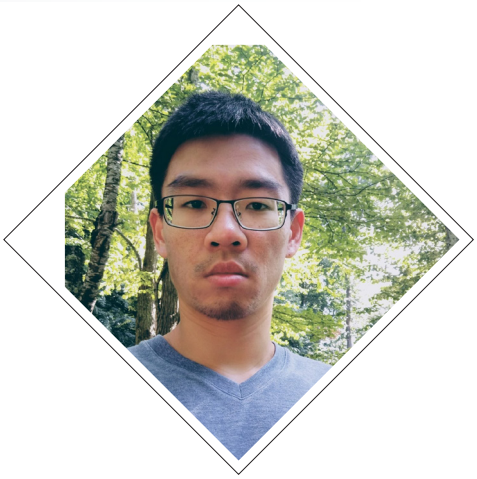

淺談腺苷脫氨酶 (Adenosine deaminase) 在肺外結核之應用

許哲敏[1]、馮嘉毅[1, 2] 醫師
[1] 臺北榮民總醫院胸腔部
[2] 國立陽明交通大學醫學院

一、前言

結核病 (Tuberculosis) 可根據感染部位分為肺部結核 (Pulmonary tuberculosis) 與肺外結核 (Extrapulmonary tuberculosis)。肺外結核影響的常見部位包括肋膜、淋巴結、骨骼和關節、泌尿生殖道和腦膜。診斷肺外結核是個難題，需包含臨床、影像、微生物學、組織病理學、生化 / 免疫學和分子方法。診斷標準主要靠組織培養、病理切片或分子生物學。組織培養與分子生物學是目前唯一能區分肺結核與非結核分枝桿菌的方法。然而這些診斷方法仍有一些限制，包括培養時間長，難以提供即時性的診斷價值。分子生物學花費較高，且在資源匱乏的環境中不易取得。病理切片組織取得較具侵入性。因此我們需要一種簡單、快速和可靠的工具來幫助我們診斷肺外結核。

腺苷脫氨酶 (Adenosine deaminase, ADA) 是體內負責腺嘌呤 (purine) 代謝的酵素，分佈於哺乳動物的組織細胞中。ADA 又分成 ADA-1 與 ADA-2。ADA-1 主要出現在各個細胞，如紅血球。ADA-2 僅存在於巨噬細胞與單核球中[(1)]。其與淋巴細胞的增殖和分化有關，特別是 T 淋巴細胞。也和成熟的單核細胞轉化成巨噬細胞有關。ADA 是細胞免疫的重要指標，在感染肺結核時，肺結核抗原會刺激 T 細胞，使體液內的 ADA 數值升高[(2)]。因 ADA 可以在體液中被偵測到，且其具有方便、便宜、快速、少侵襲性、可以在大多數實驗室檢測的特性，ADA 被當成診斷肺外結核的重要工具之一。

二、結核性肋膜積液 (Tuberculous pleurisy)

結核性肋膜積液是肺外結核常見的感染部位。結核性肋膜積液的微生物培養率相對較差，而核酸擴增檢測 (Nucleic acid amplification test, NAAT) 診斷準確性都未達最佳標準[(3)]。ADA 儘管不是黃金診斷標準，然而若檢測出成分為淋巴球為主之肋膜積液，搭配肋膜液中的高 ADA 數值，則診斷為結核性肋膜積液的可能性就大幅提升[(4)]。過去有許多統合分析（Meta-analysis）發現 ADA 在診斷結核性肋膜積液為不錯的工具[(5)]。甚至有研究認為若病患臨床上診斷不像結核肋膜積液，加上肋膜積液 ADA 檢驗值低，則可以用來排除結核肋膜積液[(4)]。在一篇包含 27000 位受試者的大型的系統性分析，ADA 用來區分是否為結核性肋膜積液，整體敏感度為 92%，特異度為 90%。其中的 65 篇研究將 ADA 閾值 (cut-off values) 訂為 40±4 IU/L，得到的敏感度為 93%，特異度為 90%。然而因

納入的研究中，各自診斷結核肋膜積液的 ADA 數值不同，因此這篇系統性研究並未訂出明確的診斷閾值[6]。最近一篇研究則發現在肺結核盛行地區，乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase，LDH) 跟 ADA 的比值 (LDH/ADA) 小於 10，診斷結核性肋膜積液的敏感度為 78%，特異度為 90%[7]。另一方面，膿胸的 ADA 值也會升高，因此在區分膿胸與結核性肋膜積液，ADA 並不能武斷的用以區分兩者之診斷[8]。

三、結核性心包膜炎 (Tuberculous pericarditis)

