

□ 원 저 □

폐결핵 환자의 기관지폐포세척액에서 Adenosine Deaminase 활성도에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실

천선희 · 조철호 · 김병일 · 장상호
장 준 · 김성규 · 한지숙 · 이원영

임상병리학교실

권 오 현

= Abstract =

Adenosine Deaminase Activity in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Seon Hee Cheon, M.D., Chul Ho Cho, M.D., Byung Il Kim, M.D.
Sang Ho Jang, M.D., Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D.
Jee Sook Hahn, M.D. and Won Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Oh Hun Kwon, M.D.

Department of Clinical Pathology

Adenosine deaminase (ADA) is an enzyme which is essential for the differentiation of lymphoid cells, especially T-cells and ADA plays a role in the maturation of monocyte to macrophage. Therefore ADA levels are related to stimulation of cellular immunity.

We have investigated the measurement of ADA activity in bronchoalveolar lavage fluid of the patients with active and inactive pulmonary tuberculosis and control group. The results obtained are as follows:

1) The ADA activity and corrected ADA activity from the BAL fluid in active tuberculosis group (Total Lavage ADA; 18.4 ± 22.5 mU, Total Lavage ADA/Albumin; 2.45 ± 1.61 mU/mg) were increased when compared with those in inactive tuberculosis (TL-ADA; 5.8 ± 2.5 mU, TL-ADA/Alb; 1.83 ± 0.53 mU/mg) and control (TL-ADA; 6.6 ± 4.3 mU, TL-ADA/Alb; 1.62 ± 0.60 mU/mg) groups.

2) The ADA activity and lavage ADA/serum ADA activity ratio in BAL fluid from the lesion site (TL-ADA; 42.9 ± 42.3 mU, L-ADA/S-ADA; 0.53 ± 0.32) were increased when compared with those from the non-lesion site (TL-ADA; 12.5 ± 11.2 mU, L-ADA/S-ADA; 0.29 ± 0.12) and normal side (TL-ADA; 12.7 ± 11.0 mU, L-ADA/S-ADA; 0.34 ± 0.27) in active tuberculosis group.

3) The ADA activity in BAL fluid from far advanced group (TL-ADA; 62.5 ± 30.3 mU) was increased when compared with those from the mild group (TL-ADA; 10.5 ± 7.5 mU) and moderate advanced group (TL-ADA; 13.2 ± 11.7 mU) in active tuberculosis.

4) The albumin level from the BAL fluid was correlated with the ADA activity ($R=0.89$).

5) The ADA activity recovered from the BAL fluid was correlated with the recovered lymphocyte

percentage (R=0.60).

In conclusion, the ADA activity from the BAL fluid in active tuberculosis group was increased when compared with that in inactive tuberculosis and control groups, especially from the lesion site. To evaluate the specificity of ADA determination for diagnosis of active tuberculosis, BAL must be done at lesion site of the diseased lung and the proper correcting material other than albumin must be chosen to correct the dilution factor of lavage fluid.

서 론

Adenosine deaminase (ADA)는 핵산대사에 관여하여 adenosine을 inosine으로 전환시키는 효소로서 대부분의 인체조직에 분포되어 있으며, 면역학적 기능의 변화와 관련이 있어 T-림파구의 분화 및 증식과 단핵구로부터 대식세포로의 성숙에 필요하며 ADA의 활성도는 B-림파구보다 T-림파구에서 높다¹⁻³⁾. 1972년 Giblett 등⁴⁾이 선천적인 면역결핍증 환자의 적혈구에서 ADA 활성도의 결핍을 보고하여 ADA 활성도의 부족이 면역 부전을 초래할 수 있다고 하였으며 각종 암질환, 바이러스성 간염 및 장티프스등과 같이 면역반응이 증가되어 있는 경우에는 ADA 활성도가 증가되어 있다고 보고되었다⁵⁻⁷⁾. 최근 각종 체액에서 ADA 활성도를 측정하여 결핵성 흉막염, 복막염 및 뇌막염을 진단하는데 임상적으로 이용하고 있다.

폐결핵은 기관지폐포세척액에서 림파구가 증가하는 질환의 하나이며⁸⁻¹⁰⁾, 결핵성 흉막염이나 복막염 등과 같은 면역기전의 변화가 있을 것으로 생각되고, 이러한 활동성폐결핵 환자의 기관지폐포세척액에서 측정된 ADA 활성도는 비활동성 폐결핵 환자 및 대조군에 비하여 높을 것으로 예상된다.

