

결핵성 심낭삼출액에서 Adenosine Deaminase 활성도의 진단적 의의*

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

박금수 · 김철한 · 민병철 · 최경훈

= Abstract =

Diagnostic Value of Adenosine Deaminase Activity in Tuberculous Pericardial Effusion

Keum Soo Park, M.D., Chul Han Kim, M.D.,

Byoung Chul Min, M.D., Kyung Hoon Choe, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University

Adenosine deaminase(ADA) is an enzyme capable of catalysing the pathway from adenosine to inosine. Previous studies have shown that this enzyme may be useful in recognition of a tuberculous etiology of pleural, peritoneal, or meningeal effusions.

ADA activity was studied in 42 patients with large amount of pericardial effusion. Patients were subdivided into the following four groups : (A) 15 cases of tuberculous effusions : (B) 4 with pyogenic effusions : (C) 15 with idiopathic effusions : (D) 9 with malignant effusions.

The results were as follows :

1) The mean ADA activities assessed in pericardial effusions were 134.0 ± 77.6 U/L in group A : 93.8 ± 43.8 in group B : 38.3 ± 23.2 in group C : 27.3 ± 20.8 in group D. Comparing the level achieved in group A with all others, the difference is significant at the $p < 0.001$ level.

2) The mean ADA activities assessed in sera were 50.7 ± 57.2 U/L in group A : 63.5 ± 24.1 in group B : 25.9 ± 12.0 in group C : 14.0 ± 7.5 in group D. Comparing the level achieved in group A with all others, there is no significant difference.

3) Specificity(0.87) and sensitivity(0.93) of the test for the differential diagnosis of patients with tuberculous effusion from those with idiopathic effusion is high, when a value of more than 50 U/L is considered.

In conclusion, the assessment of ADA in pericardial effusions is of great value in the diagnosis of tuberculous pericarditis.

KEY WORDS : Adenosine deaminase activity · Tuberculous pericardial effusion.

*본 논문의 요지는 제 33차 대한순환기 학회 석상에서 발표하였음.

서 론

결핵성 심낭염은 우리나라에서 흔히 접할 수 있는 질환으로 적절한 치료를 위하여 정확한 진단이 요구되나, 지금까지 결핵의 진단을 위하여 사용되어온 심낭삼출액에서의 *Mycobacterium tuberculosis*의 도말검사나 균주배양검사 등은 감수성이 낮고 많은 검사시간이 요구되어 진단에 어려움이 많았다^{1,2)}.

Adenosine deaminase(ADA)는 핵산대사에 관여하는 효소로서 주로 T림파구에서 검출되며³⁾, 장티프스⁴⁾, 감염성 단핵구증⁵⁾, 지중해열⁶⁾과 같은 세포성 면역 반응이 증가되어 있는 경우 ADA활성도가 증가되며, 신천성 복합 면역결핍증⁷⁾에서는 감소된다고 알려져 있다. 특히 결핵성 늑막저류, 복수, 뇌척수액에서 현저히 ADA활성도가 증가하여 결핵의 진단에 도움을 줄 수 있으며, 검사방법이 비교적 용이하고 높은 진단적 감수성과 특이성을 가지고 있어 결핵의 보조적 진단방법으로 이용될 수 있음을 여러 연구에서 발표한 바 있다⁸⁻¹¹⁾.

저자들은 결핵성 심낭염에서 ADA활성도의 진단적 가치를 알아보고자 심낭삼출액으로부터 ADA활성도를 측정하여 결핵성 심낭염과 다른원인에 의해 유발된 심낭염에서의 차이를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1986년 3월부터 1989년 3월까지 연세대학교 원주의과대학 부속 원주기독병원에 입원하여 심낭천자를 시행하여 심낭삼출액의 분석이 가능하였던 42명의 환자를 대상으로 하였으며, 다음의 진단기준에 의거 4군으로 병인을 분류하였다.

