

## 연령의 증가가 삼출성 흉수 Adenosine Deaminase 활성도에 미치는 영향

건국대학교 의과대학 내과학교실

연규민, 김정주, 김정수, 김치훈

=Abstract=

### Influence of Age on The Adenosine Deaminase Activity in Patients with Exudative Pleural Effusion

Kyu Min Yeon, M.D., Chong Ju Kim, M.D.,  
Jeong Soo Kim, M.D., Chi Hoon Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Konkuk University College of Medicine, Chungju, Korea*

**Background** : Pleural fluid adenosine deaminase (ADA) activity can be helpful in a differential diagnosis of an exudative pleural effusion because it is increased in a tuberculous pleural effusion. The ADA activity is determined mainly by the lymphocyte function.

Age-associated immune decline is characterized by a decrease in T-lymphocyte function. For that reason, the pleural fluid ADA level would be lower in older patients with exudative pleural effusion. This study focused on the influence of age on the pleural fluid ADA activity in patients with exudative pleural effusion.

**Methods** : A total of 81 patients with exudative pleural effusion were enrolled in this study. In all patients, the pleural fluid ADA activity was measured using an automated kinetic method.

**Results** : The mean age of the patients was  $52.7 \pm 21.2$  years. In all patients with exudative pleural effusion, the pleural fluid ADA activity revealed a significant difference between young patients (under 65 years of age) and old patients (at or over 65 years of age) :  $82.8 \pm 48.0$  IU/L in young patients Vs.  $57.7 \pm 37.2$  IU/L in old patients ( $p < 0.05$ ), and showed a negative correlation with age ( $r = -0.325$ ,  $p < 0.05$ ). In the 60 patients with a tuberculous pleural effusion, the pleural fluid ADA activity revealed a

---

Address for correspondence:

**Chong Ju Kim, M.D.**

Department of Internal Medicine, Konkuk University Chungju Hospital  
620-5 Kyohyun-dong, Chungju, Chungbuk, 380-062

Phone : 82-43-840-8210 Fax : 82-43-843-6655 E-mail: kom2d@kku.ac.kr

significant difference between the young and older patients :  $103.5 \pm 36.9$  IU/L in young patients Vs.  $72.2 \pm 31.6$  IU/L in old patients ( $p < 0.05$ ), and showed a negative correlation with age ( $r = -0.384$ ,  $p < 0.05$ ). In the 21 patients with non-tuberculous exudative pleural effusion, the pleural fluid ADA activity of the young patients and old patients was similar :  $23.7 \pm 15.3$  IU/L in young patients Vs.  $16.1 \pm 10.2$  IU/L in old patients ( $p > 0.05$ ), and did not show any correlation with age ( $r = -0.263$ ,  $p > 0.05$ ).

The diagnostic cutoff value of pleural fluid ADA activity for tuberculous pleural effusion was lower in the older patients (25.9 IU/L) than in the younger patients (49.1 IU/L) or all patients (38.4 IU/L) with exudative pleural effusion.

**Conclusion** : Tuberculous pleural effusion is an important possibility to consider in older patients with a clinical suspicion of a tuberculous pleural effusion, although no marked increase in the pleural fluid ADA activity is usually detected. For a diagnosis of a tuberculous pleural effusion in old patients, the cutoff for the pleural fluid ADA activity should be set lower. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002, 53:530-541)

---

**Key words** : Exudative pleural effusion, ADA activity, Age.

## 서 론

삼출성 흉수의 여러 원인 중 결핵성 흉수는 우리나라에서 가장 흔한 원인이며, 감별진단을 위하여 흉수의 상용검사, 세균도말 및 배양검사, 세포진 검사와 흉막생검을 실시한다. 그러나 결핵균 배양 검사 양성율은 매우 낮고<sup>1</sup> 흉막생검 진단율도 높지 않아<sup>1,2</sup> 일부 환자들은 임상적 근거만으로 결핵치료를 하면서 경과를 관찰하게 된다<sup>3</sup>.

Adenosine deaminase(이하 ADA)는 purine 대사에 관여하는 효소로 림프구에 풍부하게 존재하며<sup>4</sup> 림프구의 항체반응 중에 그 활성도가 증가하며, 단핵구가 대식세포로 성숙되는데 필요하다<sup>5</sup>. 결핵성 흉수의 발병기전에 세포성 면역반응이 중요하기 때문에 결핵성 흉수에서 흉수 ADA 활성도가 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>3,6,7</sup>. Piras 등<sup>8</sup>이 결핵성 흉수에서는 비결핵성 흉수에 비해서 흉수 ADA 활성도가 증가되어 있어서 결핵성 흉수의 진단에 흉수 ADA 활성도의 측정이 매우 유용하다고 보

고한 이후로 국내외에서 많은 연구가 있었으며, 특히 우리나라와 같이 결핵의 유병율이 높은 국가에서는 결핵성 흉수의 진단에 유용한 검사로 이용되고 있다.

그러나 결핵성 흉수라도 모두 흉수 ADA 활성도가 증가되어 있는 것은 아니어서 Hsu 등<sup>9</sup>의 연구에서는 면역저하 상태의 환자에서 발생한 결핵성 흉수의 경우 면역이 정상인 결핵성 흉수에 비해 흉수 ADA 활성도가 유의하게 낮았으며, 정상 면역기능의 결핵성 흉수 환자와는 달리 면역 저하 환자에서의 결핵성 흉수 진단에 흉수 ADA 활성도 측정은 의미가 없었다.

