

## 結核性胸膜炎における胸水アデノシンデアミナーゼ 2

<sup>1</sup>稲瀬 直彦    <sup>1</sup>富永慎一郎    <sup>1</sup>安井 牧人    <sup>1</sup>塚田 義一  
<sup>1</sup>大河内 稔    <sup>2</sup>三浦溥太郎

**要旨：**〔目的〕結核性胸膜炎の診断における胸水アデノシンデアミナーゼ 2 (ADA2) の有用性について検討した。〔対象〕胸水が採取されたのは100例(男78例, 女22例)で漏出性胸水が18例, 滲出性胸水が82例であった。滲出性胸水の内訳は結核性胸膜炎9例, 肺癌27例, 胸膜中皮腫8例, 肺癌および胸膜中皮腫以外の悪性腫瘍5例, 良性石綿胸水5例, 膿胸10例, 肺炎随伴性胸膜炎10例, SLE1例, 寄生虫感染1例であり, 6例は原因不明のため対象から除外した。〔結果〕結核性胸膜炎における胸水アデノシンデアミナーゼ (ADA) 値は $90.4 \pm 22.4$  U/l (平均±標準偏差), 胸水 ADA2値は $80.4 \pm 21.9$  U/lであり, いずれも結核性胸膜炎以外の滲出性胸水と比較して有意に高値を示した。また結核性胸膜炎における検査法として胸水 ADAは感度100%・特異度88%であり, ADA2は感度100%・特異度91%であった。〔結論〕胸水 ADA2は結核性胸膜炎の診断において有用であり, 胸水 ADAと比較して同様の感度と若干良好な特異度を示した。

**キーワード：**結核性胸膜炎, アデノシンデアミナーゼ 2, 胸水, ADA, ADA2

### 緒 言

結核性胸膜炎の診断において胸水から結核菌を同定することは困難であり, PCR法を用いても検出感度は十分でない。一般に胸水アデノシンデアミナーゼ (ADA) 高値により結核性胸膜炎と診断される場合も多いと思われるが, 偽陰性例や偽陽性例もあり胸水 ADAは結核性胸膜炎の診断法として限界がある。

ADAのアイソザイムであるアデノシンデアミナーゼ 2 (ADA2) は結核性胸膜炎において特異的に高値を示すと報告されているが<sup>1)~3)</sup>, 検査法として普及していない。結核性胸膜炎の診断における胸水 ADA2の有用性について明らかにするために胸水貯留症例について検討した。

### 対 象

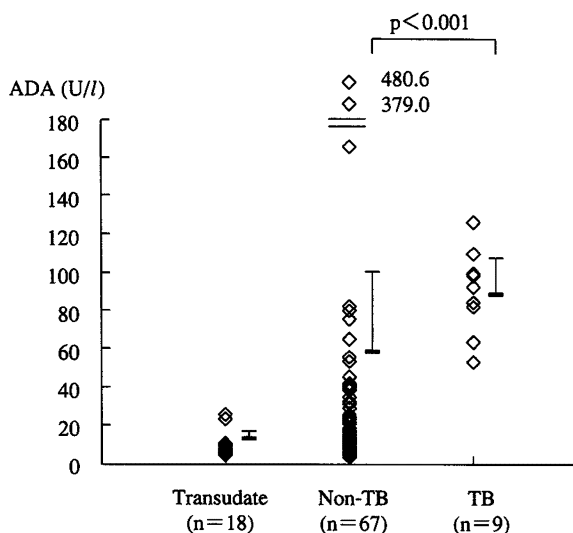
対象は2003年12月から2004年11月までの1年間に横須賀共済病院内科の外来および病棟で胸水が採取された100例で, 内訳は男78例, 女22例, 年齢は36~91歳(平