이에 저자들은 기관지폐포세척술을 시행한 활동성 및 비활동성 폐결핵 환자와 대조군의 기관지폐포세척액에서 ADA 활성도를 측정하여, 폐결핵의 활동성을 판정함에 있어 기관지폐포세척액의 ADA 활성도 측정의 진단적 가치를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과에서 기관지경 검사를 시행한 환자중 활동성 폐결핵 21예, 비활동성 폐결핵 8예, 대조군 6예를 대상으로 기관지폐포세척술을 시행하였다. 기관지폐포 세척액의 항산균 도

말 및 배양검사로 활동성 및 비활동성을 진단 하였는데, 활동성 폐결핵 21예중 2예가 도말 양성, 배양 양성이었으며 19예가 도말 음성, 배양 양성 이었다. 대조군은 경미한 기침이나 객담을 호소하여 기관지내시경 검사를 시행하였던 환자중 흉부 X-선상 폐에 특별한 이상이 없으며 기관지내 병변이 관찰되지 않은 환자를 대상으로 하였다.

기관지폐포세척술은 시행부위에 따른 BAL 결과의 차이를 연구하고자 무작위로 건측폐와 병측폐의 병변 및 비병변 부위에서 세척을 시행하였는데, 분절기관지 또는 세분절기관지에 기관지경을 밀착 삽입(wedging) 시킨 후 무균 생리 식염수 30 CC씩 5번, 총 150 CC로 세척하고 회수된 용액은 세장의 무균 거즈를 통해 점액을 걸러낸 후 흡입용량을 측정하고 1000 rpm으로 10분간 4°C에서 원침하였다. RPMI 1640 배지로 2회 더 세척한 후 hemocytometer를 이용하여 세포수를 측정하였다. 세포수를 1.0×10^6 /ml로 맞춘 후 이를 0.2 ml 취하여 cyto centrifuge시켜 슬라이드에 도말 건조한 후 Wright 염색법을 시행하여 구성세포들을 측정하였다. 남은 폐포세척액에서 상층액 30 CC를 취하여 Corrosion Resistance Freeze Dryer (FTS system. Stone Ridge. N.Y)를 이용하여 약 48시간 동안 동결 건조(lyophilized freezing dry)시켜 30배로 농축하였다.

농축된 기관지폐포세척액과 환자의 혈청에서 Giusti 법¹¹⁾에 따라 adenosine 기질에서 유리되는 암모니아를 측정하여 ADA 활성도를 측정 하였다. 또한 기관지폐포세척액의 희석률을 교정하기 위한 성분(correction factor)으로 albumin을 사용하였으며¹²⁾, 농축된 기관지폐포세척액에서 Lowry법¹³⁾으로, 혈청에서는 BCG (Brom Cresol Green) 법으로 albumin을 측정하였다.

ADA 활성도는 회수된 기관지폐포세척액의 30배 농축액에서 측정된 농도인 U/L 및 회수총량에서의 ADA 총량인 mU로 표시하였다.

통계처리는 Student T-test를 이용하였다.

결 과

1. 활동성 및 비활동성 결핵군과 대조군의 ADA 활성도

기관지폐포세척액의 구성세포중 임파구의 비율은 활동성결핵군이 32.4±16.4%로 비활동성결핵군의 20.4±11.4%, 대조군의 15.3±4.8%에 비하여 유의하게 증가하였다(p<0.05, Table 1). 기관지폐포세척액의 30배 농축액에서 측정된 ADA 활성도는 활동성결핵군 7.4±8.3 U/L로 비활동성결핵군 3.1±0.7 U/L, 대조군 2.9±1.2 U/L에 비하여 증가된 경향을 보였다(p>0.05). 기관지폐포세척액 전량에 포함된 ADA 총량은 활동성결핵군이 18.4±22.5 mU로 비활동성결핵군 5.8±2.5 mU, 대조군 6.6±4.3 mU에 비하여 역시 증가된 경향을 보였다(p>0.05). 활동성결핵군의 교정 ADA 활성도는 Total Lavage ADA/Albumin 2.45±1.61 mU/mg, Lavage-ADA/Serum-ADA 0.37±0.26, (Lavage-ADA/Alb)/(Serum-ADA/Alb) 9.05±

12.78(×10)로 비활동성결핵군 및 대조군에 비하여 증가되어 있었으나 유의한 차이는 없었다(Table 2, Fig. 1). 혈청 ADA 활성도는 세군간에 차이가 없었다. 기관지폐포세척액의 ADA 활성도가 증가된 경우 albumin 양도 높게 측정되었으며 두 값 간에 상관관계가 있었다(R=0.89, Fig. 2). 기관지폐포세척액의 ADA 활성도와 임파구 백분율 분포 간에도 상관관계가 있었다(R=0.60, Fig. 3).

