

이차성 고혈압 환자에서 알도스테론/혈장 레닌활성도 비율을 이용한 원발성 알도스테론증의 진단 및 임상적 유용성 평가

분당서울대학교병원 핵의학과
김혜숙 · 권원현 · 문기춘 · 이인원

Diagnosis of Primary Aldosteronism and Usefulness of Aldosterone/Renin Ratio in Secondary Hypertension

Hye Sook Kim, Won Hyun Kwon, Ki Choon Moon, In Won Lee
Department of Nuclear Medicine Seoul National University Bundang Hospital

Purpose: To study of difference among primary aldosteronism patients and normal groups and essential hypertension patients and to confirm aldosterone/plasma renin activity ratio increase in secondary hypertension group which was diagnosed as primary aldosteronism. **Materials and method:** 1. Period: from April 2006 to March 2008. 2. Targets: 901 patients who visited seoul national university bundang hospital. 3. Groups: we divided by three groups. (normal group ($n=147$), essential hypertension ($n=709$), primary aldosteronism ($n=45$)) 4. Then calculated aldosterone/plasma renin activity ratio. 5. We used ROC curve to measure sensitivity and specificity. **Results:** 1. normal groups aldosterone/plasma renin activity ratio: 52.8 ± 52.46 essential hypertension patients aldosterone/plasma renin activity ratio: 171.04 ± 291.56 primary aldosteronism patients aldosterone/plasma renin activity ratio: 2325 ± 2200 . 2. Aldosterone/renin ratio was significant in comparing each groups ($p < 0.001$). 3. The sensitivity was 91.1% and the specificity was 92.4% when cut off of aldosterone/renin ratio was 485. **Conclusion:** It was confirmed that aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism was higher than normal group. According to this result, we can tell that aldosterone/ plasma renin activity ratio is very useful in diagnosis of primary aldosteronism. (**Korean J Nucl Med Technol 2008;12(3):241-246**)

Key Words : Secondary hypertension, Primary aldosteronism, Aldosterone/renin ratio

서 론

우리나라의 고혈압 환자는 성인 5명 중 1명 이상으로 아무런 증상 없이 진행되다가 갑자기 동맥경화로 이어지고 다시 뇌졸중이나 심근경색 등 치명적인 합병증을 유발시키는 무서운 성인병이다. 혈압이 높다고 밝혀지면 병원을 방문하여

2차성 고혈압의 유무와 동맥경화증 등 다른 위험인자 동반 여부와 주요 장기의 손상 여부를 확인해 가면서 치료를 해나가야 한다.

고혈압은 크게 1차성(본태성) 고혈압과 2차성 고혈압 두 가지로 나누는데, 우리가 흔히 말하는 고혈압을 본태성고혈압이라 하며, 그 원인이 불분명하고 유전적 요인이 작용하는 것으로 우리나라 고혈압 환자의 80% 정도가 여기에 속한다. 또한 2차성 고혈압은 어떤 특별한 원인이 되는 병으로 인해 생기는데, 전체 고혈압 환자의 20% 정도를 차지하며 그 원인으로서는 신성고혈압, 갈색세포종, 원발성 알도스테론증이 대표적이다. 2차성 고혈압은 원인 질환을 찾아 치료하게 되면 평생 동안 약물을 복용하는 본태성 고혈압과 달리 고혈압을

• Received: October 14, 2008, Accepted: October 17, 2008.
• Corresponding author: **Hye Sook Kim**
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, #300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-3905, Fax: +82-31-787-4018
E-mail: ice0205@snubh.org

완치시킬 수 있다. 2차성 고혈압의 원인중 원발성 알도스테론증은 근래에 진행된 연구들에 의하면 이제까지 알려진 것보다 비교적 흔하게 발견되어 지는 것으로 보고되어 특별한 임상적 관심이 필요할 것으로 여겨진다.³⁾

원발성 알도스테론증은 1955년 Conn에 의해 처음 보고되었고 고aldosterone 혈증과 억제된 혈장 renin 활성도 및 저potassium혈증이 특징이다.²⁾

