

결핵성 흉수 환자에서 연령과 흉수 Adenosine Deaminase 활성도와의 관련성

건국대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 원주의과대학 내과학교실¹

김정주, 연구민, 김신태¹, 왕준호, 유광하

= Abstract =

Relationship Between Age and Pleural Fluid Adenosine Deaminase Activity in Patients with Tuberculous Pleural Effusion

Chong Ju Kim, M.D., Kyu Min Yeon, M.D., Shin Tae Kim, M.D.¹,
Joon Ho Wang, M.D., Kwang Ha Yoo, M.D.

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

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea¹

Background : ADA is an enzyme found in most cells, and is involved in purine metabolism, but its chief role concerns the proliferation and differentiation of lymphocytes, especially T-lymphocytes. For that reason ADA has been looked on as a marker of cell-mediated immunity, which is the key mechanism of the tuberculous pleural effusion. Thus, the pleural fluid ADA activity is increased in the tuberculous pleural effusion.

Age associated immune decline is characterized by decreases in both B and T-lymphocyte function and the former may be largely a result of the latter. Therefore, the pleural fluid ADA activity would be lower in old rather than in young, patients with tuberculous pleural effusion. We studied the relationship between age, and pleural fluid ADA activity, in patients with tuberculous pleural effusion.

Methods : In the 46 patients with tuberculous pleural effusion enroll in this study, the pleural fluid ADA activities were measured by means of an automated kinetic method.

Results : The mean age of the patients was 53.0 ± 22.0 years, with a male to female ratio of 30 : 16. The patients were divided into two groups, young patients, regarded as <65 and old regarded as ≥ 65 years with 28

Address for correspondence :

Chong Ju Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Konkuk University Chungju Hospital

620-5, Kyohyun-dong, Chungju, Chungbuk, 380-062, Korea

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

and 18 patients, respectively. The pleural fluid ADA activity in both groups show significant differences : 99.4 ± 22.6 IU/L (young patients) Vs. 75.8 ± 30.9 IU/L (old patients) ($p < 0.05$), but a negative correlation with age ($r = -0.311$, $p < 0.05$).

Conclusion : Although pleural fluid ADA activity was not adequately increased, tuberculous pleural effusion, in older patients, would have to be considered clinically suspicious tuberculous pleural effusion. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 608-615)

Key words : Tuberculous pleural effusion, Pleural fluid ADA activity, Age.

서 론

우리나라에서 흉수의 가장 흔한 원인은 결핵성 흉수이며, 흉수의 원인에 대한 감별진단을 위해서 흉수의 상용검사, 세균도말 및 배양검사, 세포진 검사 외에 확진을 위한 흉막생검을 실시한다. 그러나 결핵균 배양검사의 양성율은 23%에 불과하며¹ 흉막생검에서 결핵의 진단에 필요한 육아종이 관찰되는 경우는 63~80%여서^{1,2} 약 20%에서는 확진 없이 임상적 근거만으로 결핵치료를 하면서 경과를 관찰한다³.

Adenosine deaminase(이하 ADA)는 Piras 등⁴이 결핵성 흉수에서는 비결핵성 흉수에 비해서 그 활성도가 증가되어 있어 결핵성 흉수의 감별진단에 흉수 ADA 활성도의 측정이 매우 유용하다고 보고한 이후 국내외에서 이에 대한 많은 연구가 있었으며 결핵성 흉수의 진단에 유용한 검사로 이용되고 있다.

ADA는 purine 대사에 관여하는 효소로 림프구에 풍부하게 존재한다⁵. 또한 림프구(특히 T림프구)의 분화 및 증식과 관련성이 있어 림프구의 항체반응 중에 그 활성도가 증가하며 단핵구로부터 대식세포로의 성숙에 필요한 것으로 알려져 있다⁶. 따라서 선천성 복합 면역결핍 환자에서는 혈청 ADA 활성도가 매우 낮은 반면⁷ 세포성 면역이 작용하는 장티푸스, 감염성 단핵구 증다증, 바이러스성 간염, 만성 간질환 등에서 증가한다고 알려져 있고, 결핵성 흉수의 발병기전에 세포성 면역반응이 중요한 역할을 하므로 결핵성 흉수에서 흉수 ADA 활성도가 증가하는 것으로 알려져

있다^{3,8,9}.