均69歳)であった。

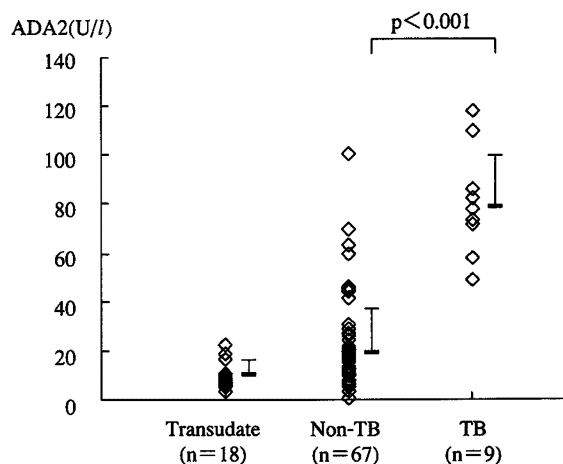
漏出性胸水の基準を, ①胸水タンパクが血清タンパクの0.5以下, ②胸水LDHが血清LDHの0.6以下, ③胸水LDHが血清LDH正常上限値の2/3以下, をすべて満たすこととし, 他は滲出性胸水と定義した<sup>4)</sup>。結核性胸膜炎の診断は, ①胸水から結核菌が培養あるいはPCR法で同定される, ②胸膜生検で乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める, ③リンパ球優位の滲出性胸水で結核以外の疾患が否定され, 結核に対する標準治療による臨床所見の明らかな改善など結核性胸膜炎に合致する経過を12カ月以上確認された場合, のいずれかとした。肺癌や胸膜中皮腫, 他の悪性腫瘍による癌性胸膜炎(悪性胸水)の診断は胸水細胞診で悪性細胞が確認されたものとした。良性石綿胸水の診断は, ①石綿曝露歴がある, ②他の疾患が否定される, ③胸部CTで詳細な経過観察が1年以上されていることとした<sup>5)</sup>。膿胸の診断は胸水が明らかに膿状で胸水pHが7.0未満とした。肺炎随伴性胸膜炎の診断は胸水貯留側に併発する細菌性肺炎が存在し好中球優位の胸水を確認することとした。

<sup>1</sup>横須賀共済病院内科, <sup>2</sup>横須賀市立うわまち病院呼吸器科

連絡先: 稲瀬直彦, 横須賀共済病院内科, 〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通1-16 (E-mail: inase@ykh.gr.jp)  
(Received 5 Aug. 2005 / Accepted 4 Oct. 2005)



**Fig. 1** Adenosine deaminase (ADA) in pleural effusion. Non-TB: non-tuberculous exudate; TB: tuberculous exudate. Mean + SD are shown with bars. ADA is higher in tuberculous exudates than in non-tuberculous exudate ( $p < 0.001$ ).



**Fig. 2** Adenosine deaminase 2 (ADA2) in pleural effusion. Non-TB: non-tuberculous exudate; TB: tuberculous exudate. Mean + SD are shown with bars. ADA2 is higher in tuberculous exudates than in non-tuberculous exudate ( $p < 0.001$ ).

**Table 1** Cases of tuberculous pleuritis

Case	Age	Sex	ADA (U/l)	ADA1 (U/l)	ADA2 (U/l)	ADA2% (%)
1	83	M	54.0	4.6	49.4	91
2	49	M	92.5	6.2	86.3	93
3	55	M	99.0	21.3	77.7	78
4	79	M	84.6	2.4	82.2	97
5	65	M	83.1	10.1	73.0	88
6	56	M	99.5	29.1	70.4	71
7	49	F	109.9	0.7	109.2	99
8	36	F	63.6	5.4	58.2	92
9	80	M	127.0	10.0	117.0	92

ADA: adenosine deaminase ADA1: adenosine deaminase 1  
 ADA2: adenosine deaminase 2 ADA2%: ADA2 × 100/ADA

胸水 ADA 活性値は酵素比色法によるキット (ピアンコーレ ADA, TOYOBO) を用いて測定し, ADA2 活性値はアデノシンデアミナーゼ 1 (ADA1) 阻害薬である erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine を使用して測定した。統計処理においては, 2 群間の平均値の差の比較を Cochran-Cox および Welch の検定により評価した。

## 結 果

胸水の性状は漏出性胸水が 18 例, 滲出性胸水が 82 例であった。滲出性胸水の原疾患は結核性胸膜炎 9 例, 肺癌 27 例, 胸膜中皮腫 8 例, 肺癌および胸膜中皮腫以外の悪性腫瘍 5 例, 良性石綿胸水 5 例, 膿胸 10 例, 肺炎随伴性胸膜炎 10 例, SLE 1 例, 寄生虫感染 1 例であり, 6 例は原因不明のため今回の検討対象から除外した。

