EDITORIAL

간경변증 환자의 결핵성 복막염에서 Adenosine Deaminase의 역할

김은주

인제대학교 의과대학 인제대학교 해운대백병원 소화기내과

The Role of Adenosine Deaminase in Tuberculosis Peritonitis in Patients with Cirrhosis

Eunju Kim

Division of Gastroenterology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Article: Reappraisal of the Role of Ascitic Fluid Adenosine Deaminase for the Diagnosis of Peritoneal Tuberculosis in Cirrhosis (Korean J Gastroenterol 2021;78:168-176)

결핵은 전 세계 감염성 질환 중 주요 사망 원인이며, 여전히 주요 공중 보건 의 관심사로 남아 있다.¹ 세계보건기구(World Health Organization)에 따르면 2019년 결핵 환자가 1,000만 명, 결핵으로 인한 사망자가 140만 명으로 추산된다.² 폐결핵의 성공적인 치료로 결핵 환자는 감소 추세이나, 폐외 결핵은 증가하고 있으며, 결핵성 복막염은 폐외 결핵 환자의 3.1-6.1%를 차지한다.^{2,3} 결핵성 복막염은 이전의 폐결핵의 재활성화로 발생하는 경우가 가장 흔하다. 장결핵, 비노생식기를 통한 직접 전파, 활동성 폐결핵이나 속립 결핵의 혈행성 전파 등으로도 발생할 수 있다.⁴⁻⁶ HIV 감염, 알코올 간질환, 간경변증, 지속성 외래 복막투석에 고위험군이고,⁷⁻⁹ 그 외 당뇨병, 악성 종양, 스테로이드나 면역억제제의 사용 등이 위험인자로 알려져 있다.^{6,7,10,11}

결핵성 복막염의 가장 흔한 증상은 복통 및 발열이다. 그 외에도 체중감소, 피로, 권태, 식욕부진 등의 증상이 다른 복부 결핵에서보다 흔하게 나타난다.¹² 복수 검사에서는 95% 이상에서 혈청-복수 알부민 농도 차이(serum ascites albumin gradient, SAAG) 1.1 이하, 단백 2.5-3.0 g/dL 이상을 보인

다. 백혈구는 500-1,500/mm³이며 75-96%에서 림프구 증가 형태로 나타나지만, 복막투석 환자에서는 호중구 증가 형태로 나타날 수 있다. 결핵성 복막염의 진단에는 임상적 추정치 중요하며, 항산균(acid fast bacilli, AFB)의 증명 또는 조직에서 건락성 육아종의 확인이 필요하다. 따라서, 결핵성 복막염이 의심될 경우 복수를 흡인하여 AFB 도말 및 배양을 시행한다. 그러나 결핵성 복막염으로 인한 복수에는 결핵균의 양이 적어 AFB 도말 및 배양 양성률이 각 3% 및 35%로 낮다.^{4,10} 복수 1 L를 이용하여 배양할 경우 양성률이 83%까지 상승한다는 보고가 있으나, AFB 배양의 경우 4-8주의 시간이 필요하다는 단점이 있다.¹³

복강경을 통한 복막 생검의 경우, 복강내 병변을 육안적으로 관찰하고 직접 병변을 생검하여 85-90%에서 진단을 확인할 수 있어 결핵성 복막염의 표준 진단 방법은 복막 생검이다.⁴ 복막 생검조직에서 건락 괴사를 동반한 육아종이나 결핵균이 확인될 경우 진단할 수 있다.⁴ 그러나 복막 생검은 침습적이어서 장 천공, 출혈, 감염 및 사망 등의 합병증이 약 3%에서 발생하며, 수술을 위한 설비가 필요하다는 단점이 있다.⁴

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김은주, 48108, 부산시 해운대구 해운대로 875, 인제대학교 의과대학 인제대학교 해운대백병원 소화기내과

Correspondence to: Eunju Kim, Division of Gastroenterology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea. Tel: +82-51-797-0200, Fax: +82-51-797-0941, E-mail: denebsta@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3620-8175>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

Table 1. Ascitic Adenosine Deaminase Activity Cut-off Value for Diagnosis of Tuberculous Peritonitis among Cirrhotic Patients