Hsu 등¹⁰의 연구에서는 면역저하 상태의 환자에서 발생한 결핵성 흉수의 경우 면역이 정상인 결핵성 흉수에 비해 흉수 ADA 활성도가 유의하게 낮았으며, 정상 면역기능의 결핵성 흉수 환자와는 달리 면역저하 환자에서의 결핵성 흉수 진단에 흉수 ADA 활성도 측정은 의미가 없다고 하였다.

한편, 노인의 경우는 노화의 과정에서 체액성 및 세포성 면역기능이 저하된다고 알려져 있다. 이는 각각 B림프구와 T림프구의 장애로 인해 일어나며 아직까지 정확하고 자세한 것은 알려져 있지 않으나 일차적으로 T림프구의 감소 및 기능저하로 인해 나타나는 변화로 생각하고 있다^{11,12}. 따라서 다른 면역저하 상태의 환자들처럼 노인들에서는 같은 결핵성 흉수라 하더라도 흉수 ADA 활성도가 젊은 환자에 비해 감소할 가능성이 있다.

이에 본 연구에서는 결핵성 흉수로 진단된 환자들에 있어 연령의 증가에 따른 흉수 ADA 활성도의 변화를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 1월 1일부터 2002년 5월 30일까지 건국대 충주병원에서 결핵성 흉수를 진단 및 치료받은 환자 46명을 대상으로 하였다.

결핵성 흉수의 진단기준은 이미 발표된 흉수 ADA 활성도에 대한 다른 연구들^{3,13-16}과 마찬가지로 Abrams 생검침을 이용한 흉막생검으로 확진된 경우와 흉수 도말검사 또는 배양검사서 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 것으로 알려진 장티푸스, 감염성 단핵구 증다증, 바이러스성 간염, 만성 간질환 등의 환자는 대상에서 제외하였다.

연령에 따른 흉수 ADA 활성도를 비교하기 위하여 전체 대상 환자들을 일반적^{11,12}으로 노인으로 정의하는 65세 이상의 환자와 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 측정하였

고, 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. 그 원리는 기질 adenosine이 흉수 ADA 에 반응하면 inosine과 암모니아(NH₃)로 전환될 때 inosine을 정량화하는 것으로, 전환된 inosine에 nucleotide phosphorylase와 xanthine oxidase를 순차적으로 반응시켜 요산과 과산화수소(H₂O₂)를 생성시킨 후 과산화수소를 peroxidase를 이용하여 4-aminoantipyrine(4-AA) 및 N-acetyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-m-toluidine(EHSPT)과 산화축합하여 색소를 생성시켰다. 이 색소를 546nm 파장에서 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. 65세 미만의 환자와 65세 이상의 환자

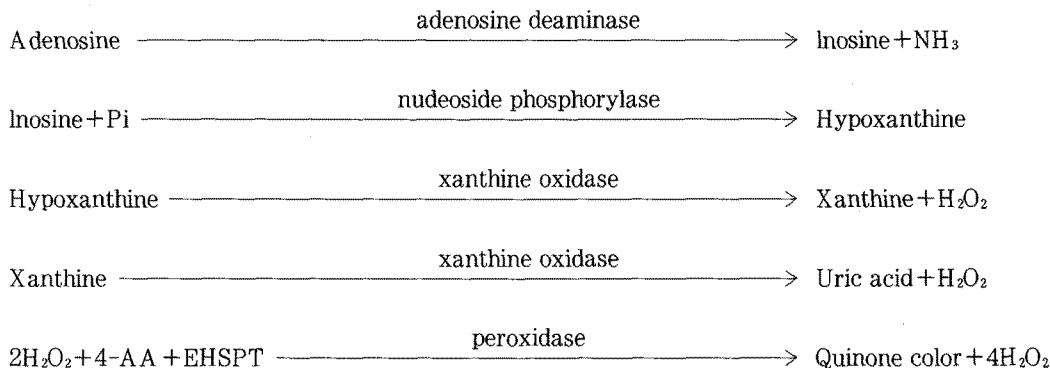


Fig. 1. Chemical reactions for measuring the pleural ADA activity.