2. 활동성결핵군의 기관지폐포세척술 시행부위에 따른 ADA 활성도

활동성결핵군 21예를 기관지폐포세척술 시행부위에 따라 건측폐, 병측의 병변 및 비병변으로 구분해 보았을때 기관지폐포세척액의 구성세포중 임파구의 비율은 병변이 49.2±15.7%로 비병변 30.1±19.2%, 건측폐 27.7±12.5%에 비하여 증가되었다(Table 3). 기관지폐포세척액의 30배 농축액에서 측정된 ADA 활성도는 병변부위가 16.7±14.9 U/L로 비병변 5.6±3.5 U/L, 건측폐 5.0±4.5 U/L에 비하여 유의하게 증가되었

Table 1. Findings of Bronchoalveolar Lavage Fluid in Tuberculosis and Control Group (Mean ± SD)

	Tuberculosis		Control (n=6)
	Active (n=21)	Inactive (n=8)	
Recovered fluid volume (%)	45.4 ± 13.6	37.6 ± 13.3	32.7 ± 8.6
Total cell count (× 10 ⁶)	10.3 ± 10.1	3.4 ± 2.7	5.8 ± 5.3
Cell differential (%)			
Macrophage	65.1 ± 17.0*	76.9 ± 11.6	82.5 ± 4.0
Lymphocyte	32.4 ± 16.4* [@]	20.4 ± 11.4	15.3 ± 4.8
Neutrophil	2.4 ± 2.9	2.5 ± 2.4	1.3 ± 1.0

* p < 0.05 when compared with control group @ p < 0.05 when compared with inactive group

Table 2. Analysis of ADA in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid (Mean ± SD)

	L-ADA (U/L)	TL-ADA (mU)	TL-Alb (mg)	TL-ADA/Alb (mU/mg)	S-ADA (U/L)	L-ADA/S-ADA	$\frac{L-ADA/Alb}{S-ADA/Alb}$ (×10)
Tuberculosis							
Active (n=21)	7.4±8.3	18.4±22.5	7.0±6.1	2.45±1.61	17.9±8.3	0.37±0.26	9.05±12.78
Inactive (n=8)	3.1±0.7	5.8± 2.5	3.4±1.7	1.83±0.53	15.9±5.1	0.21±0.08	6.50± 2.46
Control (n=6)	2.9±1.2	6.6± 4.3	4.0±2.1	1.62±0.60	14.6±0.7	0.20±0.08	5.72± 2.21

* L-ADA : lavage ADA, L-Alb : lavage albumin, S-ADA : serum ADA
TL-ADA : total lavage ADA amount, mU of ADA in the total returned volume
TL-Alb : total lavage albumin amount.

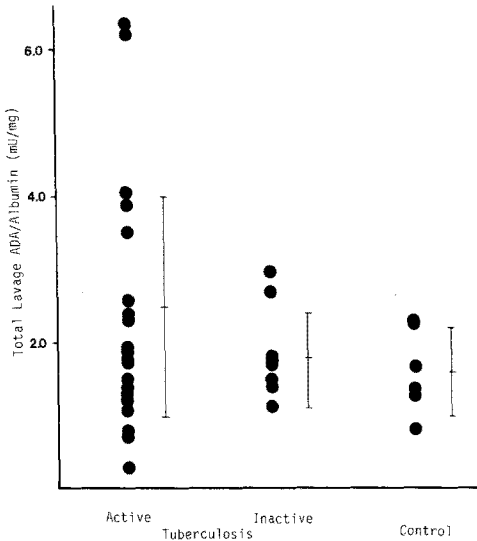


Fig. 1. Total lavage ADA/Albumin ratio in Bronchoalveolar lavage fluid.

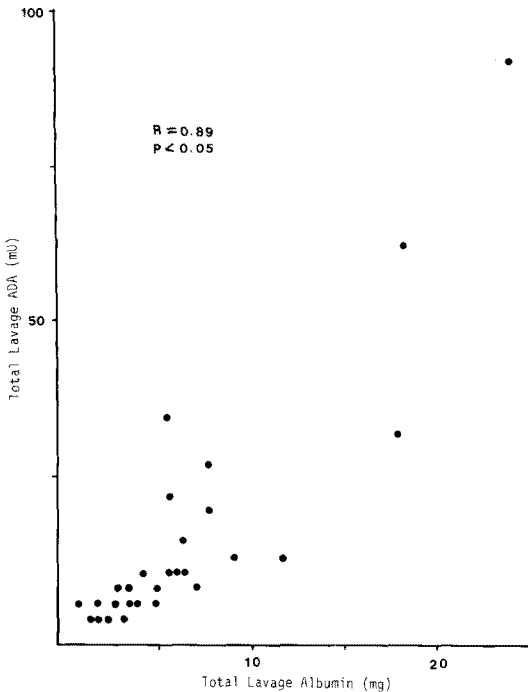


Fig. 2. Correlation between total lavage ADA and albumin.