1) A군은 결핵성 심낭염 환자 15예로서 심낭생검상 만성 육아종성 염증소견을 보였거나 심낭삼출액 또는 심낭조직의 결핵균 배양검사상 결핵균이 확인된 5예, 늑막저류나 늑막생검상 결핵균이 확인되었거나 조직소견을 보여 결핵성 심낭염으로 추정된 5예, 흉부 X선상 활동성 병변이 있고 객담검사상 결핵균이 검출되어 결핵성 심낭염으로

Table 1. Diagnosis of tuberculous pericarditis in 15 patients

Case	Sex	Age	Pericardial		Pleural		Pulmonary	Lymph Node
			AFB	Biopsy	AFB	Biopsy	AFB	Biopsy
1.	M	46	Pos	—*	—	—	Pos	Pos
2.	F	46	Pos	—	—	—	Pos	—
3.	F	15	Pos	—	—	—	Neg	—
4.	M	21	Pos	—	Neg	Pos	Ne	—
5.	M	32	Neg	Pos	—	—	Pos	—
6.	M	53	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	—
7.	M	33	Neg	—	Pos	Pos	Neg	—
8.	F	70	Neg	—	Neg	Pos	Neg	—
9.	F	64	Neg	—	Neg	Pos	Neg	—
10.	M	73	Neg	—	Neg	Pos	Neg	—
11.	M	64	Neg	—	—	—	Pos	—
12.	F	20	Neg	—	—	—	Pos	—
13.	F	31	Neg	—	—	Pos	—	—
14.	F	62	Neg	—	—	—	Pos	—
15.	M	75	Neg	—	—	—	Pos	—

*not done. AFB=acid fast bacilli ; Pos=positive diagnostic finding ; Neg=negative diagnostic finding.

추정한 5예이었다(Table 1).

2) B군은 화농성 심낭염 환자 4예로서 심낭삼출액의 특징적인 육안소견, 상용검사 및 세균학적 검사로 진단하였으며, 4예 모두에서 심낭천자상 농양이 나왔으며, 이중 1예에서만 세균학적 검사상 *Staphylococcus aureus*가 배양되었다(Table 2).

3) C군은 특발성 심낭염 환자 15예로 심낭염을 일으킬 수 있는 원인을 찾기 위하여 각종 검사를 시행하였으나 특별한 원인을 발견할수 없었으며, 이중 4예에서 시행한 심낭생검상에도 chronic nonspecific inflammation 이외의 소견을 발견할 수

없었고, 전 예에서 치료 경과상 항 결핵제의 투여 없이도 호전을 보였던 환자를 이 군으로 분류하였다(Table 3).

4) D군은 전이암에 의해 심낭염을 일으켰던 환자 8예로서 심낭삼출액에서의 세포진 검사상 8예 전부에서 악성세포가 확인되었고, 그 원인질환은 폐암 5예, 위암 1예이었고, 원발병소를 발견 못한 경우가 2예 있었다(Table 4).

2. ADA활성도 측정방법

ADA활성도의 측정은 Giusti¹⁵⁾의 방법을 사용하였는데, adenosine이 ADA의 촉매작용으로 inosine

Table 2. Diagnosis of pyogenic pericarditis in 4 patients

Case	Sex	Age	LDH(U/L)		P.E culture	Associated disease
			P.E	Seru		
1.	F	32	8162	831	Staphylo. Aureus	SLE, CRF
2.	M	55	1811	477	No growth	D.M., SIADH, Pleural effusion
3.	M	55	215	216	No growth	D.M., Pneumonia, Parapneumonic effusion
4.	M	15	990	546	No growth	

Pos=positive diagnostic finding ; Neg=negative diagnostic finding.

Table 3. Diagnosis of idiopathic pericarditis in 15 patients

Case	Sex	Age	LDH(U/L)		Pericardial		
			P.E	Serum	AFB	Cytology	Biopsy
1.	M	55	312	289	Neg	Neg	CNI
2.	M	19	911	368	Neg	Neg	CNI
3.	M	72	312	236	Neg	Neg	CNI
4.	F	62	200	236	Neg	Neg	CNI
5.	F	59	181	204	Neg	Neg	—*
6.	F	53	928	537	Neg	Neg	—
7.	F	65	569	153	Neg	Neg	—
8.	F	52	347	383	Neg	Neg	—
9.	M	18	743	327	Neg	Neg	—
10.	M	23	437	268	Neg	Neg	—
11.	F	51	964	829	Neg	Neg	—
12.	F	51	833	383	Neg	Neg	—
13.	F	51	569	712	Neg	Neg	—
14.	F	51	532	335	Neg	Neg	—
15.	M	87	119	150	Neg	Neg	—

*not done. P.E=pericardial effusion ; AFB=acid fast bacilli ; Pos=positive diagnostic finding ; Neg=negative diagnostic finding ; CNI=chronic nonspecific inflammation.

