과 혈청 ADA 활성치 비를 1.5로 기준하였을 때 결핵성 흉막액과 악성 흉막액의 감별은 민감도 80%, 특이도 88%로 결핵성 흉막액을 진단할 수 있었으며 기존의 연구 결과와 차이가 없었다.

요 약

연구배경: 현재 국내에서 ADA의 활성치의 측정은

adenosine 기질에서 ADA에 의한 탈아미노작용시 발생하는 암모니아를 Berthelot's 반응을 이용하여 측정하는 Giusti 등에 의한 비색법이 많이 이용되고 있다. 그러나 이 방법은 자동화가 어려워 쉽게 사용하기 어려우며 기기내의 내인성 암모니아 등에 의한 오염의 가능성이 있다. 1993년 Oosthuizen 등³⁾은 nucleoside phosphorylase(NP)와 Xanthine oxidase(XOD)을 이용하여 ADA 활성치 측정을 자동화 하였다. 저자들이 측정한 ADA 활성치와 기존의 ADA 활성치 측정결과에 대한 보고를 비교함으로써 Oosthuizen 등에 의한 ADA 활성치 측정의 자동화의 유효성을 알아보고자 하였다.

방법: 1994년 5월부터 1995년 7월까지 연세대학교 원주의과대학부속 원주기독병원에 흉막액으로 입원하여 그 원인이 확진된 162명의 환자를 각각의 원인 질환에 따라서 5개 군(I: 결핵성 흉막액, II: 악성 흉막액, III: 폐렴성 흉막액, V: 여출성 흉막액)으로 나누었으며 Oosthuizen 등에 의한 ADA 활성치 측정법을 Hitachi 747 자동화학분석기에 적용하여 각 군에서 흉막액의 ADA 활성치와 및 흉막액과 혈청에서 ADA 활성치의 비를 측정하였다.

결과:

1) 결핵성 흉막액의 ADA 활성치는 52.53 ± 16.43 U/L로서 나머지 군에 비하여 통계학적으로 유의있게 높았으며(II, IV, V 군은 p값이 0.001 미만, III 군은 p값이 0.05 미만) 흉막액에서 ADA의 활성치를 30 U/L로 기준하였을 때 결핵성 흉막액과 악성 흉막액의 감별은 민감도(sensitivity) 96%, 특이도(specificity) 93%로 결핵성 흉막액을 진단할 수 있었으며 이는 기존의 보고와 차이가 없었다.

2) 흉막액과 혈청 ADA 치의 비는 결핵성 흉막액에서 2.29 ± 0.96 으로 농도를 제외한 나머지 군에 의해서 통계학적으로 유의있게 높았다($p < 0.001$). 흉막액과 혈청 ADA 활성치 비를 1.5로 기준하였을 때 결핵성 흉막액과 악성 흉막액의 감별은 민감도 80%, 특이도 88%로 결핵성 흉막액을 진단할 수 있었으며, 이는 기존의 연구 결과와 차이가 없었다.

3) Oosthuizen 등에 의한 ADA 활성치 측정법을 Hitachi 747 자동화학분석기에 적용한 새로운 방법은 r값이 0.971로 Giusti 등에 의한 기존의 방법과 높은 상

관관계를 보였다.

결론: ADA 활성치 측정에 Oosthuizen 등에 제안한 새로운 방법은 현재 사용되는 Giusti 등의 비색법에 의한 ADA 활성치 측정과 차이가 없었으며, 일반 검사실에서도 쉽게 사용될 수 있는 장점이 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Van der Weyden MB, Kelley WN: Human adenosine deaminase. Distribution and properties. *J Biol Chem* **251**:5448, 1976
- 2) Storey DD, Dines DE, Coles DT: Pleural effusion. A diagnostic dilemma. *JAMA* **236**:2183, 1976
- 3) Oosthuizen HM, Ungerer JPI, Bissbort SH: Kinetic determination of serum adenosine deaminase. *Clinical Chemistry* **39**:2182, 1993
- 4) Sharer L, McClement JH: Isolation of tubercle bacilli from needle biopsy specimens of parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* **97**:466, 1968
- 5) Scerbo L, Keltz H, Stone DJ: A prospective study of closed pleural biopsies. *JAMA* **218**:377, 1971
- 6) Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS: Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving pleura. *Chest* **67**:5, 1975
- 7) Johnson WD: The cytological diagnosis of cancer in serious effusion. *Acta Cytol* **10**:161, 1966
- 8) Klockars M, Pettersson T, Riska H, Hellstrom PE, Norhagen A: Pleural fluid lysozyme in human disease. *Arch Intern Med* **139**:73, 1979
- 9) Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE, Kupchik HZ, Marcel BR, Koff RS, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Annals of internal medicine* **88**:631, 1978
- 10) Halla JT, Schrobenloher RE, Volanakis JE: Immune complexes and other laboratory features