4-AA ; 4-aminoantipyrine

EHSPT ; N-lacetyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-m-toluidine

Table 1. Patients' characteristics

| Group | Numbers (n) | Age (Yrs.) | Sex (M : F) | Dx by pleural biopsy(n) |
|--------------------|----------------|---------------|----------------|----------------------------|
| Total patients | 46 | 53.0 ± 22.0 | 30 : 16 | 33 (71.7%) |
| Patients < 65 Yrs. | 28 | 39.0 ± 15.8 | 20 : 8 | 22 (78.6%) |
| Patients ≥ 65 Yrs. | 18 | 74.8 ± 7.8 | 10 : 8 | 11 (61.6%) |

Table 2. Pleural fluid ADA activity and lymphocyte fraction

| Group | Pleural fluid ADA (IU/L) | Lymphocyte (% of pleural fluid total WBC) |
|--------------------|-----------------------------|--|
| Total patients | 90.2 ± 28.3 | 71.9 ± 0.2 |
| Patients < 65 Yrs. | 99.4 ± 22.6* | 75.1 ± 0.2 |
| Patients ≥ 65 Yrs. | 75.8 ± 30.9* | 67.1 ± 0.2 |

* $p < 0.05$

들간의 동질성은 카이제곱 검정으로 비교하였고, 65세 미만의 환자와 65세 이상의 환자들의 흉수 ADA 활성도 및 흉수 백혈구 중 림프구 비율에 대해서는 독립표본 T 검정으로 비교하였다. 연령의 증가와 흉수 ADA 활성도의 상관성은 Pearson 상관분석 및 선형 회귀분석을 이용하여 분석하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미있는 것으로 하였다.

결 과

1. 환자들의 특성

대상환자들은 총 46명으로 17세부터 90세까지 분포하였다. 평균연령은 53.0 ± 22.0세이었고, 65세 미만의 환자들은 28명으로 평균연령은 39.0 ± 15.8세, 65세 이상의 환자들은 18명으로 평균연령은 74.8 ± 7.8세였다. 총 대상환자들의 남녀비는 30 : 16이었고, 65세 미만의 환자들의 남녀비는 20 : 8, 65세 이상의 환자들의 남녀비는 10 : 8이었다. 연령에 따른 환자들의 남녀비는 통계적 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 1).

결핵성 흉수로 진단을 내린 방법은, 흉막생검에서 육아종이 확인된 경우가 33명, 흉수 결핵균 배양에서 확인된 경우가 1명으로 이 1명은 흉막생검에서도 육아종이 확인되었으며, 나머지 13명은 흉막생검에서 만성염증을 보인 환자가 항결핵제의 사용으로 호전되어 임상적으로 진단한 경우였다. 65세 미만의 환자들은 28명 중 22명(78.6%), 65세 이상의 환자들은 18명 중 11명(61.6%)은 흉막생검에서 육아종을 확인하여 진단하였으며, 연령에 따른 환자들의 진단방법에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 1).

2. 연령에 따른 흉수 ADA 활성도 및 림프구 비율의 비교

총 대상환자들의 흉수 ADA 활성도는 90.2 ± 28.3 IU/L이었으며, 65세 미만 환자들의 흉수 ADA 활성도는 99.4 ± 22.6 IU/L이었고 65세 이상 환자들의 흉수 ADA 활성도는 75.8 ± 30.9 IU/L로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$) (Table 2) (Fig. 2).