Study	Number (TB/non-TB)	Assay method	Cut-off value (U/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Hillebrand et al. (1996) ¹⁶	10/241	NA	7	30	99
Lee et al. (2003) ¹⁵	8/67	Giusti method	32 ^a	100	97
Liao et al. (2012) ²⁰	8/25 ^b	Slaats method	27 ^c	100 ^d	93 ^d
Sun et al. (2021) ³	17/50	Kinetic enzyme-coupled assay	8.5	65	84
Dahale et al. (2021) ¹⁸	30/102	Slaats method	39.9	93	94

TB, tuberculosis; NA, not available

^aThis was based on the study of Voigt et al. (1989)²¹; ^bThis is case-control study sampling; ^cThis was the lowest value in the tuberculous peritonitis group; ^dThis index was calculated from the validated cohort by cut-off value from case-control sampling.

Adenosine deaminase (ADA) 활성도는 결핵성 흉막염, 수막염, 복막염 등 삼출액을 동반하는 결핵의 임상 진단에 널리 사용되어 왔다. 한 메타분석 연구에 따르면, Giusti 방법으로 ADA를 측정한 전향적 연구만 포함하였을 때, 결핵성 복막염 진단을 위한 ADA 결정값(cut-off value)은 39 U/L였고, 민감도 및 특이도는 각각 100%, 97.2%였다.¹⁴

한편, 이전 연구 결과에 따르면 결핵성 복막염 환자가 간경변증을 동반한 경우 그렇지 않은 경우보다 복수 ADA 활성도 평균이 낮았다. Lee 등¹⁵의 연구에서는 간경변증을 동반한 결핵성 복막염 환자의 복수 ADA 활성도 평균은 61 U/L로 그렇지 않은 경우의 평균 112 U/L보다 더 낮았다. 또한 다른 연구에서도 간경변증을 동반한 경우 결핵성 복막염 환자의 복수 ADA 활성도가 간경변증이 없는 군에 비해 더 낮았고, 결핵성 복막염 진단의 민감도도 떨어졌다.^{3,16} 간경변증 환자를 대상으로 결핵성 복막염 진단에 관한 ADA의 결정값을 제시한 몇몇 연구에 따르면, ADA 결정값은 7-32로 다양하였으나, 대체로 간경변증을 동반하지 않은 경우보다 낮게 설정되었다(Table 1). 단백질효소인 ADA의 활성도는 복수내 단백질 농도와 상관관계가 있고,¹⁵ 따라서 문맥압항진증과 결핵성 복막염이 병발될 경우 복수내 단백질 양이 적어 ADA 활성도 또한 낮게 나타날 수 있다. 또한, 간경변증 환자에서는 망상내피계(reticuloendothelial system)가 불량하고, 비정상적인 T 림프구 활성화 및 증식에 따른 체액 및 세포 매개 면역 반응이 변화된 경우가 많아, 체액내 림프구의 영향을 받는 ADA 활성도가 낮아질 수 있다.^{16,17} 하지만, 기존 연구들에서 ADA 측정법이 다양하였으며, 간경변증을 동반한 결핵성 복막염 환자 수가 적어 이러한 낮은 결정값을 임상 진단에 적용하는 데 있어 제한점이 있다.

이번 호에 발표된 Dahale 등¹⁸의 연구에서는 간경변증 환자군에서 결핵성 복막염 진단을 위한 ADA 결정값을 39.9 U/L로 제시하였고, 이는 전체 결핵성 복막염 환자군에서 제시된 결정값 41.1 U/L와 거의 유사한 수준이었다(Table 1). 이 연구에서 간경변증을 동반한 결핵성 복막염 환자의 복수 ADA 활성도가