병리학적으로 대부분 부신 피질 선종으로 80% 정도를 차지하고 부신증식증과 부신선암은 부신 선종에 비해 드문 편이다. 부신 선종에 의한 알도스테론증은 선종이 발견된 부신을 절제하면 모든 환자에서 고혈압이 호전되며 30~60% 정도의 환자에서는 완치를 기대할 수 있다고 한다.³⁾ 따라서 고혈압의 원인이 본태성 고혈압인지, 2차성 고혈압인지 선별하여 진단하는 일이 임상적으로 중요한 과제라 생각되어, 본 연구는 비교적 흔히 발생하는 2차성 고혈압의 원인인 원발성 알도스테론증을 선별하기 위한 가장 유용한 검사방법으로써 알도스테론/ 혈장 레닌 활성도의 비율(ratio)을 측정하여 이 비율이 일반적인 고혈압 환자군과 얼마나 차이가 있는지 그리고 정상군과 비교하여 얼마나 비정상적으로 증가 되어 있는지를 알아보하고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 대상

2006년 4월부터 2008년 3월까지 분당서울대학병원 심장센터에 고혈압 진단 및 일반검진을 목적으로 내원하여 핵의학체의 검사실에 Aldosterone과 Renin 검사를 의뢰한 환자 901건의 혈청(혈장)검체를 대상으로 하였다.

2. 실험방법

1) 총 901건의 aldosterone과 renin의 환자 결과값을 후향 조사하여 정상인그룹을 10대~20대 14명, 30대 25명, 40대 25명, 50대 25명, 60대 25명, 70대 33명 정도 연령별로 세분화하여 선정하였고, 본태성 고혈압환자(essential hypertension) 709명, 원발성알도스테론증으로 진단 받은 이차성고혈압 환자군 45명의 aldosterone, renin, aldosterone/renin비율을 구하고 각 그룹별로 평균±표준편차와 상호간에 유의성을 분석하고자 SPSS 통계프로그램을 이용하여 분석하였다.

2) ROC 곡선을 이용하여 민감도(sensitivity)와 특이도(spe-

cificity)를 구하였다.

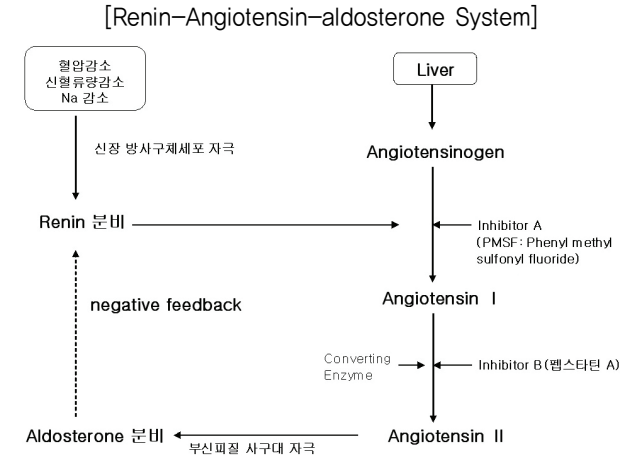
3) 단 aldosterone/ renin 비율을 산출할 때 값은 최초로 외래에 내원하여 채혈된 시점의 값으로써 고혈압으로 인한 약물치료나 기타 처치에 의한 영향을 배제하기 위함이다.

3. 검사방법

● 혈장 레닌 활성도(Plasma Renin Activity)

1) 측정원리

사용된 kit는 S사의 TFB로 측정하였고 측정원리는 Bead에 피복된 항체에 검체의 항원과 방사성동위원소에 표지된 항원이 경쟁적으로 반응하는 고상법으로 결합형과 유리형을 분리하는 RIA Method이다.



2) 실험과정

<혈장의 incubation (효소반응)>

- ① pH조정액(청색) 20 μL를 모든 시험관에 넣는다.
- ② 검체(혈장) 200 μL를 각각의 시험관에 2개씩 넣는다.
- ③ Inhibitor A 액 10 μL를 모든 시험관에 넣는다.
- ④ 1검체당 2개씩 분주한 시험관을 1개씩 2개조로 나누어 1조는 37°C 항온수조에, 다른 1조는 4°C에 넣고 1시간 동안 반응시킨다.