Table 4. Diagnosis of malignant pericarditis in 8 patients

Case	Sex	Age	Pericardial		Primary Cancer origin
			Cytology	Biopsy	
1.	M	55	Epidermoid	—*	Lung
2.	M	61	Epidermoid	—	Lung
3.	F	55	Epidermoid	CNI	Lung
4.	M	57	Adeno	—	Lung
5.	M	58	Oat cell	Oat cell	Lung
6.	F	54	Adeno	—	Stomach
7.	M	66	Epidermoid	—	Unknown
8.	F	30	Papillary	Papillary	Unknown

*not done ; Pos=positive diagnostic finding ; Neg=negative diagnostic finding ; CNI=chronic nonspecific inflammation.

Table 5. Adenosine deaminase activity(ADA) in pericardial effusion in different groups of patients

Group	No.(n)	ADA(U/L)		Significant Difference
		Mean± SD	Range	
A : Tuberculous	15	134.0± 77.6	21.5—318.5	C,D(p<0.001)
B : Pyogenic	4	93.8± 43.8	43.0—144.6	C,D(p<0.005)
C : Idiopathic	15	38.3± 23.3	12.9— 96.3	
D : Malignant	8	27.3± 20.8	6.0— 62.3	

*No significant difference between group A and B, group C and D.

과 ammonia로 전환될 때 발생하는 ammonia를 알카리성 용액에서 sodium hypochlorite 및 phenol과 반응케하여 나타나는 청색의 indophenol을 spectrophotometer 4010(Clinicon)을 이용하여 623nm의 파장에서 비색정량하여 측정하였다. 심낭삼출액은 소량의 H₂SO₄와 KMnO₄를 첨가하여 암모니아가 제거된 시험관에 채취하여 원심분리 후 상층액을 4℃냉장고에 보관한 후 5일이내에 검사하였으며, 완충용액의 pH는 6.5로 하였다.

각군의 측정치는 평균 ± 표준오차로 나타냈고 검사결과의 유의성에 대한 통계학적 검정은 Student's t-test를 시행하였다.

결 과

심낭삼출액에서의 ADA활성도는 결핵성이 134.0 ± 77.6 U/L, 화농성이 93.8±43.8 U/L, 특발성이 38.3±23.3 U/L, 전이암에 의한 경우가 27.3±20.8

U/L로서 결핵성의 경우 특발성과 전이암에 비해 ADA활성도가 현저히 증가하여 통계적 차이를 보였으나(p<0.001), 화농성에 비하여는 유의있는 차이가 없었다(Table 5, Fig. 1).

혈청에서의 ADA활성도는 결핵성이 50.7±57.2 U/L, 화농성이 63.5±24.1 U/L, 특발성이 25.9±12.0 U/L, 전이암에 의한 경우가 14.0±7.5 U/L로 결핵성의 경우 화농성, 특발성, 전이암에 비하여 통계적 차이를 보이지 않았으나, 화농성의 경우 특발성과 전이암에 비하여 유의한 차이를 보여 주었다(p<0.005), (Table 6, Fig. 2).

결핵성과 특발성 심낭액을 구별하는 ADA감별점을 50U/L로 하였을 때의 감수성은 93%, 특이성은 87%이었다.

고 안

결핵성 심낭염은 서구 여러 나라에서는 드문 질

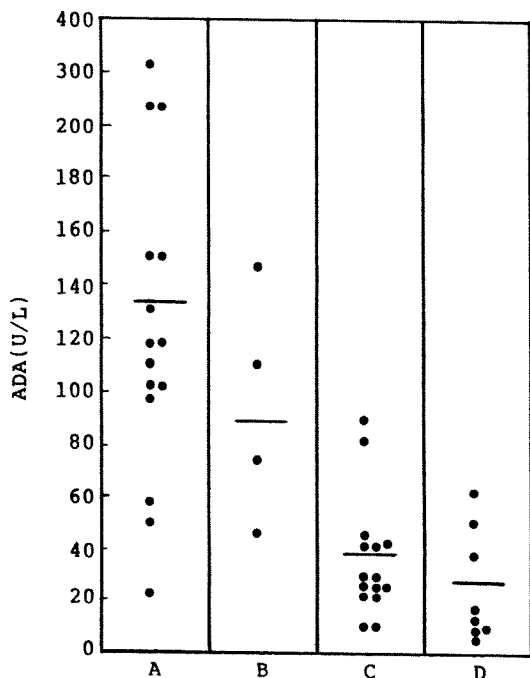


Fig. 1. Adenosine deaminase activities in pericardial effusion of various causes. Horizontal bar is mean value. (A : Tuberculous, B : Pyogenic, C : Idiopathic, D : Malignant)