한편, 노인의 경우는 노화의 과정에서 면역기능이 저하된다고 알려져 있으며 이는 T림프구 수의 감소 및 기능저하로 인해 나타나는 변화로 생각하고 있다<sup>10-12</sup>. 따라서 다른 면역저하 상태의 환자들처럼 노인들에서는 같은 삼출성 흉수, 특히 결핵성 흉수라 하더라도 흉수 ADA 활성도가 젊은 환자들에 비해 낮을 것이며 결핵성 흉수의 진단을 위

한 기준값이 젊은 환자들에 비해 낮을 것으로 예상된다.

저자들은 기존에 결핵성 흉수 노인 환자들에서 흉수 ADA 활성도가 젊은 환자들에 비해 감소함을 보고하면서<sup>13</sup> 연령증가에 따른 면역저하가 그 원인일 것이라 추측한 바 있는데, 만약 그렇다면 다른 원인의 삼출성 흉수환자들에서도 그러한 현상이 나타날 것으로 예상이 가능하다. 따라서 본 연구에서는 다른 원인의 모든 삼출성 흉수환자에서 연령의 증가가 흉수 ADA 활성도에 미치는 영향을 알아보고, 노인 환자에서 결핵성 흉수를 진단하기 위한 흉수 ADA 활성도의 새로운 기준값을 설정해보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2000년 1월 1일부터 2002년 8월 31일까지 건국대 충주병원에서 삼출성 흉수를 진단 받은 환자 81명을 대상으로 하였다.

삼출성 흉수의 진단은 Light의 진단기준<sup>14</sup>에 부합하는 경우로 하였다. 부폐성 흉수는 폐렴, 폐농양, 및 기관지 확장증에 동반된 경우로 하였고, 악성 흉수는 세포진 검사에서 악성세포가 관찰되거나 흉막생검에서 악성조직이 관찰된 경우로 하였다. 결핵성 흉수의 진단기준은 흉막생검에서 육아종이 관찰된 경우와 흉수 도말검사 또는 배양검사에서 결핵균이 검출된 경우로 하였으며, 흉막생검에서 만성 염증을 보인 환자가 항결핵제의 투여로 흉수가 치유된 경우를 포함하였다.

이때 혈청에서 ADA 활성도가 증가되어 흉수 ADA 활성도에도 영향을 줄 수 있는 장티푸스, 감염성 단핵구 증다증, 바이러스성 간염, 만성 간질환 등<sup>6</sup>의 환자는 대상에서 제외하였다.

연령에 따른 흉수 ADA 활성도를 비교하기 위하

여 전체 대상환자, 결핵성 흉수환자, 및 비결핵성 삼출성 흉수환자를 각각 일반적으로<sup>10,11</sup> 노인으로 정의하는 65세 이상의 환자들과 65세 미만의 환자들로 구분하였다.

### 2. 흉수 ADA 활성도의 측정

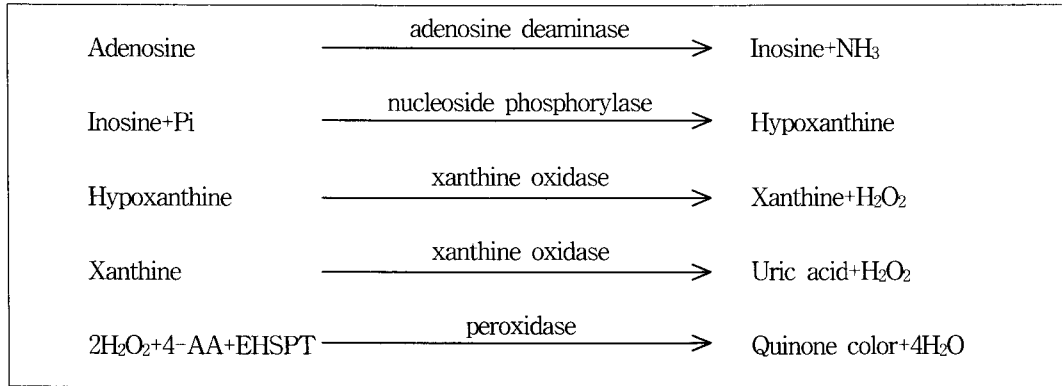
흉수로 내원한 모든 환자에 대하여 내원 당일 흉수천자를 실시하여 흉수 ADA 활성도를 측정함과 동시에 흉수의 수소이온농도(pH), 총 적혈구 및 백혈구 수, 백혈구 감별숫자, 총 단백량, 포도당, 락트산 탈수소효소(lactic dehydrogenase; LDH) 등을 측정하였고, 결핵균 도말 및 배양검사와 세포진 검사를 시행하였으며, 흉막생검의 금기증이 아니면 흉막생검을 실시하였다.

흉수 ADA 활성도는 천자한 흉수를 냉동한 후 외부 상업실험실로 운송하여 자동화학분석기(Hitachi 7150)를 이용하여 측정하였다. 원리는 adenosine이 흉수 ADA에 반응하면 inosine과 암모니아(NH<sub>3</sub>)로 전환될 때 inosine을 정량화하는 것으로, 전환된 inosine에 nucleotide phosphorylase와 xanthine oxidase를 순차적으로 반응시켜서 요산과 과산화수소(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)를 생성시킨 후 과산화수소를 peroxidase를 이용하여 4-aminoantipyrine(4-AA) 및 N-ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfo-propyl)-m-toluidine(EHSPT)과 산화축합하여 색소를 생성시켰다. 이 색소를 546nm파장에서 1분간 흡광도를 측정하여 대조검체 흡광도와 비교하여 정량화하였다(Fig. 1.).

### 3. 자료 및 통계처리

흉수 ADA 활성도의 단위는 IU/L로 나타내었으며, 모든 통계적 수치는 평균±표준편차로 표시하였다.

통계처리는 SPSS 10.0 for windows 프로그램을 이용하였다. 환자군간의 동질성은 카이제곱 검정으로 비교하였고, 환자군간의 흉수 ADA 활성도 및



**Fig. 1.** Chemical reactions at measuring the pleural fluid adenosine deaminase activity.  
4-AA=4-aminoantipyrine; EHSPT=N-ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-m-toluidine.