胸水 ADA 値は漏出性胸水で  $11.5 \pm 6.2$  U/l (平均 ± 標準偏差), 滲出性胸水では結核性胸膜炎以外で  $39.5 \pm$

$73.9$  U/l, 結核性胸膜炎で  $90.4 \pm 22.4$  U/l であった (Fig. 1)。また滲出性胸水の ADA の平均値の比較では, 結核性胸膜炎以外と比較して結核性胸膜炎において有意に高値を示した ( $p < 0.001$ )。一方, 胸水 ADA2 値は漏出性胸水で  $9.4 \pm 5.2$  U/l, 滲出性胸水では結核性胸膜炎以外で  $20.4 \pm 16.6$  U/l, 結核性胸膜炎で  $80.4 \pm 21.9$  U/l であった (Fig. 2)。滲出性胸水の ADA2 の平均値の比較では, ADA と同様に結核性胸膜炎において結核性胸膜炎以外と比較して有意に高値を示した ( $p < 0.001$ )。

結核性胸膜炎の 9 例 (男 7 例, 女 2 例, 年齢は 36 ~ 83 歳で平均 61 歳) の内訳を Table 1 に示した。結核性胸膜炎における ADA および ADA2 のカットオフ値をそれぞれ 47 U/l と 40 U/l に設定した場合<sup>6)</sup>, 全例 ADA と ADA2 がカットオフ値を上回り, また ADA における ADA2 の割合 (ADA2%) が 70% 以上と ADA2 が ADA1 に比して優位であった。今回検討した 94 例を対象とし

**Table 2** Cases of non-tuberculous exudate with elevated ADA

Case	Age	Sex	Diagnosis	ADA (U/l)	ADA1 (U/l)	ADA2 (U/l)	ADA2% (%)
1	57	M	Para-p	55.5	33.3	22.2	40
2	21	M	Para-p	82.6	19.5	63.1	76
3	63	M	Mesothelioma	79.8	9.6	70.2	88
4	77	M	Mesothelioma	74.5	14.5	60.0	80
5	75	M	Empyema	480.6	380.6	100.0	20
6	38	F	Empyema	82.4	36.4	46.0	56
7	50	M	Empyema	379.0	334.0	45.0	12
8	84	M	Empyema	65.0	38.8	26.2	40
9	80	M	Para-p	52.8	10.5	42.3	80
10	74	F	Empyema	166.0	122.0	44.0	27

ADA: adenosine deaminase ADA1: adenosine deaminase 1 ADA2: adenosine deaminase 2  
 ADA2%: ADA2 × 100/ADA Para-p: parapneumonic effusion

た場合、胸水 ADA は結核性胸膜炎における診断法として感度 100%・特異度 88%であり、胸水 ADA2 は感度 100%・特異度 91%であった。

非結核性の滲出性胸水を認めた 67 例のうち、胸水 ADA が高値を示したのが 10 例であり、原因疾患の内訳は肺炎随伴性胸膜炎 3 例、胸膜中皮腫 2 例、膿胸 5 例であった (Table 2)。このうち 2 例 (肺炎随伴性胸膜炎と膿胸症例) は ADA2 が 40 U/l 以下で正常であり、胸水 ADA2 を測定することにより結核性胸膜炎から鑑別できる症例の存在が示された。また ADA 高値を示す膿胸の 5 例中 4 例が ADA1 優位 (ADA2 が 50% 以下) であり、ADA2 優位である結核性胸膜炎とは異なるパターンであった。一方 ADA 高値を示す胸膜中皮腫 2 例は ADA2 優位であり、ADA アイソザイムに関しては結核性胸膜炎と類似のパターンを示していた。

### 考 察

結核性胸膜炎の診断法として胸水 ADA2 は感度 100%・特異度 91%であり、胸水 ADA (総 ADA, ADA1 + ADA2 を反映している) と比較して、感度は同様で特異度が若干 (3%) 良好という結果となった。この結果の評価として胸水 ADA2 まで測定しなくても ADA のみで十分とも考えられるが、ADA2 の測定が鑑別診断において有用であった症例について検討してみたい。今回は ADA の偽陽性例 (結核性胸膜炎ではないが胸水 ADA が高値である症例) が 10 例で、そのうち ADA2 が正常であったのが肺炎随伴性胸膜炎 1 例と膿胸 1 例であり、この 2 例については ADA2 測定が診断に寄与したといえる。一般に膿胸は胸水の性状や pH などから診断が比較的容易と思われるが、胸膜中皮腫は胸水所見から結核性胸膜炎との鑑別が時に困難と思われる。胸膜中皮腫は早期診断が特に重要であるが、胸水 ADA 高値より結核性胸膜炎と誤診され抗結核薬の投与を受けながら経過観察