흉수 백혈구 중 림프구 비율은 전체 대상 환자에서 71.9 ± 0.2%이었으며, 65세 미만 환자들의 흉수 백

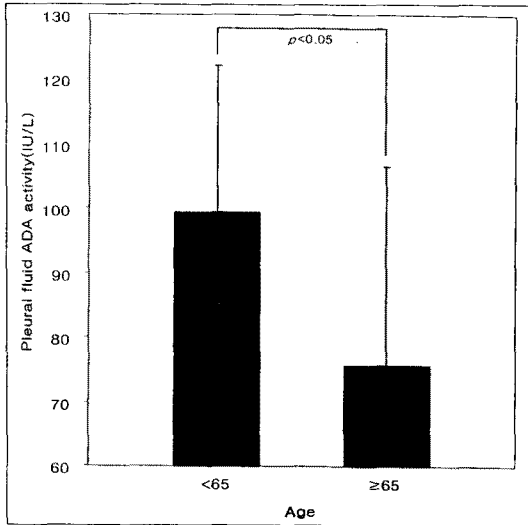


Fig. 2. The pleural fluid ADA activity according to age, in the patients with tuberculous pleural effusion.

혈구 중 림프구 비율은 $75.1 \pm 0.2\%$ 이었고 65세 이상 환자들의 흉수 백혈구 중 림프구 비율은 $67.1 \pm 0.2\%$ 로 65세 이상 환자들에서 감소하는 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다($p > 0.05$) (Table 2).

3. 연령의 증가에 따른 흉수 ADA 활성도의 변화

흉수 ADA 활성도와 연령과의 상관계수 값은 -0.311 로 음적 선형관계를 보였다($p < 0.05$). 연령에 따른 흉수 ADA 활성도의 상관식은 [흉수 ADA 활성도 = $-0.4 \times$ 연령 + 111.371]이었으며 결정계수(r^2)는 0.097 이었다(Fig. 3).

고 찰

결핵성 흉수의 진단을 위한 흉수에서의 결핵균 배양검사 양성율은 매우 낮으며, 흉막생검으로 진단되는 경우도 80% 정도로 결핵성 흉수를 진단하는데는 어려움이 많다. 최근에는 결핵성 흉수의 감별진단에 흉수 Adenosine deaminase(이하 ADA) 측정이 매우 유

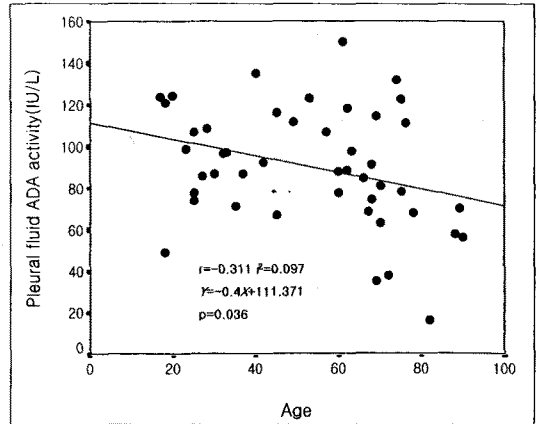


Fig. 3. The relationship between pleural fluid ADA activity and age, in patients with tuberculous pleural effusion.

용하게 이용되고 있으며, 국내외에서 이에 대한 많은 연구^{3, 6, 9, 10, 13-17}가 있었다.