홍수 백혈구 중 림프구 비율에 대해서는 독립표본 T 검정으로 비교하였다. 연령의 증가와 홍수 ADA 활성도의 상관성은 Pearson 상관분석 및 선형 회귀분석을 이용하여 분석하였다. 65세 미만과 65세 이상의 환자군에서 결핵성 홍수의 감별진단을 위한 기준값은 ROC (receiver operating characteristics) 곡선을 그려서 민감도와 특이도를 구하여 설정하였다.

*p*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 환자들의 특성

대상환자들은 총 81명으로 평균연령은 52.7±21.2세(17~90세)였으며, 남녀비는 56:25이었다. 연령대 별로 비교하였을 때 비교적 고른 분포를 보였다 (Table 1). 전체 65세 미만의 환자들은 50명으로 평균연령은 39.1±14.7세, 남녀비는 36 : 14이었다. 전체 65세 이상의 환자들은 31명으로 평균연령은 74.5±6.8세, 남녀비는 20 : 11이었다. 결핵성 홍수 환자들은 총 60명으로 평균연령은 51.5±21.9세(1

7~90세), 남녀비는 41:19이었다. 65세 미만 결핵성 홍수환자들은 37명으로 평균연령은 37.3±14.8세, 남녀비는 27:10이었다. 65세 이상 결핵성 홍수환자들은 23명으로 평균연령은 74.3±7.2세, 남녀비는 14:9이었다. 비결핵성 삼출성 홍수환자들은 총 21명으로 평균연령은 56.0±19.2세(18~79세), 남녀비는 15:6이었다. 65세 미만 비결핵성 삼출성 홍수환자들은 13명으로 평균연령은 44.2±14.0세, 남녀비는 9:4이었다. 65세 이상 비결핵성 삼출성 홍수환자들은 8명으로 평균연령은 75.3±6.1세, 남녀비는 6:2였다. 각각의 환자군들은 모두 남녀비에 통계적 차이가 없었다(*p*>0.05)(Table 2.).

삼출성 홍수의 원인 질환은 결핵성 홍수 60명, 부폐성 홍수 11명, 악성 홍수 6명, 원인미상의 삼출성 홍수 4명의 순이었다.

### 2. 원인에 따른 홍수 ADA 활성도 및 림프구 비율의 비교

전체 삼출성 홍수환자들의 평균 홍수 ADA 활성도는 73.2±45.6 IU/L이었으며, 홍수 백혈구 중 림프구 비율은 60.8±0.3%이었다. 결핵성 홍수환자들의 평균 홍수 ADA 활성도는 91.5±37.9 IU/L, 홍수 백혈구

**Table 1.** Patients' distribution according to the age

Groups	Patients' age(yrs.)								Total
	<25	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	≥85	
TB	12	6	7	5	7	12	8	3	60
NTB	2	1	4	2	4	3	4	1	21
Total	14	7	11	7	11	15	12	4	81

TB : patients with tuberculous pleural effusion

NTB : patients with non-tuberculous exudative pleural effusion

**Table 2.** Patients' characteristics

Groups	Numbers(n)	Age(yrs.)	Sex ratio(M:F)
TB	<65yrs.	37	37.3 ± 14.8
	≥65yrs.	23	74.3 ± 7.2
	Total	60	51.5 ± 21.9
NTB	<65yrs.	13	44.2 ± 14.0
	≥65yrs.	8	75.3 ± 6.1
	Total	21	56.0 ± 19.2
Total	<65yrs.	50	39.1 ± 14.7
	≥65yrs.	31	74.5 ± 6.8
	Total	81	52.5 ± 21.2

TB : patients with tuberculous pleural effusion

NTB : patients with non-tuberculous exudative pleural effusion

중 림프구 비율은  $69.2 \pm 0.2\%$ 이었는데 반하여 비결핵성 삼출성 흉수환자들의 평균 흉수 ADA 활성도는  $20.8 \pm 13.9$  IU/L, 흉수 백혈구 중 림프구 비율은  $36.7 \pm 0.3\%$ 로 흉수 ADA 활성도와 흉수 백혈구 중 림프구 비율이 결핵성 흉수환자에서 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다( $p < 0.05$ ) (Table 3.).

### 3. 연령에 따른 흉수 ADA 활성도 및 림프구 비율의 비교

#### 가. 삼출성 흉수환자 전체

전체 삼출성 흉수환자들의 평균 흉수 ADA 활성도는  $73.2 \pm 45.6$  IU/L이었으며, 65세 미만 환자들

의 흉수 ADA 활성도는  $82.8 \pm 48.0$  IU/L이었고 65세 이상 환자들의 흉수 ADA 활성도는  $57.7 \pm 37.2$  IU/L로 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.05$ )(Table 3.).

전체 삼출성 흉수환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은 전체 대상 환자에서는  $60.8 \pm 0.3\%$ 이었으며, 65세 미만 환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은  $60.4 \pm 0.3\%$ 이었고 65세 이상 환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은  $61.4 \pm 0.3\%$ 로 통계적 차이가 없었다( $p > 0.05$ )(Table 3.).