환으로 알려져 있으나^{1,2,16)} 아직까지 우리나라에서는 비교적 흔한 질환으로 생각되고 있다. 그러나 결핵성 심낭염의 진단을 위하여 심낭 삼출액의 상용검사, 세균학적 검사, 심낭생검에 의한 조직검사의 방법등이 사용되고 있으나 이러한 방법들은 진단적 감수성이 낮거나 진단에 필요한 시간이 오래 걸려서 진단에 어려움이 많으며, 바이러스 질환을 결핵성으로 오진하여 불필요한 항결핵제를 사용하는 등 적절한 치료를 시행하는데도 어려움이 많아 신속하고 정확한 진단방법이 요구되어 왔다^{2,16,17)}.

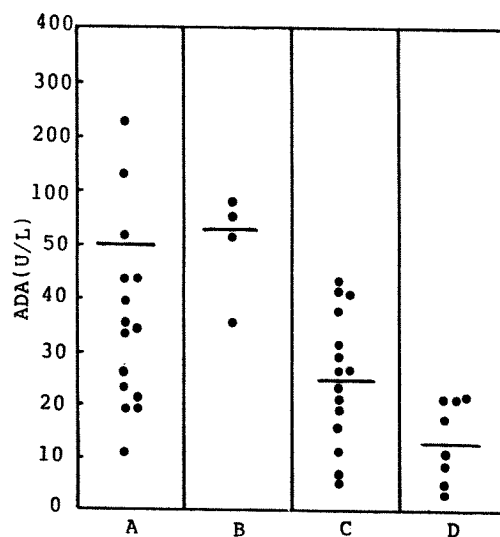


Fig. 2. Adenosine deaminase activities in serum of various causes. Horizontal bar is mean value. (A : Tuberculous, B : Pyogenic, C : Idiopathic, D : Malignant)

Sagrisa-Sauleda등²⁾은 객담배양검사상 11명중 6명에서 결핵균이 배양되어 높은 양성율을 보였으나 모든 경우 직접 도말 검사방법인 Ziehl-Neelsen 염색에서는 한 예도 발견되지 않았다고 하며, 심낭천자에 의한 삼출액에서 결핵균이 발견될 확률은 30~76%^{1,17)}로 보고 되고 있는데 이러한 낮은 진단률은 심낭삼출액내의 결핵균의 농도가 적기 때문으로 생각되고 있다¹⁸⁾. 또한 대부분의 연구에서 심낭삼출액의 직접도말법에 의해 결핵균이 검출되는 예는 한 예도 없어 Lowenstein-Jensen medium이나 Guinea pig에 접종하여야만 발견할 수 있어 배양에 여러 주일이 소요되어 진단이 늦어지는 원인이 된다²⁾. 본 연구대상의 환자중 심낭

Table 6. Adenosine deaminase activity(ADA) in serum in different groups of patients

Group	No.(n)	ADA(U/L)		Significant Difference
		Mean± SD	Range	
A : Tuberculous	15	50.7± 57.2	10.8-235.0	*
B : Pyogenic	4	63.5± 24.1	35.3- 89.4	C,D(p<0.005)
C : Idiopathic	15	25.9± 12.0	4.5- 41.6	D(p<0.01)
D : Malignant	8	14.0± 7.5	3.8- 21.9	

*No significant difference between group A and group B, C, D.

삼출액에서 결핵균이 발견된 4예 모두에서 직접 도말검사시 결핵균을 발견할 수 없었고 배양검사에서만 발견할 수 있었으며 심낭생검상 결핵에 합당한 병리소견을 보인 2예 모두에서 결핵균은 발견할 수 없어 진단하는데 많은 시간이 소요될 뿐만 아니라 검사 자체의 감수성도 낮음을 알 수 있었다.