<RIA>

- ⑤ 표준곡선용 시험관에 pH조정액 20 μL, 표준용액조정액 100 μL를 넣은 후, 각 농도의 angiotensin I 표준액(0, 0.2, 0.8, 2.8, 20 ng/mL) 100 μL를 각각의 시험관에 첨가하고 잘 혼합한다.
- ⑥ 모든 시험관에 조제한 tracer액(125-I angiotensin I 1

- vial+Inhibitor sol. 1 vial+Dilution buffer 100 μ L 1 vial)
 100 μ L를 각각의 시험관에 첨가하고 잘 혼합한다.
- ⑦ angiotensin I항체 bead 1개를 모든 시험관에 넣고 혼합한다.
 - ⑧ 실온에서 shaking하면서 3시간 incubation 시킨다.
 - ⑨ 물로 5회 정도 세척한다.
 - ⑩ 감마선 계측기에서 1분 동안 계측한다.
 - ⑪ 결과 계산 시 37°C값에서 4°C값을 빼서 계산해 준다.

Aldosterone (TFB KIT)

- 1) 측정원리 -(RIA : Radioimmunoassay)
- 2) 실험과정
 - ① aldosterone 항체가 coated tube에 표준용액(0, 25, 50, 100, 250, 800, 1600 pg/mL), 검체 100 μ L씩 분주한다.
 - ② aldosterone-125-I 500 μ L씩 첨가시킨다.
 - ③ 실온에서 shaking하면서 3 hrs incubation 시킨다.
 - ④ 흡인제거하여 세척한다(3회 이상).
 - ⑤ 감마선 계측기에서 1분 동안 계측한다.

4. 통계

통계프로그램 SPSS를 이용하여 ANOVA 및 다중비교를 시행하였다.

$p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1-a. 정상군의 각 연령대별 평균±표준편차를 살펴보면

Table 1. 정상군의 나이(age)에 따른 변화분석

	F	p-value
aldosterone	1.63	0.13
renin	0.95	0.46
aldosterone/ renin 비율	0.81	0.57

Table 2. 각 그룹간 평균±표준편차 비교

group	aldosterone (pg/mL)	renin (ng/mL/hr)	aldosterone/renin 비율
primary aldosteronism (n=45)	342.48±229.30	0.24±0.29	2325.74±2200.88
normal group (n=147)	87.40±52.81	3.16±5.35	52.88±52.46
essential hypertension (n=709)	132.39±83.59	2.71±3.37	171.04±291.56

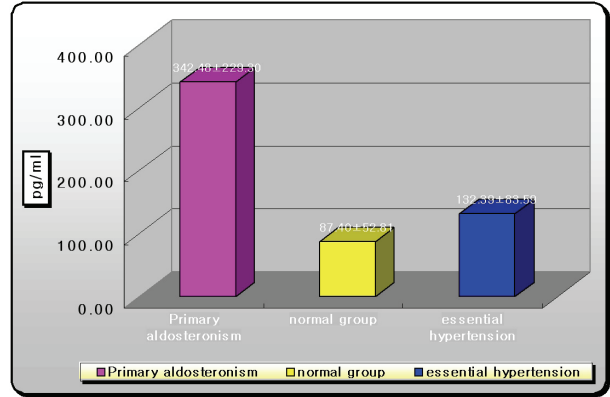


Fig. 1. 각 그룹간 aldosterone 비교.

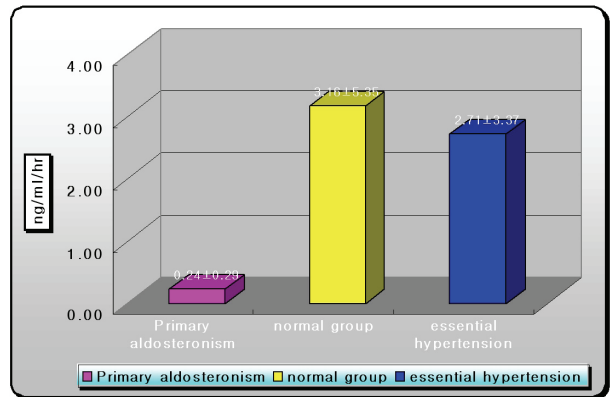


Fig. 2. 각 그룹간 renin 비교.