- of pleural effusions. A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other disease. *Ann Intern Med* **92**:748, 1980
- 11) William HF, Rose Marie Ward BS, Mario RB: Diagnosis of pleural effusions by chromosome analysis. *Chest* **81**:193, 1982
 - 12) Nystrom JS, B dyce, Wada J, Bateman JF, Haverback B: Carcinoembryonic antigen titers on effusion fluid. A diagnostic tool? *Arch Intern Med* **137**:875, 1977
 - 13) Barnes PF, Lu S, Arams JS, Wang E, Uamamura M, Modlin RL: Cytokine production at the site of disease in hyman tuberculosis. *Infection and immunity* **61**:3482, 1993
 - 14) 장상호, 장준, 송희영, 김성규, 김기호: 흉막액 Adenosine deaminase 활성도의 진단적 가치에 관한 연구. *대한내과학회지* **31**:214, 1986
 - 15) Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G: Adenosine Deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J* **2**:1751, 19778
 - 16) Heinz F: Adenosine deaminase: UV method. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods in enzymatic analysis*. Weinheim: Verlag Chemie. Vol 4, 3rd ed. 308, 1984
 - 17) Ellis GG, Goldgerg DM: A reduced nicotinamide adenine dinucleotide-linked kinetic assay for adenosine deaminase activity. *J Lab Clin Med* **76**:507, 1970
 - 18) Giusti G: Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York Academic Press Inc 1092, 1974
 - 19) 조영철, 김원호, 이상무, 박병기, 도사금: 늑막침생검의 진단적 의의: *대한내과학회지* **23**:361, 1980
 - 20) Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ: Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* **2**:1067, 1972
 - 21) Goldberg DM: Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice. *Br Med J* **1**:353, 1965
 - 22) Raczynsska J, Jonas S, Krawczynski J: Diagnostic value of adenosine deaminase in some liver disease. *Clin Chim Acta* **13**:151, 1966
 - 23) 강신덕, 김영조, 이상용, 유언호, 김종숙: 정상인 및 장티푸스 환자에서의 Adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과학회지* **22**:612, 1979
 - 24) Hopkinson DA, Cook PJJ, Harris H: Further data on the adenosine deaminase(ADA) polymorphism and a report of a new phenotype. *Ann Hum Genet* **32**:361, 1969
 - 25) 윤갑준, 신동훈, 권선규: Hitachi 747 자동화학분석기를 이용한 혈청 Adenosine deaminase의 측정. *대한임상병리학회지* **14**:302, 1994
 - 26) 성낙억, 신계철, 이홍재, 이경원: 각종 늑막 저류에서 Adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과학회지* **33**:240, 1987
 - 27) Baganha MFB, Pego A, Lima MA, Corderirp AR: Serum and pleural adenosine deaminase* Correlation with lymphocytic populations. *Chest* **97**:605, 1990
 - 28) Jack TC: New technologies in the diagnosis of tuberculosis. *Seminar Resp Inf* **9**:62, 1994
 - 29) 송광선, 안강현, 이원연, 이용규, 용석중, 신계철: 각종 흉막액의 Adenosine deaminase, 가용성 Interleukin-2 수용체 및 T형 림프구 아형의 변화에 관한 연구. *대한내과학회지* **47**:1073, 1994
 - 30) Ellis G, Spooner RJ, Goldberg DM: Automated kinetic assays for routine determination of adenosine deaminase and guanase activities of hyman serum. *Clin Chem Acta* **47**:75, 1973
 - 31) Gakis C, Calia GM, Naitana AGV, Ortu AR, Contu A: Serum and pleural adenosine deaminase activity. *Chest* **99**:1556, 1990