다($p < 0.05$). 기관지폐포세척액 전량에 포함된 ADA 총량은 병변부위가 42.9 ± 42.3 mU로 비병변 12.5 ± 11.2 mU, 건측액 12.7 ± 11.0 mU에 비하여 유의하게

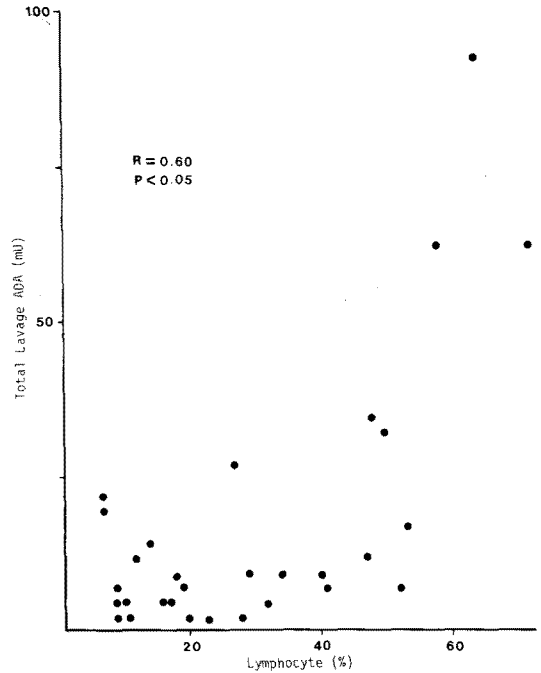


Fig. 3. Correlation between total Lavage ADA and percentage of the lymphocyte in bronchoalveolar lavage fluid.

증가되었다($p < 0.05$). albumin으로 교정한 ADA 활성도는 ADA 활성도 증가시 albumin도 같이 증가되어 비교 의의가 없었다(Table 4).

3. 활동성폐결핵의 경증도에 따른 ADA 활성도

활동성폐결핵 21예를 병변의 정도에 따라서 경증, 중등증 및 중증으로 구분해 보았을때 기관지폐포세척액의 구성세포중 임파구의 비율은 경증 $20.6 \pm 12.5\%$, 중등증 $33.3 \pm 16.5\%$, 중증 $57.1 \pm 7.2\%$ 로 중증 폐결핵에서 유의한 임파구의 증가를 보였다($p < 0.05$, Table 5). 기관지폐포세척액의 30배 농축액에서 측정된 ADA 활성도는 중증이 23.2 ± 11.2 U/L로 경증 3.7 ± 1.9 U/L, 중등증 7.8 ± 5.6 U/L에 비하여 유의하게 증가 되었다($p < 0.05$). 기관지폐포세척액 전량에 포함된 ADA 총량은 중증이 62.5 ± 30.3 mU로 경증 10.5 ± 7.5 mU, 중등증 13.2 ± 11.7 mU에 비하여 유의하게 증가되었다($p < 0.05$). albumin으로 교정한 ADA 활성도는 ADA 활성도 증가시 역시 albumin도 같이 증가되어 비교 의의가 없었다(Table 6).

Table 3. Comparison of BAL Findings According to the Lavage Site in Active Tuberculosis Group (Mean ± SD)

	Diseased Side (n=9)		Normal side (n=12)
	Lesion site (n=4)	Non-lesion site (n=5)	
Recovered fluid volume (%)	43.3 ± 12.9	45.6 ± 10.6	46.0 ± 15.7
Total cell count (× 10 ⁶)	13.0 ± 5.8	5.0 ± 3.3	11.7 ± 12.4
Cell differential (%)			
Macrophage	46.0 ± 11.5*	66.4 ± 20.0	70.9 ± 13.1
Lymphocyte	49.2 ± 15.7*	30.1 ± 19.2	27.7 ± 12.5
Neutrophil	4.9 ± 5.6*	3.0 ± 1.9	1.3 ± 1.2

* p < 0.05 when compared with control group

Table 4. Analysis of ADA in Serum and BAL Fluid According to the Lavage Site in Active Tuberculosis Group (Mean ± SD)

	L-ADA (U/L)	TL-ADA (mU)	TL-Alb (mg)	TL-ADA/ Alb (mU/mg)	S-ADA (U/L)	L-ADA/ S-ADA	$\frac{L-ADA/Alb}{S-ADA/Alb} (X10)$
Diseased side (n=9)							
lesion (n=4)	16.7±14.9* [@]	42.9±42.3* [@]	14.3±8.9	2.31±1.57	25.9±13.5*	0.53±0.32	3.63± 0.45
non-lesion (n=5)	5.6± 3.5	12.5±11.2	7.4±6.5	1.81±0.38	18.7± 3.9	0.29±0.12	4.41± 1.42
Normal side (n=12)	5.0± 4.5	12.7±11.0	4.5±2.3	2.76±1.91	14.9± 6.1	0.34±0.27	12.80±16.14

* p < 0.05 when compared with normal side

[@] p < 0.05 when compared with non-lesion site

L-ADA : lavage ADA, L-Alb : lavage albumin, S-ADA : serum ADA

TL-ADA : total lavage ADA amount, mU of ADA in the total returned volume.