알도스테론/레닌 비율의 경우. 10대~20대 : 36.5±19.2, 30대 : 34.8±27.2, 40대 : 57.6±57.5, 50대 : 44.4±31.1, 60대 : 47.8±28.3, 70대 : 41.0±29.5의 결과를 보였다. 또한 정상군의 나이(age)에 따른 변화분석에서는 알도스테론 : $p=0.13$, 레닌 : $p=0.46$, 알도스테론/레닌 비율 : $p=0.57$ 로써 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다(Table 1).

1-b. 각 그룹 간 비교분석에서 평균±표준편차를 살펴보면 원발성 알도스테론증 환자군의 경우. 알도스테론은 342.48±229.30, 레닌은 0.24±0.29, 알도스테론/레닌 비율은 2325±2200 이었고, 정상군의 경우 알도스테론은 87.40±52.81, 레닌은 3.16±5.35, 알도스테론/레닌 비율은 52.8±52.46이었고, 본태성 고혈압 환자군의 경우 알도스테론은 132.39±83.59, 레닌은

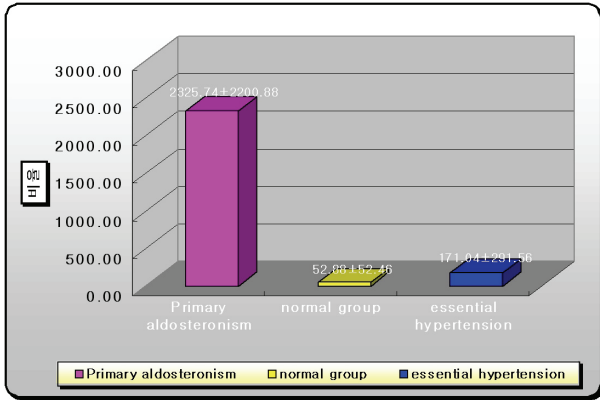


Fig. 3. 각 그룹간 aldosterone/ renin 비율 비교.

2.71±3.37, 알도스테론/레닌의 비율은 171.04±291.56으로 원발성 알도스테론증인 경우 레닌의 평균치가 나머지 두 그룹보다 10배 정도 이상 낮게 측정됨을 알 수 있었고 알도스테론/레닌의 비율에서도 정상군, 본태성 고혈압 환자군보다도 상대적으로 높게 증가되어 있음을 알 수 있었다(Table 2).

1-c. 각 group들(집단간)에 대하여 aldosterone, renin, aldosterone/renin 비율에서 유의성을 알아보기 위하여 ANOVA 분산 분석한 결과 $p < 0.001$ 로 각각 유의한 차이가 있음을 보였다(Table 3).

어떤 group끼리 서로 유의한 차이가 있는지 사후 분석(post-HOC)으로 다중비교(multiple comparisons)를 한 결과 aldosterone, aldosterone/renin 비율 종속변수에서 원발성 알도스테론증 환자그룹과 정상그룹, 본태성고혈압 환자그룹간에 유의한 차이($p < 0.001$)가 있음을 보였다(Table 4).

2-a. 병을 진단하는 방법이 병을 얼마나 잘 찾아내는지, 또 병이 없는 사람과 병이 있는 사람을 잘 구분할 수 있는지 나타내는 용어가 민감도와 특이도이다.

민감도(sensitivity)는 어떤 검사를 하였을 때 이 검사가 질병이 정말 있는 사람 중 몇 %를 정말 있다고 할 수 있는지를 말해주는 수치 즉, 병이 있는 사람을 병이 있다고 판단하는 비율을 말하며 특이도(specificity)는 어떤 검사를 하였을 때 이 검사가 질병이 없는 사람 중에서 몇 %를 정말 없다고 할 수 있는지를 말해주는 수치 즉, 정상인 사람을 정상이라고

Table 3. aldosterone, renin, aldosterone/renin 비율 분산분석

group간 비교	F	p-value
aldosterone	106.11	0.001
renin	12.26	0.001
aldosterone/ renin ratio	291.96	0.001

Table 4. Post-Hoc Test (Multiple comparisons)

종속변수	group1	group2	유의확률 (P-value)
aldosterone (pg/mL)	primary aldosteronism	Normal group	0.001
	primary aldosteronism	essential hypertension	0.001
	Normal group	primary aldosteronism	0.001
renin (ng/mL/hr)	primary aldosteronism	Normal group	0.001
	primary aldosteronism	essential hypertension	0.001
	Normal group	primary aldosteronism	0.001
aldosterone/renin 비율	primary aldosteronism	Normal group	0.001
	primary aldosteronism	essential hypertension	0.001
	Normal group	primary aldosteronism	0.001