#### 나. 결핵성 흉수환자

전체 결핵성 흉수환자들의 평균 흉수 ADA 활성

**Table 3.** Pleural fluid ADA activity and lymphocyte fraction

Groups		Pleural fluid ADA (IU/L)	Lymphocyte fraction (% of pleural fluid total WBC)
TB	<65yrs.	103.5 ± 36.9*	70.1 ± 0.2
	≥65yrs.	72.2 ± 31.6*	67.9 ± 0.2
	Total	91.5 ± 37.9**	69.2 ± 0.2***
NTB	<65yrs.	23.7 ± 15.3	33.1 ± 0.3
	≥65yrs.	16.1 ± 10.2	42.5 ± 0.3
	Total	20.8 ± 13.9**	36.7 ± 0.3***
Total	<65yrs.	82.8 ± 48.0****	60.4 ± 0.3
	≥65yrs.	57.7 ± 37.2****	61.4 ± 0.3
	Total	73.2 ± 45.6	60.8 ± 0.3

\*,\*\*,\*\*\*,\*\*\*\* $p < 0.05$

TB : patients with tuberculous pleural effusion

NTB : patients with non-tuberculous exudative pleural effusion

도는  $91.5 \pm 37.9$  IU/L이었으며, 65세 미만 결핵성 흉수환자들의 흉수 ADA 활성도는  $103.5 \pm 36.9$  IU/L이었고 65세 이상 환자들의 흉수 ADA 활성도는  $72.2 \pm 31.6$  IU/L로 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ )(Table 3).

전체 결핵성 흉수환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은 전체 대상 환자에서는  $69.2 \pm 0.2\%$ 이었으며, 65세 미만 환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은  $70.1 \pm 0.2\%$ 이었고 65세 이상 환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은  $67.9 \pm 0.2\%$ 로 통계적 차이가 없었다( $p > 0.05$ )(Table 3).

#### 다. 비결핵성 삼출성 흉수환자

전체 비결핵성 삼출성 흉수환자들의 평균 흉수 ADA 활성도는  $20.8 \pm 13.9$  IU/L이었으며, 65세 미만 비결핵성 삼출성 흉수환자들의 흉수 ADA 활성도는  $23.7 \pm 15.3$  IU/L이었고 65세 이상 환자들의 흉수 ADA 활성도는  $16.1 \pm 10.2$  IU/L로 통계적 차이가 없었다( $p > 0.05$ )(Table 3).

전체 비결핵성 삼출성 흉수환자들의 흉수 백혈

구 중 림프구 비율은 전체 대상 환자에서는  $36.7 \pm 0.3\%$ 이었으며, 65세 미만 환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은  $33.1 \pm 0.3\%$ 이었고 65세 이상 환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은  $42.5 \pm 0.3\%$ 로 통계적 차이가 없었다( $p > 0.05$ )(Table 3).

### 3. 연령의 증가에 따른 흉수 ADA 활성도의 변화

전체 삼출성 흉수환자들의 ADA 활성도와 연령과의 상관관계수 값은  $-0.325$ 로 음적 선형관계를 보였다( $p < 0.05$ ). 결핵성 흉수환자의 ADA 활성도와 연령과의 상관관계수 값도  $-0.384$ 로 음적 선형관계를 보였다( $p < 0.05$ ). 그러나 비결핵성 삼출성 흉수환자의 ADA 활성도와 연령과의 상관관계수 값은  $-0.263$ 으로 특별한 상관관계가 없었다( $p > 0.05$ )(Fig. 2).

### 4. 흉수 ADA 활성도의 연령대에 따른 결핵성 흉수 기준값의 차이

삼출성 흉수환자 전체에서 흉수 ADA 활성도  $38.4$

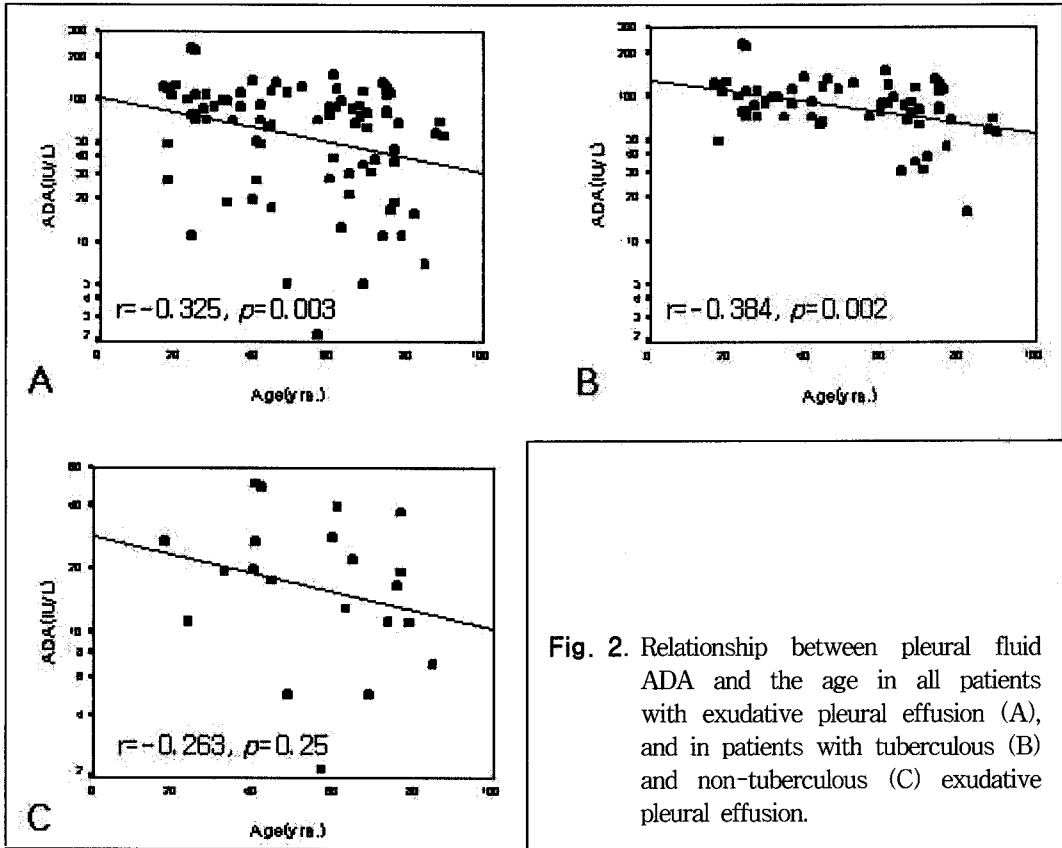


Fig. 2. Relationship between pleural fluid ADA and the age in all patients with exudative pleural effusion (A), and in patients with tuberculous (B) and non-tuberculous (C) exudative pleural effusion.