TL-Alb : total lavage albumin amount.

Table 5. Comparison of BAL Findings According to the Severity in Active Tuberculosis Group (Mean ± SD)

	Mild (n=14)	Mod. advanced (n=4)	Far. advanced (n=3)
Recovered fluid volume (%)	48.9 ± 18.2	38.3 ± 10.5	54.0 ± 6.7
Total cell count (× 10 ⁶)	10.6 ± 12.6	4.9 ± 2.7	14.6 ± 4.4
Cell differential (%)			
Macrophage	77.4 ± 12.9*	65.1 ± 18.1*	39.4 ± 6.2
Lymphocyte	20.6 ± 12.5*	33.3 ± 16.5*	57.1 ± 7.2
Neutrophil	1.9 ± 1.6	1.3 ± 1.1	3.5 ± 2.1

* p < 0.05 when compared with Far. advanced group.

고 안

ADA는 인체의 면역학적 기능 특히 세포성 면역기능의 변화를 암시하는 지표로 알려져 왔으며 T-임파구에 많이 존재하는 것으로 보고되었다. 1973년 Piras등¹⁴⁾이 결핵성 뇌막염의 뇌 척수액에서 ADA 활성도가 증가된 것을 보고한 이래 흉막액의 ADA 활성

도 측정에 관한 연구가 활발하여져 결핵성 흉막염에서 악성 흉막염 및 비결핵성 흉막염에 비하여 ADA 활성도가 유의있게 증가되어 있음이 보고되었다¹⁵⁻¹⁸⁾. 우리나라에서도 흉막염에서 ADA 활성도가 보고되었으며, 40 Unit/L 이상인 경우 결핵성 흉막염을 진단하는데 그 가치가 높다고 하였으며 임상에서 이용하고 있다¹⁹⁻²¹⁾.

Table 6. Analysis of ADA in Serum and BAL Fluid According to the Severity in Active Tuberculosis Group (Mean±SD)

	L-ADA (U/L)	TL-ADA (mU)	TL-Alb (mg)	TL-ADA/Alb (mU/mg)	S-ADA (U/L)	L-ADA/S-ADA	L-ADA/Alb S-ADA/Alb (X10)
Mild (n=14)	3.7± 1.9*	10.5± 7.5*	5.1±2.6*	1.95±1.05	15.3±2.1*	0.26±0.16*	7.2±5.1
M.A. (n= 4)	7.8± 5.6*	13.2±11.7*	4.6±2.7*	2.57±0.80	16.2±4.1*	0.54±0.46	8.3±4.9
F.A. (n= 3)	23.2±11.2	62.5±30.3	20.1±3.3	3.03±1.10	33.0±7.7	0.67±0.21	3.6±0.6

* p < 0.05 when compared with Far. advanced group.

M. A. : moderate advanced, F. A. : far advanced

L-ADA : lavage ADA, L-Alb : lavage albumin, S-ADA : serum ADA

TL-ADA : total lavage ADA amount, mU of ADA in the total returned volume

TL-Alb : total lavage albumin amount.

폐결핵은 기관지폐포세척액에서 임파구가 증가하는 질환에 포함되며⁸⁻¹⁰, 저자들의 연구에서도 활동성 폐결핵의 기관지폐포세척액에서 비활동성 폐결핵이나 대조군에 비하여 유의하게 증가된 임파구의 비율을 보고하였고²², 한등²³은 활동성 폐결핵의 경우 정상인의 기관지폐포세척액이나 말초혈액에 비하여 T-임파구 및 조력 T-임파구가 증가되었다고 보고하였다. 폐결핵은 결핵균에 대하여 주로 세포매개성면역(cell mediated immunity)이 발생하여 폐손상이 유발되는 질환으로²⁴ 염증반응 부위에서 T-임파구의 증가를 살펴볼때 ADA 활성도 또한 높을 것을 예측해 볼 수 있으며, 활동성 폐결핵 환자의 기관지폐포세척액에서 측정된 ADA 활성도는 비활동성 폐결핵이나 대조군에서 보다 높을 것으로 예상하였다.