Table 5. 알도스테론 검정 결과 곡선의 좌표

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
검정결과변수 : aldosterone	9,000	1,000	1,000
	11,000	1,000	.996
	12,000	1,000	.993
	121,500	.933	.494
	122,500	.933	.442
	123,500	.933	.437
	124,500	.933	.432
	125,500	.911	.429
	126,500	.911	.420
	127,500	.889	.414
	128,500	.867	.408
	129,500	.867	.404
	130,500	.867	.400
	131,500	.867	.399
	132,500	.867	.393
	133,500	.867	.392
	134,500	.867	.387
	135,500	.867	.376
	136,500	.867	.370
	137,500	.867	.359
138,500	.867	.355	
139,500	.867	.351	
140,500	.867	.346	
141,500	.867	.342	
142,500	.844	.341	
143,500	.844	.339	
144,500	.822	.336	
145,500	.822	.326	
146,500	.822	.318	
147,500	.822	.316	
148,500	.822	.311	
149,500	.822	.305	
150,500	.800	.300	
151,500	.800	.293	
152,500	.800	.291	
153,500	.800	.286	
154,500	.800	.284	
155,500	.800	.282	

판단하는 비율을 말한다.⁹⁾

원발성 알도스테론증으로 진단된 이차성 고혈압 환자군이 나머지 두 그룹과 질병을 선별하는데 있어서 aldosterone/renin 비율의 cut off치에 따라 민감도와 특이도가 어떻게

Table 6. 알도스테론/레닌 비율 검정 결과 곡선의 좌표

Coordinates of the Curve			
Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To*	Sensitivity	1 - Specificity
	412,5000	.911	.097
	416,2500	.911	.093
	418,7500	.911	.092
	425,0000	.911	.091
	432,5000	.911	.089
	442,5000	.911	.088
	451,6500	.911	.087
	456,6500	.911	.086
	463,0000	.911	.083
	466,3500	.911	.082
	468,3500	.911	.080
	472,5000	.911	.079
	477,5000	.911	.078
	485,0000	.911	.076
	497,5000	.889	.075
	517,5000	.889	.074
	533,3500	.889	.072
	538,3500	.867	.072
	542,5000	.867	.071
	552,5000	.867	.070
	572,5000	.867	.067
	587,5000	.867	.066
	592,5000	.867	.064
	607,5000	.867	.063
	625,0000	.867	.061
	631,2500	.867	.059
	632,9000	.867	.058
	634,1500	.867	.057
	637,5000	.844	.055
	655,0000	.822	.054
	675,0000	.822	.053
	682,5000	.822	.051
	687,5000	.822	.050

검정결과변수 : aldosterone/renin 비율

변화되는지 그리고 민감도와 특이도가 가장 좋은 cut off치를 구하고자 ROC (Receiver Operating Characteristic) Curve를 그려서 살펴보았다.

ROC 곡선은 검사한 수치의 cut off value를 어디에 두느냐에 따라 민감도와 특이도에 의해 그려지는 curve이다. 즉 구축한 모형의 성능을 민감도와 특이도에 의해서 판단하는 곡선으로써 민감도가 높을수록 1- 특이도가 낮을수록(즉 x축의 0에 가까운 값에서 높은 y값을 갖을수록) 좋은 모델이라 할 수 있다.

ROC곡선의 좌표처리 결과 원발성알도스테론증을 양성군으로 나타낼 수 있는 기준치가 aldosterone/renin 비율에서는 cut off 치 485일 때 민감도 91.1%, 특이도 92.4%를 나타내었고, aldosterone에서는 cut off치 141일 때 민감도 86%, 특이

Table 7. 곡선아래 영역(Area under the Curve)

검정결과 변수	영역(AUC)	기준치(Cut off)	민감도(%)	특이도(%)
aldosterone	0.866	141	86.0	66.0
renin	0.081	-	-	-
aldosterone/renin 비율	0.974	485	91.1	92.4