IU/L을 기준으로 하였을 때 결핵성 흉수 진단의 민감도는 91.7%, 특이도 85.7%이었으며, 65세 미만 삼출성 흉수환자들에서 흉수 ADA 49.1 IU/L를 기준으로 하였을 때 결핵성 흉수 진단의 민감도는 97%, 특이도 84.6%이었으며, 65세 이상 삼출성 흉수환자들에서는 흉수 ADA 25.9 IU/L를 기준으로 하였을 때 결핵성 흉수 진단의 민감도는 95.7%, 특이도 87.5%이었다(Fig. 3).

### 고 찰

삼출성 흉수의 원인을 밝히기 위해서는 흉수의 상용검사, 세균도말 및 배양검사, 세포진 검사와 흉막생검을 실시하지만 그 원인을 밝히지 못하는 수

가 많다. 삼출성 흉수의 여러 원인 중에서 결핵성 흉수는 우리나라에서 가장 흔한 원인이며, 확진을 위해서는 흉수 도말검사서 결핵균이 발견되거나 결핵균 배양검사서 양성이거나, 또는 흉막생검에서 육아종이 관찰되어야 한다. 그러나 흉수에서 결핵균 배양검사 양성율은 23%에 불과하며<sup>1</sup> 흉막생검에서 진단되는 경우는 63~80%여서<sup>1,2</sup> 약 20%에서는 확진없이 임상적 근거만으로 결핵치료를 하면서 경과를 관찰한다<sup>3</sup>. 최근에는 결핵성 흉수의 감별진단에 흉수 ADA 활성도 측정이 매우 유용하게 이용되고 있으며, 국내외에서 이에 대한 많은 연구가 있었다<sup>3,5,7,9,15-19</sup>.

ADA는 adenosine과 deoxyadenosine을 inosine과 deoxyinosine으로 전환시키는 탈아미노반응을

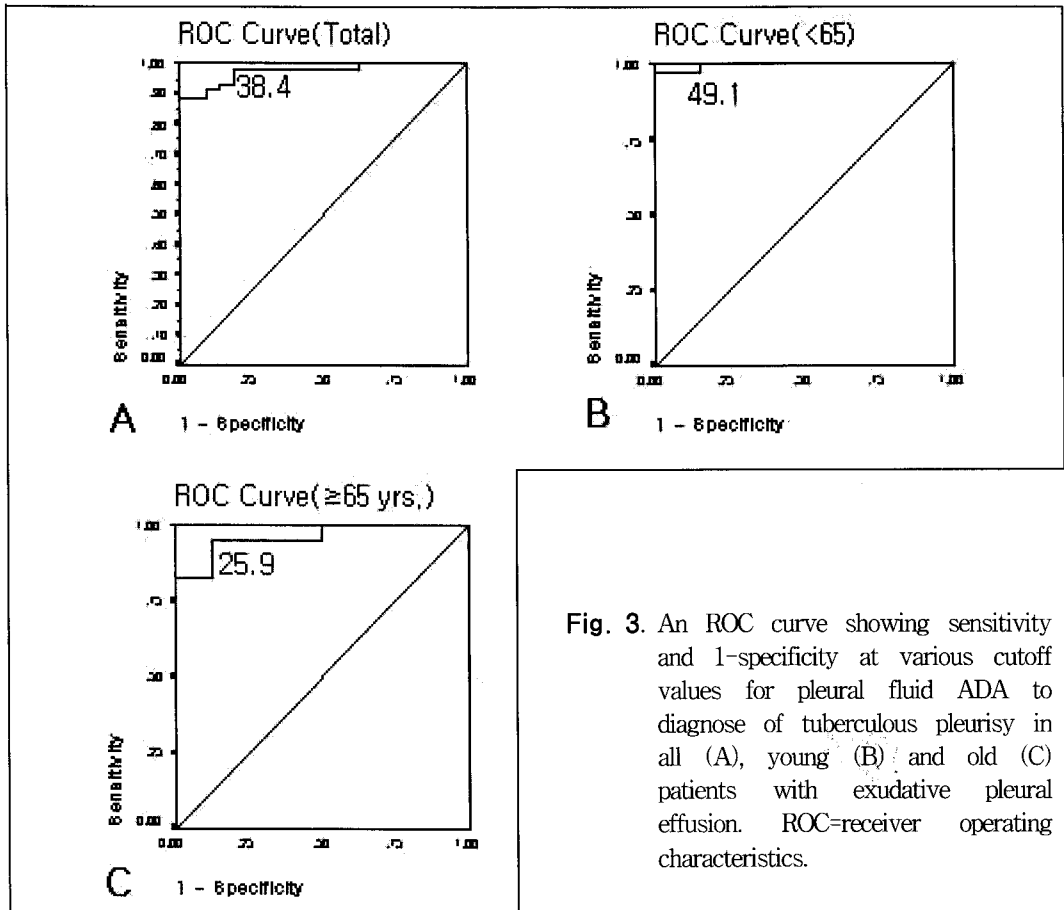


Fig. 3. An ROC curve showing sensitivity and 1-specificity at various cutoff values for pleural fluid ADA to diagnose of tuberculous pleurisy in all (A), young (B) and old (C) patients with exudative pleural effusion. ROC=receiver operating characteristics.