본 연구에서 활동성 폐결핵군의 기관지폐포세척액의 ADA 활성도와 교정 ADA 활성도는 비활동성 결핵군과 대조군에 비하여 증가 되었으나 통계적인 의의는 없었으며(Table 2) 이는 비활동성 결핵군과 대조군의 수가 적으며 standard deviation이 크기 때문일 가능성이 높다고 생각된다. 기관지폐포세척액은 용액이 서로 다른 비율로 희석되어 있으므로 이의 교정이 필요한데 아주 확실한 분모(denominator)나 비교물질(reference substance)은 없으며, albumin은 작은 물질로 간세포에서 형성되어 혈장으로부터 폐분비물로 쉽게 흘러 들어가므로 흔히 많은 문헌에서 단백이나 효소의 정량시 분모로 사용된다¹². 본 연구에서 교정 분모로 albumin을 사용하였으나 기관지폐포세척액에서 ADA 활성도와 albumin 측정값은 서로 비례 증가하여(Fig. 2) 실질적으로 albumin은 본 질환에서 교정 분모로는 부적절 하였다. 이는 아마도 폐

결핵이 감염성 질환으로 활동성 결핵일수록 삼출반응 및 폐포염이 심하여 모세혈관 누출로 albumin의 침윤이 크기 때문일 것으로 생각된다. 따라서 염증반응에 비교적 영향을 적게 받은 potassium 이나 urea등을 비교 물질로 사용했을 경우 활동성 결핵군의 교정 ADA의 증가폭이 비활동성 결핵군이나 대조군에 비하여 더욱 클 것으로 생각된다(Fig. 1). 각종 암질환, 바이러스성 간염 및 장티프스등과 같이 면역반응이 증가되어 있는 경우에 ADA 활성도의 증가가 보고되어 혈청에서 ADA 활성도가 증가할 수 있으며, 기관지폐포 세척액과 혈청에서 ADA 활성도의 비를 비교해 보았을때 활동성 결핵군에서 0.37±0.26으로 비활동성 결핵군 0.21±0.08, 대조군 0.20±0.08 보다 2배 정도의 증가를 보였다. 혈청 ADA 활성도는 세군간에 큰 차이가 없었으나 기관지폐포 세척액의 ADA 활성도는 활동성 결핵군에서 약 2~3배 정도로 증가 되었으며, 이는 결핵성 흉막염에 관한 많은 연구에서¹⁷⁻²¹ 흉막액의 ADA 활성도가 증가되어 있으나 혈청 ADA 활성도는 악성 흉막염이나 정상인과 큰 차이가 없다고 보고한 것과 같은 결과로 ADA 생성이 전신적으로 나타나는 것이 아니라 국소적 염증에 기인함을 뒷받침하는 것이다. 그러나 결핵성 흉막염에서 ADA가 말초혈액에 비하여 흉막삼출액에서 현저히 높아서 흉막강내의 국소적인 반응에 의하여 생성된 리라고 추정되고 혈청과의 비가 3.4, 3.6등으로 보고되는 것과는^{18,25} 달리 기관지폐포 세척액에서 측정된 ADA 활성도는 활동성 결핵의 병변 부위에서 세척을 시행한 일부를 제외하고는 대부분 혈청보다 낮은 수치를 보였다. 이는 기관지폐포세척액이 혈청이나 삼출액과는 달리 생리식염수로 폐포 표면을 닦아낸 것

으로 상당히 희석되어 있기 때문으로 생각된다.

ADA는 면역학적인 기능 변화와 연관되어 있고 임파조직의 분화와 증식에 중요한 역할을 하며 적혈구보다 임파구에서 농도가 10배 이상 높는데 특히 T-임파구에 많이 존재한다^{3,17)}. 조력 T-임파구와 억제 T-임파구 사이의 불균형이 결핵환자의 세포면역기능의 변화에 관계할 것으로 생각되고 있으며, 결핵환자의 말초혈액에서 조력T-임파구의 감소가 보고되는 반면 결핵병소 부위에서는 조력 T-임파구의 증가가 보고되어 김등²⁶⁾은 결핵성 흉막염 환자의 흉막 삼출액에서 조력 T-임파구의 증가를 보고 하였으며, 한등²⁸⁾은 활동성 폐결핵 환자의 기관지폐포세척액에서 조력 T-임파구의 증가를 보고하여 말초혈액의 조력 T-임파구가 결핵병소로 이동하여 면역반응에 관계함을 시사하였다. 본 연구에서 임파구의 아형은 검사하지 못하였으나 활동성 폐결핵 환자의 기관지폐포세척액에서 임파구가 증가되어 있었으며, 임파구의 비율과 세척액내 ADA 활성도는 상관관계를 나타내어 ($R=0.60$, $p<0.05$) 임파구의 비율이 증가 할수록 ADA 활성도도 증가하는 경향을 보였다(Fig. 3). 그러나 Ocana 등¹⁷⁾과 정등²⁸⁾은 결핵성흉막염에서 ADA 활성도와 T-임파구 사이에는 특별한 상관관계는 없다고 하여 ADA 활성도는 임파구 수보다는 T-임파구의 분화관계와 밀접한 관계가 있을 것이라고 보고하였다. Barton 등³⁾이 흉선피질 세포의 ADA가 임파절, 비장, 골수등의 임파구에서 보다 3 내지 10배가 높아 ADA 활성도는 T-임파구의 분화과정 동안 상당한 변화가 있는 것을 보고한 것이 그 밑바탕이 된다.