される危険を念頭におくべきと思われる<sup>7)</sup>。

ところで ADA の由来であるが、ADA には 2 つのアイソザイムが存在し<sup>8)</sup>、ADA1 は扁桃、脾臓、甲状腺、卵管、脳などの幅広い組織中に分布する。ADA2 は血清中では ADA1 より優位であり、リンパ球や単球より産生される。T 細胞性白血病や伝染性単核球症などでは ADA2 活性が上昇するが、これらは T 細胞系リンパ球由来と考えられる。一方、胸水中の ADA2 の由来は十分に研究されていない。結核性胸膜炎と同様に胸水において ADA2 優位を示す胸膜中皮腫においては胸水中のマクロファージ数と胸水 ADA が正の相関を示すと報告されており<sup>9)</sup>、胸水において ADA2 が単球由来であることを示唆する知見と考えられる。結核性胸膜炎の病態や発症機序における ADA2 の関連については、今後の検討が必要と思われる。

### 謝 辞

胸水 ADA およびアイソザイムの測定に関してご協力いただいた横須賀共済病院検査科の木村孝司氏と藍田仁史氏に深謝いたします。本論文の要旨は第 80 回日本結核病学会総会で発表した。

### 文 献

- 1) Ungerer JPI, Oosthuizen HM, Retief JH, et al.: Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest*. 1994; 106: 33-37.
- 2) Valdes L, Jose ES, Alvarez D, et al.: Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J*. 1996; 9: 747-751.
- 3) 倉田 正, 鬼原道夫, 重田英夫, 他: 胸水中 Adenosine Deaminase (ADA) 活性とそのアイソザイム. *臨床病理*. 1987; 15: 192-196.
- 4) Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, et al.: Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exu-

- dates. *Ann Intern Med.* 1972; 77: 507-513.
- 5) Hillerdal G, Ozesmi M: Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis.* 1987; 71: 113-121.
- 6) Valdes L, Alvarez D, Jose ES, et al.: Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2017-2021.
- 7) 三浦溥太郎: 中皮腫—臨床。「職業性石綿曝露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償」。森永謙二編, 三信図書, 東京, 2005, 186.
- 8) Akedo H, Nishihara H, Shinkai K, et al.: Multiple forms of adenosine deaminase. I. Purification and characterization of two molecular species. *Biochim Biophys Acta.* 1972; 276: 257-271.
- 9) 塚田義一, 清水 孝, 高際 淳, 他: 悪性胸膜中皮腫における胸水 Adenosine deaminase と Macrophage の関連性についての検討. *日本胸疾会誌.* 1995; 33: 335.

————— Original Article —————

## ADENOSINE DEAMINASE 2 IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PLEURITIS

<sup>1</sup>Naohiko INASE, <sup>1</sup>Shinichirou TOMINAGA, <sup>1</sup>Makito YASUI, <sup>1</sup>Yoshikazu TSUKADA,  
<sup>1</sup>Minoru OUKOUCHI, and <sup>2</sup>Hirotarou MIURA

**Abstract** [Purpose] We examined the usefulness of adenosine deaminase 2 (ADA2) in the diagnosis of tuberculous pleuritis.

[Subjects] A hundred cases, 78 male and 22 female, with pleural effusion were examined. With regard to pleural effusion, 18 cases were transudate and 82 cases (9 tuberculous pleuritis, 27 lung cancer, 8 mesothelioma, 5 malignant diseases except lung cancer and mesothelioma, 5 benign asbestos pleurisy, 10 empyema, 10 parapneumonic effusion, one SLE, one parasitic infection, and 6 undetermined etiology) were exudates. The last 6 cases with unknown origin were excluded in this study.

[Results] Pleural adenosine deaminase (ADA) was  $90.4 \pm 22.4$  U/l (mean  $\pm$  SD) and pleural ADA2 was  $80.4 \pm 21.9$  U/l in tuberculous pleuritis, both were significantly higher than those in non-tuberculous exudates ( $p < 0.001$ ). In the diagnosis of tuberculous pleuritis, pleural ADA showed 100%

sensitivity and 88% specificity, whereas pleural ADA2 showed 100% sensitivity and 91% specificity.

[Conclusion] Pleural ADA2 is useful in the diagnosis of tuberculous pleuritis, which has similar sensitivity and a little better specificity compared with pleural ADA.

**Key words**: Tuberculous pleuritis, Adenosine deaminase 2, Pleural effusions, ADA, ADA2

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital,  
<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Yokosuka Municipal Uwamachi Hospital

Correspondence to: Naohiko Inase, Department of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital, 1-16, Yonegahamadori, Yokosuka-shi, Kanagawa 238-8558 Japan.  
(E-mail: inase@ykh.gr.jp)