일으킴으로써 purine 대사에 관여하는 효소로 주로 활성화된 림프구에 풍부하게 존재한다<sup>4</sup>. 림프구(특히 T림프구)의 분화 및 증식과 관련성이 있어 림프구의 항체반응 중에 그 활성도가 증가하며 단핵구가 대식세포로 성숙하는 데 필요하다<sup>5</sup>. 면역반응과 관련성이 있어서 선천성 복합 면역결핍 환자에서는 혈청 ADA 활성도가 매우 낮은 반면에<sup>20</sup> 세포성 면역이 작용하는 장티푸스, 감염성 단핵구 증다증, 바이러스성 감염, 만성 간질환 등에서는 혈청 ADA 활성도가 증가한다고 알려져 있고<sup>6</sup>, 결핵성 흉수의 발병기전에 세포성 면역반응이 중요한 역할을 하므로 결핵성 흉수에서 흉수 ADA 활성도가 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>3,6,7</sup>.

ADA 활성도는 ADA1과 ADA2의 두가지 동종 효소 활성도에 의하여 결정되는데 이 두 동종효소는 서로 다른 특성을 보인다. ADA1은 모든 조직에 존재하고 효과적인 면역반응에 필수적인 반면 ADA2는 단핵구와 대식세포에서만 발견된다. 따라서 세포매개성 면역기능이 중요한 역할을 하는 감염성 질환에서는 체액에서 ADA2 활성도가 증가하며<sup>19,21</sup> 결핵성 흉수에서는 총ADA 활성도에 대한 ADA2 활성도 비율(ADA2%)이 부폐렴성 흉수에서보다 유의하게 높다<sup>18</sup>.

흉수의 세포면역학적 특성에 대한 정 등<sup>7</sup>의 연구에서는 암성 흉수에 비해 결핵성 흉수에서는 총 T림프구 수와 조력 T림프구(T4) 수가 유의한 증가를 보



였으며 또한 Baganha 등<sup>5</sup>은 73예의 삼출성 흉수환자를 대상으로 흉수 ADA 활성도와 흉수 CD4 T세포 사이에 유의한 상관성이 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 결핵성 흉수환자의 경우 비결핵성 삼출성 흉수환자에 비해 흉수 ADA 활성도와 림프구 비율이 의미 있게 증가되어 있었으며, 이는 그간의 알려진 바와 일치하는 결과로 보인다. 다만 증가된 ADA 활성도와 림프구가 과연 ADA2 활성도와 활성화된 T림프구인가 하는 것이 의문인데 병원의 여건상 확인할 수 없었다.

한편, 노인의 경우는 노화의 과정에서 체액성 및 세포성 면역기능이 저하된다고 알려져 있으며, 이는 각각 B림프구와 T림프구의 장애로 인해 일어나는데 B림프구의 장애도 T림프구의 장애에 의한 이차적인 현상으로 설명된다<sup>10,11</sup>. 따라서 노인들에서는 T림프구의 장애가 있기 때문에 같은 결핵성 흉수라 하더라도 흉수 ADA 활성도가 젊은 환자들에 비해 감소되어 있을 가능성이 있다. 비슷한 경우로 Hsu 등<sup>9</sup>은 면역저하 상태의 환자에서 발생한 결핵성 흉수는 면역이 정상인 결핵성 흉수환자에 비해 흉수 ADA 활성도가 의미 있게 낮았으며, 따라서 정상 면역기능의 결핵성 흉수환자와는 달리 면역저하 환자에서의 결핵성 흉수 진단에 흉수 ADA 활성도 측정은 의미가 없다고 보고하였다.

저자들은 기존의 연구에서 결핵성 흉수 노인 환자들에서는 흉수 ADA 활성도가 젊은 환자들에 비해 감소함을 보고하면서<sup>13</sup> 연령증가에 따른 면역저하가 그 원인일 것이라 추측한 바 있는데, 만약 그렇다면 비결핵성 삼출성 흉수환자에서도 그러한 현상이 나타날 것으로 예상할 수 있을 것이다. 본 연구결과는 삼출성 흉수환자 전체에서는 65세 이상의 환자들은 흉수 ADA 활성도가 65세 미만의 환자들에 비하여 유의하게 낮았으며, 이러한 결과는 결핵성 흉수환자에서도 확인되었으나 비결핵성 삼출성 흉수환자에서는 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 마찬가지로 삼출성 흉수환자 전체와 결핵성 흉수환자에서는

연령이 증가함에 따라 흉수 ADA 활성도가 유의하게 감소하는 상관성을 확인할 수 있었으나 비결핵성 삼출성 흉수환자에서는 이러한 상관성이 확인되지 않았다. 이러한 현상은 흉수 ADA 활성도가 연령이 증가함에 따라 감소하게 되지만, ADA 활성도는 주로 림프구의 기능에 의해 결정되는 것이므로, 림프구의 역할이 중요한 결핵성 흉수에서는 연령의 증가에 따라 림프구의 기능이 저하되어 ADA 활성도의 감소가 저명하게 나타나는데 비해서 비결핵성 삼출성 흉수의 경우는 림프구의 역할이 그다지 중요하지 않아 이러한 변화가 저명하지 않은 것 때문으로 추측된다.