또한 심낭생검에 의하거나 심낭박리술에 의해 조직학적 검사를 시행시 100%의 진단적 가치를 보여준다고 하나^{17,19)} 보고자에 따라서는 의음성도 있다고 하였으며²⁰⁾, 본 연구에서는 결핵성 심낭염 환자 2예에서만 조직생검이 가능하였고 시행한 2예 모두에서 결핵에 합당한 병리소견을 보여주었다. 그러나, 이러한 방법에 의한 진단은 조직을 얻는데 커다란 제한성이 있어 심낭삼출액 환자 모두에서 시행할 수 있는 방법이 될 수 없으며 심낭생검의 적응증에 합당한 환자는 아주 적어 이 검사 방법은 극히 일부의 환자에서만 가능할 뿐이다.

최근 결핵으로 확진된 늑막염, 복막염, 뇌막염 등의 환자를 대상으로 ADA의 활성도를 조사한 여러 연구결과⁸⁻¹¹⁾, ADA가 결핵성 질환의 감별 진단에 유용함을 발표한 바 있다. Ocana등¹²⁾은 늑막삼출액 ADA활성도 기준을 45 U/L로 하였을 때 감수성은 1, 특이성은 0.97이라 하였고, 성등⁹⁾은 50 U/L를 기준으로 하였을 때 감수성 1, 특이성 0.92의 높은 진단적 가치를 보여 주었으며, Martinez-Vazquez등¹³⁾과 배등¹⁰⁾은 결핵성 복막염에서 60 U/L를 기준으로 하였을 때 감수성, 특이성 모두 1로 조사되었으며 Malan등¹⁴⁾과 배등¹¹⁾은 뇌척수액에서 ADA활성도가 6 U/L이상시 결핵성 뇌막염을 강력히 의심할 수 있다고 발표하여 ADA가 결핵을 진단하는데 좋은 지표가 될 수 있음을 보여 주었다. 본 연구에서도 결핵성 심낭염 환자의 ADA는 특발성이나 전이암에 의한 경우보다 현저히 높아 ADA 활성도 기준을 50U/L로 하였을 때 감수성은 93%, 특이성은 87%로 타 연구자의 결과와 비슷한 성적을 보여 좋은 검사방법으로 생각되었다. 다만 화농성 심낭염의 경우 ADA의 측정치가 결핵성과 큰 차이없이 증가되어 있어 구별에 어려움이 있으나 임상적으로 화농성의 경우 현저한 차이를 보이며 심낭천자시 농양이 추출되어

ADA의 도움이 없이도 쉽게 감별진단이 가능하리라 생각된다.

한편 결핵성 질환에서의 ADA에 관한 여러 연구에서 결핵성삼출액에서의 ADA활성도가 현저히 증가해 있다는데 견해를 같이 하고 있으나, 혈청에서의 ADA 활성도에 관하여는 보고자에 따라 다른 견해를 발표하고 있는데, Hayashi등²¹⁾은 혈청ADA 활성도가 정상인과 악성 흉막염 환자에서 보다 결핵성 흉막염 환자에서 의의있게 높다고 하였으나, 장등⁸⁾과 Ocana등¹²⁾은 대부분의 결핵성 흉막염 환자와 악성 흉막염 환자에서 정상인과 별 차이가 없으며 흉막액의 ADA활성도가 높은 이유는 ADA생성이 국소적 염증에 기인하기 때문으로 설명하고 있다. 본 연구에서도 결핵성 심낭염 환자의 혈청에서 조사한 ADA 활성도는 다른 원인에 의한 심낭염 환자의 혈청에서의 것과 차이를 보여주지 않아 결핵성 삼출액을 늑막천자나 복수천자 등과 같은 방법으로 얻을 수 없는 경우에는 ADA 활성도 측정에 의한 감별 진단이 어려워지며 현저한 심낭삼출액이 형성되어 심낭천자에 어려움이 없는 환자에서 심낭천자에 의해 얻은 삼출액에서만 검사를 시행하여야만 진단적 가치가 있어 본 검사의 한계성을 보여주고 있다.