ADA는 adenosine과 deoxyadenosine을 inosine과 deoxyinosine으로 전환시키는 탈아미노반응을 일으킴으로써 purine 대사에 관여하는 효소로 주로 활성화된 림프구에 풍부하게 존재한다⁵. 또한 림프구(특히 T림프구)의 분화 및 증식과 관련성이 있어 림프구의 항체반응 중에 그 활성도가 증가하며 단핵구가 대식세포로 성숙하는 데 필요한 것으로 알려져 있다⁶. 따라서 면역반응과 관련성이 있어서 선천성 복합 면역결핍 환자에서는 혈청 ADA 활성도가 매우 낮은 반면에⁷ 세포성 면역이 작용하는 장티푸스, 감염성 단핵구 증다증, 바이러스성 간염, 만성 간질환 등에서는 혈청 ADA 활성도가 증가한다고 알려져 있고⁸, 결핵성 흉수의 발병기전에 세포성 면역반응이 중요한 역할을 하므로 결핵성 흉수에서 흉수 ADA 활성도가 증가하는 것으로 알려져 있다^{3, 8, 9}.

ADA 활성도는 ADA1과 ADA2의 두가지 동종 효소 활성도에 의하여 결정되는데 이 두 동종효소는 서로 다른 특성을 보인다. ADA1은 모든 조직에 존재하고 효과적인 면역반응에 필수적이며, 반면 ADA2는 단핵구와 대식세포에서만 발견된다. 따라서

세포매개성 면역기능이 중요한 역할을 하는 감염성 질환에서는 체액에서 ADA2 활성도가 증가하게 된다^{17,18}. 따라서 김 등¹⁶의 연구에서 결핵성 흉수에서는 총 ADA 활성도에 대한 ADA2 활성도(ADA2%)가 부폐렴성 흉수보다 유의하게 높았다.

흉수의 세포면역학적 특성에 대한 정 등⁹의 연구에서는 암성 흉수에 비해 결핵성 흉수에서는 총 T림프구 수와 조력 T림프구(T4) 수가 유의한 증가를 보였으나 흉수 ADA 활성도와는 유의한 상관관계가 없었는데, 이는 단순히 세포 수만 비교했기 때문이며 활성화된 T림프구와 흉수 ADA 활성도간에는 직접적인 관련이 있을 것이라고 추측하였다. 또한 Baganha 등⁶은 73예의 삼출성 흉수 환자를 대상으로 흉수 ADA 활성도와 흉수 CD4 T세포간에 유의한 상관성이 있음을 보고하였다.

한편, 노인의 경우는 노화의 과정에서 체액성 및 세포성 면역기능이 저하된다고 알려져 있다. 이는 각각 B림프구와 T림프구의 장애로 인해 일어나며 B림프구의 장애는 T림프구의 장애에 의한 이차적인 현상으로 설명된다^{11,12}. 따라서 노인들에서는 같은 결핵성 흉수라 하더라도 흉수 ADA 활성도가 젊은 환자들에 비해 감소할 가능성이 있다.

본 연구에서는 결핵성 흉수에서 연령에 따라 흉수 ADA 활성도를 비교하였는데 일반적으로 노인으로 정의하는 65세 이상의 환자들은 65세 미만의 환자들에 비하여 흉수 ADA 활성도가 유의하게 낮은 결과를 얻었다. 또한 연령이 증가함에 따라 흉수 ADA 활성도가 유의하게 감소하는 상관성을 확인할 수 있었다. 이는 면역저하 상태의 환자에서 발생한 결핵성 흉수의 경우 면역이 정상인 결핵성 흉수 환자에 비해 흉수 ADA 활성도가 의미 있게 낮았으며, 따라서 정상 면역기능의 결핵성 흉수 환자와는 달리 면역저하 환자에서의 결핵성 흉수 진단에 흉수 ADA 활성도 측정은 의미가 없다고 한 Hsu 등¹⁰의 연구와 비교적 일맥상 통하는 면이 있는 결과이다. 그러나 흉수 백혈구 중 림프구 비율은 65세 이상과 미만 환자들간에 차이가 없었다. 이는 앞서 언급된 정 등⁹의 연구에서 총 T림

프구 수와 조력 T림프구(T4) 수가 흉수 ADA 활성도와는 유의한 상관관계가 없으며, 이는 단순히 세포 수만 비교했기 때문이며 활성화된 T림프구와 흉수 ADA 활성도간에는 직접적인 관련이 있을 것이라고 추측한 바와 마찬가지로 65세 이상의 환자들에서는 65세 미만의 환자들에 비하여, 림프구 수의 감소보다는 기능의 저하에 의하여 흉수 ADA 활성도가 낮은 것으로 생각된다. 노인에서의 T세포 기능저하는 수의 감소도 있지만 T세포 성숙의 장애, 면역세포의 노화, T세포 활성화의 장애 등도 영향을 주는 것으로 알려져 있다⁹.