이러한 결과를 바탕으로 과연 노인에서는 결핵성 흉수 진단을 위해서 흉수 ADA 활성도의 기준값을 더 낮게 설정할 수 있는지 알아보기 위하여 ROC 곡선을 그려서 새로운 기준값을 설정한 결과, 삼출성 흉수환자 전체에서는 흉수 ADA 활성도 38.4 IU/L을 기준으로 하였을 때 결핵성 흉수 진단의 민감도는 91.7%, 특이도 85.7%이었으며 65세 미만 삼출성 흉수환자에서는 흉수 ADA 활성도 49.1 IU/L를 기준으로 결핵성 흉수 진단의 민감도는 97%, 특이도 84.6%로 기존의 알려진 것과 큰 차이가 없었지만, 65세 이상 삼출성 흉수환자에서는 흉수 ADA 25.9 IU/L를 기준으로 하였을 때 결핵성 흉수 진단의 민감도는 95.7%, 특이도 87.5%로 65세 이상의 삼출성 흉수환자에서는 65세 미만의 삼출성 흉수환자에 비해 낮은 기준값을 적용할 수 있었다.

본 연구에서 흉수 백혈구 중 림프구 비율은 삼출성 흉수환자 전체, 결핵성 및 비결핵성 삼출성 흉수환자 모두 65세 이상과 미만 환자들간에 차이가 없었다. 이는 앞서 언급된 정 등<sup>7</sup>의 연구에서 단순히 세포 수만 비교했을 때 총 T림프구 및 조력 T림프구(T4) 수와 흉수 ADA 활성도간에는 유의한 상관관계가 없으며, 활성화된 T림프구와 흉수 ADA 활성도간에는 직접적인 관련이 있을 것이라고 추측했던 바와 마찬가지로 결핵성 흉수에

서 65세 이상 환자들에서는 65세 미만 환자들에 비하여, 림프구 수의 감소보다는 기능의 저하에 의하여 흉수 ADA 활성도가 낮아지는 것으로 생각된다. 노인에서의 T세포 기능저하는 수의 감소에서 기인하는 바도 있지만 T세포 성숙의 장애, 면역세포의 노화, T세포 활성화의 장애 등에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다<sup>12</sup>. Lee 등<sup>22</sup> 또한 림프구 우세 비결핵성 삼출성 흉수환자 106명 중 단 3명만이 흉수 ADA 활성도가 결핵성 흉수 진단의 기준값(40 IU/L)을 초과하였고 흉수 ADA 활성도와 흉수 림프구의 수나 비율과는 상관성이 없었다고 하였다. 그 이유는 흉수에서 ADA의 양을 측정하는 것이 아니라 활성도를 측정하기 때문에 림프구의 수나 비율과는 관련성이 없으며 림프구의 활성도와 관련성이 있고, 만일 흉수 ADA의 양을 측정한다면 림프구의 수와 관련성이 있을 것이라고 추측하였다.

그런데 Riantawan 등<sup>23</sup>은 37명의 HIV 항체 양성인 결핵성 흉수환자와 52명의 HIV 항체 음성인 결핵성 흉수환자에서 ADA 활성도를 비교하여 HIV 항체 양성인 환자들은 CD4 세포가  $168 \pm 21$ 개/ $\mu$ l로 감소되어 있었음에도 불구하고 두 군간의 ADA 활성도는 차이가 없었고, 60 IU/L를 기준으로 하였을 때의 민감도에도 차이가 없다고 하였다. 따라서 연령이 증가함에 따라 결핵성 흉수 ADA 활성도가 감소하는 것을 단지 면역기능의 저하 때문만으로 설명하기는 어려운 점이 있어 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구의 결과에 따르면 결핵성 흉수환자에서는 연령의 증가에 따라 흉수 ADA 활성도가 감소하였으며, 65세 이상의 환자에서는 그보다 젊은 환자에 비해 흉수 ADA 활성도가 감소되어 있어서 더 낮은 흉수 ADA 활성도를 결핵성 흉수 진단 기준값으로 할 수 있었다. 그러므로 65세 이상의 노인 삼출성 흉수환자에서는 흉수 ADA 활성도가 낮더라도 임상적으로 의심된다면 결핵성

흉수를 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

그러나 본 연구의 결과는 삼출성 흉수 및 결핵성 흉수환자 모두 ADA 활성도와 연령과의 상관성이 비교적 약한 음적 관련성을 보이고 있으며, 대상환자 수가 적은 문제점이 있었다. 그러므로 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

삼출성 흉수의 감별진단에 있어 흉수 ADA 활성도의 측정은 매우 유용한 방법으로, 발병기전에 세포성 면역반응이 중요한 역할을 하는 결핵성 흉수에서는 흉수 ADA 활성도가 증가한다.

노인은 노화과정에서 면역기능이 저하되며, 이는 T림프구의 감소 및 기능저하로 인해 나타난다. 따라서 노인들에서는 같은 결핵성 흉수라 하더라도 흉수 ADA 활성도가 젊은 환자들에 비해 낮을 가능성이 있다. 이에 결핵성 및 비결핵성 삼출성 흉수환자들에서 연령의 증가에 따른 흉수 ADA 활성도의 변화를 알아보려고 하였다.

### 방 법 :

삼출성 흉수를 진단 및 치료받은 환자 81명을 대상으로 하였으며, 내원 당일 흉수천자를 실시하여 자동화학분석기를 이용하여 흉수 ADA 활성도를 측정하여 흉수 ADA와 연령과의 관련성을 후향적으로 조사하였다.

### 결 과 :

1. 대상환자는 총 81명이었으며 평균연령은  $52.7 \pm 21.2$ 세, 평균 흉수 ADA 활성도는  $73.2 \pm 45.6$  IU/L이었다. 원인 질환은 결핵성 흉수(60명), 부폐성 흉수(11명), 악성 흉수(6명), 원인미상의 삼출성 흉수(4명)의 순이었다.

2. 이중 65세 미만 환자(총 50명)의 흉수 ADA 활성도는  $82.8 \pm 48.0$  IU/L이었으며, 65세 이상 환

자(총 31명)의 흉수 ADA 활성도는  $57.7 \pm 37.2$  IU/L로 의미 있는 차이를 보였으며( $p < 0.05$ ), 연령과 흉수 ADA 활성도 사이에 음의 선형관계를 보였다( $r = -0.325$ ,  $p < 0.05$ ).