그러나 심낭 삼출액이 많은 환자에서 심낭천자에 의해 삼출액을 채취할 수 있는 경우, ADA활성도의 측정에 의한 결핵의 진단은 간편하고 신속히 측정할 수 있을 뿐만 아니라 비용이 저렴하여 유용한 진단방법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

결핵성 심낭염에서 ADA활성도의 진단적 가치를 알아보고자 심낭삼출액과 혈청으로부터 ADA 활성도를 측정된 결과 결핵성 심낭삼출액에서의 ADA 활성도는 특발성과 전이암에 의한 심낭 삼출액에서의 값과 비교하여 현저한 차이를 보여주었으나, 혈청에서는 차이를 보여주지 않았으며, 결핵성과 특별성 심낭액을 구별하는 ADA감별점을 50U/L로 하였을 때의 감수성은 93%, 특이성은 87%이었다.

이상의 결과로서 ADA활성도의 측정에 의한 결핵성 심낭 삼출액의 진단은 간편하면서도 비교적

신뢰할 수 있는 검사방법으로 생각된다.

References

- 1) Gooi HC, Smith JM : *Tuberculous pericarditis in Birmingham. Thorax* 33 : 94, 1978
- 2) Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J : *Tuberculous pericarditis and treatment. J Am Coll Cardiol* 11 : 724, 1988
- 3) Barton RW, Goldshneider I : *Nucleotide metabolizing enzymes and lymphocytic differentiation. Mol Cell Biochem* 28 : 135, 1979
- 4) Galanti B, Nardiello S, Russo M, Fiorentino F : *Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. Scand J Infect Dis* 13 : 47, 1981
- 5) Koehler H, Benz EJ : *Serum adenosine deaminase. Methodology and clinical application. Clin Chem* 8 : 133, 1962
- 6) Piras MA, Gakis C, Brudoni M, Andreoni G : *Immunological studies in mediterranean spotted fever. Lancet* 1 : 1249, 1982
- 7) 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
- 8) 장상호 · 장준 · 손희영 · 김성규 · 김기호 : 흉막액 adenosine deaminase 활성도의 진단적 가치에 관한 연구. 대한내과학회지 31 : 214, 1986
- 9) 성낙익 · 신계철 · 이홍재 · 이경원 : 각종 늑막 종류에서 adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. 대한내과학회지 33 : 240, 1987
- 10) 배선우 · 장우익 · 이광훈 · 차신웅 · 김남동 · 권상옥 · 신계철 · 심영학 : 조직학적으로 확진된 결핵성 복막염 환자의 복수 adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. 대한 내과학회지 36 : 73, 1983
- 11) 배선우 · 김원천 · 전근재 · 성낙익 · 최일생 · 최경규 : 결핵성 늑막염 진단에 있어서 뇌척수액 adenosine deaminase 활성도에 관한 연구 · 대한 내과학회지 34 : 519, 1988
- 12) Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Segura RM, Fernandez de Sevilla T, Capdevila JA : *Adenosine deaminase in pleural fluids : a test for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Chest* 84 : 51, 1983
- 13) Martinez-Vazquez M, Ocana I, Ribera E, Segura RM, Pascual C : *Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. Gut* 27 : 1049, 1986
- 14) Malan C, Donald PR, Golden M, Taljaard JJF : *Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. J Trop Med & Hyg* 87 : 33, 1984
- 15) Giusti G : *Adenosine deaminase. In methods of enzymatic analysis. Bergmeyer HU, ed. p 1092, New York, Academic Press Inc. 1974*
- 16) Martinez-Vazquez JM, Ribera E, Ocana I, Segura RM, Serrat R, Sagrista-Sauleda J : *Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis. Thorax* 41 : 888, 1986
- 17) Fowler NO, Manitsas GT : *Infectious pericarditis. Prog Cardiovasc Dis* 16 : 323, 1973
- 18) Schepers GWH : *Tuberculous pericarditis. Am J Cardiol* 9 : 248, 1962
- 19) Rooney JJ, Crocco JA, Lyons HA : *Tuberculous pericarditis. Ann Intern Med* 72 : 73, 1970
- 20) Cheitlin MD, Serfas J, Abard S, Glaasser SP : *Tuberculous pericarditis is limited pericardial biopsy sufficient for diagnosis? Am Rev Resp Dis* 98 : 287, 1986
- 21) Hayashi R, Ishihara Y, Kitamura S, Kosaka K : *Measurement of ADA activity in pleural effusion with special reference to carcinomatous and tuberculous pleuritis. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 19 : 35, 1981