다른 연구보다 높은 것은 환자군의 특성에 따른 것으로 보인다. 이 연구에서 결핵성 복막염을 동반한 간경변증 환자군의 SAAG 평균은 1.00 g/dL로 결핵성 복막염이 없는 간경변증군의 SAAG 1.81 g/dL에 비해 유의하게 낮았고, 일반적인 문맥압항진증에 의한 복수를 시사하는 기준 >1.1 g/dL보다 더 낮은 수준이다. 따라서, 이 연구에서는 문맥압이 항진되어 복수가 생성되기 전인 대상성 간경변증 환자에서 결핵성 복막염에 의해 복수가 발생한 사례가 많았을 것으로 추정된다. 단, 이러한 결정값의 차이가 ADA 측정 방법의 차이에 의한 것일 수도 있다. 기존 문헌에서 가장 흔히 언급되는 Giusti 방법은 adenosine의 ADA 대사산물인 NH₃를 비색판별법(colorimetry)을 통해 측정하는 in-house 법인 반면, 상용화된 시약을 사용하는 방법으로 NH₃을 글루타르산 및 NADH을 같이 반응시켜 발생하는 NAD⁺의 감소 속도를 측정하는 Slaats법, adenosine의 ADA 대사산물인 inosine을 여러 효소반응에 적용시켜 ADA 활성도를 측정하는 방법 등이 있다. Giusti 법과 inosine 측정법 사이에는 약 10% 정도 ADA 활성도 차이가 있었다는 보고가 있으나,¹⁹ 검사 별 일치도에 관해서는 더 많은 자료가 필요하다. 또한, 본 연구는 결핵 유병률이 높은 인도에서 발표된 자료로서 여기서 제시된 높은 ADA 결정값을 결핵 유병률이 낮은 지역에서 이미 문맥압항진증에 의해 복수가 발생되어 있는 환자들에게 그대로 적용하기는 어려울 것으로 보이며, 향후 이들 환자들을 대상으로 추가 연구가 필요하리라 사료된다.

REFERENCES

1. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet* 2019;393:1642-1656.
2. Global tuberculosis report. [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 Sep 6]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. Sun J, Zhang H, Song Z, et al. The negative impact of increasing age and underlying cirrhosis on the sensitivity of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous peritonitis: a cross-sectional study in eastern China. *Int J Infect Dis* 2021;110:204-212.

4. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis—presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:685-700.
5. Rasheed S, Zinicola R, Watson D, Bajwa A, McDonald PJ. Intra-abdominal and gastrointestinal tuberculosis. *Colorectal Dis* 2007; 9:773-783.
6. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE Jr. Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1989;262:385-389.
7. Braun MM, Byers RH, Heyward WL, et al. Acquired immunodeficiency syndrome and extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Arch Intern Med* 1990;150:1913-1916.
8. Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med* 1996;100:179-185.
9. Talwani R, Horvath JA. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000;31:70-75.
10. Aguado JM, Pons F, Casafont F, San Miguel G, Valle R. Tuberculous peritonitis: a study comparing cirrhotic and non-cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:550-554.
11. Senn L, Kovacovics T, Tarr PE, Meylan P. Peritoneal tuberculosis after imatinib therapy. *Arch Intern Med* 2009;169:312-313.
12. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. *Postgrad Med J* 1998;74: 459-467.
13. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis. An evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1969;281:1091-1094.
14. Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:705-710.
15. Lee JS, Kim KA, Lee WJ, et al. Diagnostic value of ascitic fluid adenosine deaminase activity for diagnosis of tuberculous peritonitis. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:126-132.
16. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24:1408-1412.
17. Girón-González JA, Alvarez-Mon M, Menéndez-Caro JL, et al. T lymphocytes from alcoholic cirrhotic patients show normal interleukin-2 production but a defective proliferative response to polyclonal mitogens. *Am J Gastroenterol* 1994;89:767-773.
18. Dahale AS, Puri AS, Sachdeva S, et al. Reappraisal of the role of ascitic fluid adenosine deaminase for the diagnosis of peritoneal tuberculosis in cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2021;78: 168-176.
19. Silva Dalsasso Joaquim L, Granzotto N, Dos Santos LF, Fontana Roman C, Martinello F. Analytical validation of an in-house method for adenosine deaminase determination. *J Clin Lab Anal* 2019;33:e22823.
20. Liao YJ, Wu CY, Lee SW, et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis among patients with underlying liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5260-5265.
21. Voigt MD, Kalvaria I, Trey C, Berman P, Lombard C, Kirsch RE. Diagnostic value of ascites adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. *Lancet* 1989;1:751-754.