활동성 폐결핵 환자에서 기관지폐포 세척 부위에 따른 결과를 비교해 보면 병측의 병변 부위에서 비병변 및 건측폐에 비하여 임파구의 비율이 유의하게 증가 되었으며, 기관지폐포세척액 전량에 포함된 ADA 총양은 병변부위 42.9 ± 42.3 mU로 비병변 12.5 ± 11.2 mU, 건측폐 12.7 ± 11.0 mU에 비하여 3배 이상 유의하게 증가되었으며, 비병변 및 건측폐에서 측정된 ADA 활성도도 비활동성 결핵의 5.8 ± 2.5 mU, 대조군의 6.6 ± 4.3 mU 보다는 상당히 증가되어 있었다(Table 4). 그러나 albumin으로 교정한 교정 ADA 활성도는 albumin이 ADA와 같이 증가하여 비교의 의미가 없었다. ADA 활성도를 혈청과 비교한 값은 병변 부위가 0.53 ± 0.32 로 비병변 0.29 ± 0.12 , 건측

0.34 ± 0.27 보다 증가되어 ADA 활성도가 역시 병변 부위에서 증가되어 있음을 보여준다. 또한 활동성 폐결핵 환자에서 결핵 병변의 정도에 따라서 비교해 볼 때 중증결핵에서 경증, 중등증에 비하여 유의한 임파구의 증가를 보였으며, 기관지폐포세척액 전량에 포함된 ADA 총양은 중증 62.5 ± 30.3 mU로 경증 10.5 ± 7.5 mU, 중등증 13.2 ± 11.7 mU에 비하여 현저한 증가를 보였다(Table 6). 이러한 병변부위 및 병변의 정도에 따른 차이는 역시 ADA 생성이 전신적이 아니라 국소적인 염증에 기인함을 말해주는 것이다. 즉 염증이 심한 부위에 임파구가 증가되고 특히 T-임파구의 분화가 증가되며 따라서 ADA의 생성이 증가될 것으로 생각할 수 있다.

결론적으로 활동성 폐결핵의 기관지폐포세척액에서 비활동성 결핵군 및 대조군에 비하여 ADA 활성도가 증가되어 있으나 기관지폐포세척액의 희석이 심하여 그 측정이 용이하지는 않았다. ADA를 진단적으로 이용하기 위하여서는 기관지폐포세척을 병변부위에서 시행하여야 하며 세척액의 희석정도를 보완하기 위한 교정 분자로 염증시 침윤(infiltration)의 영향을 적게 받는 albumin 이외의 다른 물질의 선택이 필요하고 이를 바탕으로한 추후 연구가 더 필요하리라 생각된다.

결 론

연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 기관지폐포세척술을 시행하였던 환자중 활동성폐결핵 21예, 비활동성폐결핵 8예, 대조군 6예를 대상으로 기관지폐포세척액에서 ADA 활성도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 활동성 폐결핵 환자의 기관지폐포세척액에서 ADA 활성도 및 교정 ADA 활성도 (Total Lavage ADA; 18.4 ± 22.5 mU, Total Lavage ADA/Albumin 2.45 ± 1.61 mU/mg)는 비활동성폐결핵군(TL-ADA; 5.8 ± 2.5 mU, TL-ADA/Alb; 1.83 ± 0.53 mU/mg)과 대조군(TL-ADA; 6.6 ± 4.3 mU, TL-ADA/Alb; 1.62 ± 0.60 mU/mg)에 비하여 증가되어 있었다.

2) 활동성 폐결핵 환자의 병변부위에서 세척한 기관지폐포세척액내 ADA 활성도(Total Lavage-ADA;

42.9±42.3 mU)는 비병변(TL-ADA; 12.5±11.2 mU) 및 병측폐(TL-ADA; 12.7±11.0 mU)에 비하여 유의하게 증가 되었으며(p<0.05), 기관지폐포세척액 ADA 활성도/혈청 ADA 활성도(0.53±0.32)도 비병변(0.29±0.12) 및 병측폐(0.34±0.27)의 측정치에 비하여 증가되었다.

3) 중증 활동성폐결핵 환자의 기관지폐포세척액내 ADA 활성도(Total Lavage-ADA; 62.5±30.3 mU)는 경증(TL-ADA; 10.5±7.5 mU) 및 중등증(TL-ADA; 13.2±11.7 mU)에 비하여 유의하게 증가되었다(p<0.05).

4) 기관지폐포세척액의 albumin 치는 ADA 활성도와 상관관계(R=0.89, p<0.05)가 있었으며, 특히 활동성 폐결핵의 병변부위에서 높았다.