Riantawan 등²⁰은 37명의 HIV 항체 양성인 결핵성 흉수 환자와 52명의 HIV 항체 음성인 결핵성 흉수 환자에서 ADA 활성도를 비교하여 HIV 항체 양성인 환자들은 CD4 세포가 168 ± 21 개/ μ l 로 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 것으로 보인다.

더욱이 결핵성 흉수에서는 주로 ADA2 활성도가 증가하는데 연령의 증가에 따른 면역의 저하는 주로 T림프구의 장애에 의한 것이며, 항원전달세포 기능은 비교적 유지되므로¹⁹ ADA 활성도의 주된 부분을 차지하는 ADA2의 증가가 어디에서 기원하는가를 설명할 수 없다. 비록 Shibagaki 등²¹의 연구에서는 결핵성 흉수에서 증가되어 있는 흉수 ADA 활성도는 ADA1이 아닌 ADA2에 의한 것일지라도 결핵성 흉수에서 얻은 T림프구는 주로 ADA1을 포함하고 있으며, T림프구나 단핵구-대식세포의 세포주 모두 ADA1 활성도가 우세하므로 ADA2의 기원을 알 수 없다고 한 바 있지만, 이에 대해 Antony⁵는 단핵구와 대식세포가 육아종 형성에 관여하며 ADA2의 기원일 것이라 하면서 Shibagaki 등이 연구한 단핵구와 대식세포 세포주는 마이코박테리아에 의해 활성화되지 않았으며, 만일 활성화되면 ADA1에서 ADA2로

ADA 활성도의 우세양상이 바뀔 것이라고 반박하면서 항결핵제에 의해 흉수 ADA2 활성도가 감소하는 것이 그 반증이라고 하였다. 따라서 연령의 증가에 따라 결핵성 흉수 ADA 활성도가 감소하는 것에 대해서 면역기능 저하 외의 다른 가능성을 설명하기 위한 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 결과 결핵성 흉수 환자에서 연령의 증가에 따라 흉수 ADA 활성도가 감소하였으며, 65세 이상의 환자에서는 그보다 젊은 환자에 비해 흉수 ADA 활성도가 감소되어 있었다. 그러므로 65세 이상의 노인 흉수 환자에서 흉수 ADA 활성도가 낮더라도 전형적인 임상 증상을 보인다면 결핵성 흉수를 고려하여야 할 것으로 생각된다.

그러나 본 연구의 결과는 흉수 ADA 활성도와 연령과의 상관성이 비교적 약한 음적 선형관계($r = -0.311, p = 0.036$)를 보이고 있으며, 대상환자 수가 46명에 불과하여 통계적 결과에 비교적 신뢰성이 낮다. 따라서 좀 더 의미 있는 결과를 얻기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

ADA는 purine 대사에 관여하는 효소로 림프구에 풍부하게 존재하며 림프구(특히 T림프구)의 분화 및 증식과 관련성이 있으며, 단핵구가 대식세포로 성숙하는 데 필요하다. 결핵성 흉수의 발병 이전에 세포성 면역반응이 중요한 역할을 하므로 결핵성 흉수에서 흉수 ADA 활성도가 증가한다.

노인은 노화과정에서 체액성 및 세포성 면역기능이 저하되며, 이는 T림프구의 감소 및 기능저하로 인해 나타나는 변화로 생각하고 있다. 따라서 노인들에서는 같은 결핵성 흉수라 하더라도 흉수 ADA 활성도가 젊은 환자들에 비해 낮을 가능성이 있다. 이에 결핵성 흉수로 진단된 환자들에서 연령의 증가에 따른 흉수 ADA 활성도의 변화를 알아보고자 하였다.