3. 결핵성 흉수환자는 총 60명이었으며 평균 흉수 ADA 활성도는  $91.5 \pm 37.9$  IU/L이었다. 이중 65세 미만 환자(총 37명)의 흉수 ADA 활성도는  $103.5 \pm 36.9$  IU/L이었으며, 65세 이상 환자(총 23명)의 흉수 ADA 활성도는  $72.2 \pm 31.6$  IU/L로 의미 있는 차이를 보였으며( $p < 0.05$ ), 연령과 흉수 ADA 활성도 사이에 음의 선형관계를 보였다( $r = -0.384$ ,  $p < 0.05$ ).

4. 비결핵성 삼출성 흉수환자는 총 21명이었으며 평균 흉수 ADA 활성도는  $20.8 \pm 13.9$  IU/L이었다. 이중 65세 미만 환자(총 13명)의 흉수 ADA 활성도는  $23.7 \pm 15.3$  IU/L이었으며, 65세 이상 환자(총 8명)의 흉수 ADA 활성도는  $16.1 \pm 10.2$  IU/L로 의미 있는 차이가 없었으며( $p > 0.05$ ), 연령과 흉수 ADA 활성도 사이에 특별한 상관관계가 없었다( $r = -0.263$ ,  $p > 0.05$ ).

5. 삼출성 흉수환자 전체와 65세 미만 및 65세 이상 삼출성 흉수환자에서 결핵성 흉수 진단을 위한 흉수 ADA 활성도의 기준값을 각각 38.4 IU/L, 49.1 IU/L, 및 25.9 IU/L로 설정할 수 있었다.

#### 결론 :

연령이 증가함에 따라 삼출성 흉수의 ADA는 감소하였으며, 노인에서는 결핵성 흉수의 진단 기준값이 더 낮았다. 따라서 노인환자에서는 흉수 ADA가 일반적 기준값보다 낮더라도 전형적인 임상증상을 보인다면 결핵성 흉수를 배제할 수 없을 것으로 생각된다.

#### 참고 문헌

1. Scharer L, McClement JH. Isolation of tuberculous bacilli from needle biopsy

specimens of parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 1968;97:466-8.

2. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy : a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158:2017-21.

3. 모은경, 오연목, 정만표, 이계영, 유철규, 김영환 등. 흉막 삼출액에서 Adenosine Deaminase의 진단적 가치에 관한 전향적 연구. *대한내과학회지* 1995;48:625-32.

4. Antony VB. Adenosine deaminase isoenzyme and pleural tuberculosis. *J Lab Clin Med* 1996;127:326-7.

5. Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gasper EV, Corderio AR. Serum and pleural adenosine deaminase : Correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990;97:605-10.

6. 강신덕, 김영도, 이상용, 유언호, 김종숙. 정상인 및 장티푸스 환자에서의 ADA 활성도에 관한 연구. *대한내과학회지* 1979;22:612-7.

7. 정기석, 정희순, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철. 결핵성 흉막염의 세포 면역학적 특성에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 1987;34:223-32.

8. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Anderoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions. *BMJ* 1978;23:1751-2.

9. Hsu WH, Chiang CD, Huang PL. Diagnostic value of pleural adenosine deaminase in tuberculous effusions of immunocompromised hosts. *J Formos Med Assoc* 1993;92:668-70.

10. 배철영, 이영진. 노화. 배철영, 이영진. 노인의학. 제 1판. 서울 : 고려의학 ; 1996. p. 21-40.

11. Dattani MT, Brook CGD. Chapter 9. Geriatric medicine. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal*

- medicine. 15th ed. New York : Mc Graw-Hill, Inc. ; 2001. p. 36-46.
12. Pawelec G, Barnett Y, Forsey R, Frasca D, Globerson A, McLeod J et al. T cells and aging, January 2002 update. *Front Biosci* 2002;7:D1056-183. (Abstract only)
  13. 김정주, 연구민, 김신태, 왕준호, 유광하. 결핵성 흉수 환자에서 연령과 Adenosine Deaminase 활성도와의 관련성. *결핵 및 호흡기질환* 2002;52:608-15.
  14. Light RW. Chapter 4. Clinical manifestations and useful tests. In : Light RW. editor. *Pleural diseases*. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001. p. 42-86.
  15. 장상호, 장준, 손희영, 김성규, 김기호, 김경환. 흉막액 Adenosine Deaminase 활성도의 진단적 가치에 관한 연구. *대한내과학회지* 1986;31:214-20.
  16. 이장훈, 김성규, 안철민, 장상호, 손희영, 김기호. 흉막염 환자에 있어서 흉막액 Adenosine Deaminase 활성도의 임상적 의의. *대한내과학회지* 1986;31:781-6.
  17. 류정선, 용석중, 송광선, 신계철, 이원식, 강신구 등. 자동화학분석기를 이용한 흉막액내 ADA 활성치 측정의 유용성에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 1995;42:838-45.
  18. 김건열, 권숙희, 박재석, 지영구, 이계영, 김윤섭 등. 흉수의 감별진단에서 Adenosine Deaminase(ADA) 및 동종효소의 유용성. *결핵 및 호흡기질환* 1998;45:388-96.
  19. Gakis C : Adenosine deaminase in pleural effusions. *Chest* 1995;107:1772-3.
  20. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. ADA deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972;2:1067-9.
  21. Gakis C, Calia GM, Naitana AG, Ortu AR, Contu A : Serum and pleural adenosine deaminase activity. Correct interpretation of the findings. *Chest* 1991;99:1555-6.
  22. Lee YCG, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW : Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001;120:356-61.
  23. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsamgiem M, Rojanaraweepong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest* 1999;116:97-103.