結核性心包膜炎雖然不常見，然而診斷上相對困難，一旦延誤治療可能會造成後續嚴重的併發症甚至死亡。儘管診斷標準主要依據細菌學培養或組織切片，然而因心包膜積液本身為少菌型 (paucibacillary) 體液，加上切片有相當的風險，因此需要一種快速且方便的診斷工具來輔助。在一篇研究指出，使用 ADA 作為診斷工具，其敏感度有 87-93%，特異度有 89-97%[9]。而將 ADA 的閾值訂為 40 U/L，超過其閾值將提升診斷結核性心包膜炎的機率[10]。在一篇包含五篇研究的系統性分析研究中，將 ADA 閾值大於 40 U/L 定為診斷結核性心包膜炎的數值，分析後發現敏感度有 88%，特異度有 83%。陽性預測率有 83%，陰性預測率有 88%。然而此篇系統性分析包含的研究數目較少，也只有包含了 195 位確診結核性心包膜炎的病人，因此未來需要更多的相關研究來佐證此結論[11]。

四、腹內結核感染 (Intra-abdominal tuberculosis)

腹內結核感染一般可分為腸繫膜 (mesenteric)、腹膜 (peritoneal)、腸 (intestinal) 和內臟 (visceral) 結核感染。腹水為腹內結核常見的症狀之一，腹內結核診斷標準仍然是微生物學診斷或者病理切片診斷。然而微生物與病理切片的診斷耗時且具侵襲性，因此利用抽取腹水並檢驗其 ADA 的數值，將有助於診斷腹內結核。在一篇研究中，腹水中的 ADA 對於早期診斷結核性腹膜炎是個方便且可信賴的工具[12]。針對結核性腹膜炎，許多研究根據 ADA 閾值的不同，診斷的敏感度與特異度也不同。若將 ADA 閾值訂為 22 U/L，敏感度有 84.8%，特異度有 82.6%[13]。將 ADA 訂為 30 U/L，敏感度有 95%，特異度有 94.1%[14]。而將 ADA 訂為 33 U/L，敏感度有 100%，特異度有 96.6%[15]。在一篇系統性分析，其包括 24 篇研究 3000 位受試者，發現 ADA 作為診斷腹內結核實為一優良的工具。ADA 用於診斷腹內結核整體的敏感度有 93%，特異度有 95%[16]。儘管此篇系統性回顧文章 ADA 的閾值因納入的研究有所差異，但此篇納入的研究大部分將 ADA 閾值訂為 40 U/L。

五、結核性腦膜炎 (Tuberculous meningitis)

結核性腦膜炎有高死亡率與神經學的後遺症，診斷標準是腦脊髓液裡培養出結核菌。然而因培養時間過長，診斷結核性腦膜炎需要方便且快速的工具。過去研究中發現將腦脊髓液中的 ADA 閾值訂 15.5 U/L，在區分結核性腦膜炎與非結核性腦膜炎，敏感度有 75%，特異度有 93%[17]。然而根據研究不同，ADA 在診斷結核性腦膜炎的敏感度為 40-100%，特異度為 70-100%[18]。在一篇系統性回顧文獻發現 ADA 診斷結核性腦膜炎的敏感度為 89%，特異度為 91%，但此篇系統性回顧的樣本偏差大，需要更多研究佐證[19]。除此之外，細菌性腦膜炎腦脊髓液中的 ADA 也會升高，因此在區分細菌性腦膜炎與結核性腦膜炎，ADA 並非好的工具。一篇包含十三篇研究的系統性回顧文獻針對結核性腦膜炎與非結核性腦膜炎做比較，發現將 ADA 閾值訂為 1-4 U/L，可幫助排除結核性腦膜炎（敏感度大於 93%，特異度小於 80%）。ADA 閾值訂為 4-8 U/L，並無法用來診斷或排除結核性腦膜炎。ADA 閾值大於 8 U/L，可幫助診斷結核性腦膜炎（敏感度小於 59%，特異度大於 96%）。但次分析將結核性腦膜

炎與細菌性腦膜炎做比較，發現不管 ADA 閾值訂為多少，並沒有辦法區分結核性腦膜炎與細菌性腦膜炎[20]，因此需要更多系統性回顧來探討 ADA 在結核性腦膜炎的價值。

六、結論

因肺外結核的診斷耗時且困難，越來越多研究針對體液中的 ADA 來幫助診斷肺外結核。儘管微生物培養或病理切片仍然是目前的主要診斷依據，然而因 ADA 檢測方便且迅速，在各個醫療機構可近性高，因此未來用來診斷肺外結核將是一大利器。未來研究若加強 ADA 的特異性，減少偽陽性，且訂出適合的閾值，則 ADA 或許能成為診斷肺外結核的標準之一。