5) 기관지폐포세척액의 ADA 활성도는 임파구 백분율 분포와 상관관계가 있었다(R=0.60, p<0.05).

이상의 결과로 활동성 폐결핵의 기관지폐포세척액에서 ADA 활성도가 증가되어 있었으나 진단적으로 이용하기 위하여서는 기관지폐포세척을 병변부위에서 시행하여야 하며 희석율을 교정하기 위한 적당한 교정분포의 선택이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Van der Weyden MB, Kelly WN: Human adenosine deaminase. Distribution and properties. *J Biol Chem* 251:5448, 1976
- 2) Hovi T, Symth JF, Allison AC, Williams SC: Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 23:395, 1976
- 3) Barton R, Martiniuk F, Hirschborn R, Goldschneider I: The distribution of adenosine deaminase among lymphocyte populations in the rat. *J Immunol* 122:216, 1979
- 4) Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pohen F, Pollara B, Meuwissen HJ: Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 2:1067, 1972
- 5) Schwarts MK, Bodansky O: Serum adenosine deaminase activity in cancer. *Proc Soc Expt Biol Med NY* 101:560, 1059
- 6) Raczynska J, Jonas S, Krawczynski J: Diagnostic value of adenosine deaminase in some liver disease. *Clin Chim Acta* 13:151, 1966

- 7) 강신덕·김영조·이상용·유연호·김종숙: 정상인 및 장티프스 환자에서의 Adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과학회지* 22:612, 1979
- 8) Lenzini L, Heather CJ, Rottoli L, Rottoli P: Studies on bronchoalveolar cells in human disease. *Respiration* 40:81, 1980
- 9) Daniele RP, Elias JA, Epstein PE, Rossman MD: Bronchoalveolar lavage role in the pathogenesis, diagnosis, and management of interstitial lung disease. *Ann Int Med* 102:93, 1985
- 10) 김동순·이봉춘: 활동성 폐결핵 환자의 기관지폐포세척액 소견. *대한내과학회잡지* 34:12, 1987
- 11) Giusti G: Adenosine deaminase. In: *Methods of enzymatic analysis*. ed, Bergmeyer. New York: Academic Press Inc, 1974
- 12) 천선희, 김성규: 기관지폐포 세척액 검사의 임상적 응용. *결핵 및 호흡기 질환* 37:363, 1990
- 13) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurements with folinphenol reagent *J Biol Chem* 193:265, 1951
- 14) Piras MA, Gakis C: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 14:311, 1973
- 15) Piras MA, Gakis C, Brudoni M, Andreoni G: Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differential diagnosis. *Br Med J* 2(6154): 1751, 1978
- 16) Hayashi R, Ishihara Y, Kitamura S, Kosaka K: Measurement of ADA activity in pleural diffusion with special reference to carcinomatous and tuberculous pleuritis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 19:35, 1981
- 17) Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Segura M, Fernandez-De-Sevilla T, Capdevila JA: Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural fluids. *Chest* 84:273, 1984
- 18) Petterson T, Klokars M, Weber T: Pleural fluid ADA in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Chest* 86:273, 1984
- 19) 차광수, 박병국, 엄석준, 이인수, 허성호, 신순현, 박실무, 김종숙: 늑막삼출액과 복수에서의 Adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과학회지* 25: 364, 1982
- 20) 장상호, 장준, 손희영, 김성규, 김기호: 흉막액 Adenosine deaminase 활성도의 진단적 가치에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 31:214, 1986
- 21) 성낙억, 신계철, 이홍재, 이경원: 각종 늑막저류에서 Adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과*

학회지 33:240, 1987

- 22) 천선희, 이명철, 황성철, 김세규, 장상호, 안철민, 김성규, 이원영 : 활동성 및 비활동성 폐결핵 환자의 기관지폐포세척액 소견 제 42차 대한내과학회 추계학술대회초록집 157
- 23) 한성구, 조상현, 김준우, 김영환, 심영수, 김건열, 한용철 : 폐결핵 환자에서 기관지폐포세척액 및 말초혈액의 임파구 아형에 관한 연구. 대한내과학회잡지 34: 285, 1988
- 24) Edward D, Kirkpatrick CH: State of Art. The im-

munology of mycobacterial disease. Am Rev Respir Dis 134:1062, 1986

- 25) 정기석, 정희순, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철 : 결핵성 흉막염의 세포면역학적 특성에 관한 연구. Adenosine deaminase의 진단적 가치 및 증가기전에 관하여. 결핵 및 호흡기질환 34:223, 1987
- 26) 김준우, 심영수, 김건열, 한용철, 이왕재, 장가용 : 한국인 결핵환자의 말초혈액 및 늑막삼출액에서의 T 림프구 및 그 아형들의 수적변화에 관한 면역세포화학적 연구. 결핵 및 호흡기 질환 34:197, 1987