방 법 :

결핵성 흉수를 진단 및 치료받은 환자 46명을 대상으로 하였으며, 내원 당일 흉수천자를 실시하여 자동화 학분석기를 이용하여 흉수 ADA 활성도를 측정하였으며 확진을 위한 흉막생검을 실시하였다.

결 과 :

1. 대상환자들의 평균연령은 53.0 ± 22.0 세이었고, 65세 미만 환자들은 28명으로 평균연령은 39.0 ± 15.8 세, 65세 이상 환자들은 18명으로 평균연령은 74.8 ± 7.8 세였다. 총 대상환자들의 남녀비는 30:16이었고, 65세 미만의 환자들의 남녀비는 20:8, 65세 이상의 환자들의 남녀비는 10:8이었다. 연령에 따른 환자들의 남녀비는 통계적 차이가 없었다($p > 0.05$).

2. 총 대상환자들의 흉수 ADA 활성도는 90.2 ± 28.3 IU/L이었으며, 65세 미만 환자들의 흉수 ADA 활성도(99.4 ± 22.6 IU/L)와 65세 이상 환자들의 흉수 ADA 활성도(75.8 ± 30.9 IU/L)는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).

3. 흉수 ADA 활성도와 연령간에는 약한 음적 선형관계를 보였다($r = -0.311, p < 0.05$).

결 론 :

노인 흉수 환자에서 흉수 ADA 활성도가 낮더라도 전형적인 임상 증상을 보인다면 결핵성 흉수를 고려하여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Scherer 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. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Anderoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions. *BMJ* 1978;23:1751-2.
 5. Antony VB. Adenosine deaminase isoenzyme and pleural tuberculosis. *J Lab Clin Med* 1996;127:326-7.
 6. Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gasper EV, Corderio AR. Serum and pleural adenosine deaminase : Correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990;97:605-10.
 7. 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.
 8. 장신태, 김영도, 이상용, 유언호, 김종숙. 정상인 및 장티푸스 환자에서의 ADA 활성도에 관한 연구. *대한내과학회지* 1979;22:612-7.
 9. 정기석, 정희순, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철. 결핵성 흉막염의 세포 면역학적 특성에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 1987;34:223-32.
 10. 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.
 11. 배철영, 이영진, 노 화, 배철영, 이영진, 노인의학, 제1판. 서울 : 고려의학 ; 1996. p. 21-40.
 12. 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.
 13. 장상호, 장 준, 손희영, 김성규, 김기호, 김정환. 흉막액 Adenosine Deaminase 활성도의 진단적 가치에 관한 연구. *대한내과학회지* 1986;31:214-20.
 14. 이장훈, 김성규, 안철민, 장상호, 손희영, 김기호. 흉막염 환자에 있어서 흉막액 Adenosine Deaminase 활성도의 임상적 의의. *대한내과학회지* 1986;31:781-6.
 15. 류정선, 용석중, 송광선, 신계철, 이원식, 강신구 등. 자동화학분석기를 이용한 흉막액내 ADA 활성치 측정의 유용성에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 1995;42:838-45.
 16. 김건열, 권숙희, 박재석, 지영구, 이계영, 김운섭 등. 흉수의 감별진단에서 Adenosine Deaminase(ADA) 및 동종효소의 유용성. *결핵 및 호흡기질환* 1998;45:388-96.
 17. Gakis C : Adenosine deaminase in pleural effusions. *Chest* 1995;107:1772-3.
 18. 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.
 19. 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)
 20. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsamgiem M, Rojanarawee Wong 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.
 21. Shibakagi T, Hasegawa Y, Saito H, Yamori S, Shimokata K. Adenosine deaminase isoenzyme in tuberculous pleural effusion. *J Lab Clin Med* 1996;127:348-52.