參考文獻

1. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. Eur Respir J. 1996 Apr;9(4):632-3.
2. Cimen F, Ciftci TU, Berktas BM, et al. The relationship between serum adenosine deaminase levels in lung tuberculosis along with drug resistance and the category of tuberculosis. Turkish Respir J. 2008;9: 20-3.
3. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, et al. Diagnostic Performance of Xpert MTB/RIF in Tuberculous Pleural Effusion: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol. 2016 Apr;54(4):1133-6.
4. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, et al. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. J Thorac Dis. 2015 Jun;7(6):981-91.
5. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. Ann Clin Biochem. 2003 Jul;40(Pt 4):374-81.
6. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, et al. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019 Mar 26;14(3):e0213728.
7. Beukes A, Shaw JA, Diacon AH, et al. The Utility of Pleural Fluid Lactate Dehydrogenase to Adenosine Deaminase Ratio in Pleural Tuberculosis. Respiration. 2021;100(1):59-63.
8. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. Lung. 2009 Sep-Oct;187(5):263-70.
9. Chau E, Sarkarati M, Spellberg B. Adenosine Deaminase Diagnostic Testing in Pericardial Fluid. JAMA. 2019 Jul 9;322(2):163-164.
10. Reuter H, Burgess L, van Vuuren W, et al. Diagnosing tuberculous pericarditis. QJM. 2006 Dec;99(12):827-39.
11. Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis--a systematic review with meta-analysis. Acta Trop. 2006 Aug;99(1):67-74.
12. Martinez-Vazquez JM, Ocaña I, Ribera E, et al. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. Gut. 1986 Sep;27(9):1049-53.
13. Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2001;81(3):243-8.
14. Gupta VK, Mukerji S, Datta SK. Diagnostic evaluation of ADA in tuberculous peritonitis. JAPI 1992;40 (6): 387-9.
15. Dwivedi M, Misra SP, Misra V, et al. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. Am J Gastroenterology 1990;85: 1123-5.

16. Zhou R, Qiu X, Ying J, Yue Y, Ruan T, Yu L, Liu Q, Sun X, Wang S, Qu Y, Li X, Mu D. Diagnostic performance of adenosine deaminase for abdominal tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 2022 Sep 21;10:938544.
17. Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2006 Sep;37(5):948-52.
18. Baró M, Acevedo L, Lagos ME. Utilidad de la determinación de adenosina deaminasa en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de tuberculosis meníngea. Experiencia de 4 años en un hospital de Provincia. Usefulness of adenosine deaminase determination in cerebrospinal fluid for the diagnosis of meningeal tuberculosis: 4 years experience at a public hospital. Rev Med Chil. 1996 Mar;124(3):319-26. Spanish.
19. Pormohammad A, Riahi SM, Nasiri MJ, et al. Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. J Infect. 2017 Jun;74(6):545-554
20. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. Scand J Infect Dis. 2010 Mar;42(3):198-207.

[試題]

1、下列何者不符合結核性肋膜積液的典型表現？

A) Lymphocyte 96%
B) ADA(Adenosine deaminase) 88 U/L
C) Plural effusion total protein 4.0 g/dl(serum total protein 6.5 g/dl)
D) Pleural effusion LDH 550 U/L(serum LDH 1225 U/L)

2、下列敘述何者錯誤？

A) 診斷肺外結核是個難題，需包含臨床、影像、微生物學、組織病理學、生化 / 免疫學和分子生物學等方法
B) ADA 是細胞免疫的重要指標，在感染肺結核時，肺結核抗原會刺激 T 細胞，使體液內的 ADA 數值升高
C) 目前結核性肋膜積液診斷標準主要靠肋膜積液 ADA 數值大於 40 U/L
D) ADA 的優勢在於方便、便宜、快速、少侵襲性、且可以在大多數實驗室檢測

3、關於結核性腦膜炎敘述，何者錯誤？

A) 結核性腦膜炎是由結核桿菌侵犯腦膜引起的非化膿性炎症。為全身播散性粟粒型結核的一部分，也可繼發於肺、淋巴結、骨骼或泌尿系統等結核病灶引起的菌血症
B) 腦脊髓液 Acid-fast stain 若沒有檢測出結核菌，則可以排除結核性腦膜炎
C) ADA 在診斷結核性腦膜炎需與細菌性腦膜炎做鑑別，因兩者數值皆可能升高，在判讀上不可過於武斷
D) 腦脊髓液的 ADA 會受到許多疾病的影響，在淋巴瘤、瘧疾、布魯氏菌 (brucellosis)ADA 在腦脊髓液中數值也會升高，因此應用上需小心謹慎