케이스 처리 요약

primary aldosteronism	유효수(목록별)
Positive (+)	45
Negative (-)	856

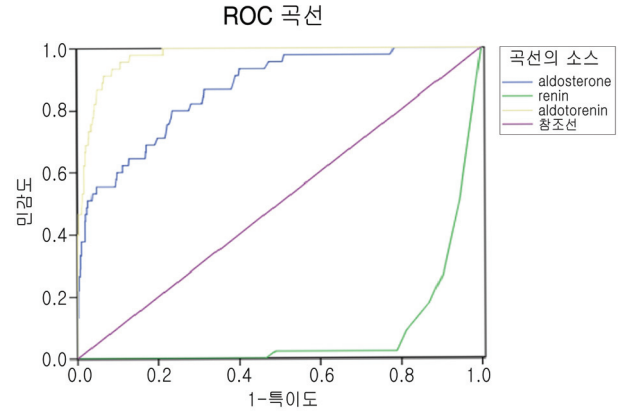


Fig. 4. ROC (Receiver Operating Characteristic) curve.

도는 66%를 나타내었다(Table 5, 6, 7).

2-b. 신뢰도는 curve 아래쪽 영역의 면적에 따라 결정되는데, 1에 가까우면 정확도가 높은 것이며 0.5 정도이면 random 보다는 나쁘다고 할 수 있다.

구하여진 ROC 곡선아래 면적을 살펴보면 aldosterone/renin 비율 영역이 0.97, aldosterone 영역이 0.86으로 aldosterone/renin 비율이 aldosterone 단독으로 검사 하였을 때 보다 원발성 알도스테론증을 선별하는데 있어서 좀 더 우수하다고 볼 수 있었다(Fig. 4)(Table 7).

고찰 및 결론

1. 고혈압은 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 본태성고혈압과 다른 원인에 의한 이차성 고혈압으로 크게 나눌 수 있는데, 이차성고혈압은 원인질환을 알고 치료하면 치유가 가능한 고혈압으로써 고혈압 환자 중에서 비교적 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있다. 원발성 알도스테론증(Primary aldosteronism)은 쿠싱 증후군 및 갈색 세포종과 더불어 내분비 질환에 의한 2차성 고혈압의 주요 원인질환으로 혈중 알도스테론치가 증가함으로써 염분 저류에 의한 혈장량 증가로 인

해 고혈압과 함께 저칼륨 혈증을 동반하며 알도스테론 분비 선종(70~85%)과 양측 부신 피질의 증식증(15~30%)에 의한 특발성 알도스테론증이 대부분을 차지한다.²⁾

선종에 의해서 발생된 원발성 알도스테론증은 외과적 수술로써 치유가 가능하고 정상혈압을 유지할 수 있다는 점에서 중요하므로 적극적인 선별이 필요하리라 생각된다.

2. 본 연구에서 조사된 45 case의 원발성 알도스테론증 환자에서도 45명 중 26명이 수술한 결과 25명이 선종(adenoma)이었고, 단 1명만이 hyperplasia로써 병리적 소견을 보여주었다.

이 선종(adenoma)으로 인하여 혈중 알도스테론치는 증가되었고, 혈장 레닌 활성도는 감소되는 임상적 특징을 나타내어 결과적으로 알도스테론/레닌의 비율이 정상군에 비하여 비정상적으로 증가된다는 것을 알 수 있었다.

따라서 임상에서 원발성 알도스테론증을 진단함에 있어 복부 전산화 단층촬영과 더불어 혈중 aldosterone/renin 비율의 측정은 가장 유용한 검사로써 질병 선별에 도움이 되리라 생각된다.

요 약

목적 : 고혈압은 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 본태성고혈압과 다른 원인에 의한 이차성 고혈압으로 크게 나눌 수 있다. 이차성 고혈압은 원인 질환을 알고 치료하면 치유가 가능한 고혈압으로써 고혈압 환자 중에서 비교적 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있다. 본 연구는 임상에서 원발성 알도스테론증으로 진단된 이차성고혈압 환자군이 알도스테론/레닌의 비율을 산출하였을 때 이 비율이 정상군보다 얼마나 비정상적으로 증가되어 있는지 또한 본태성고혈압 환자군과는 얼마나 차이가 있는지를 알아보려고 한다.

실험재료 및 방법 : 2006년 4월부터 2008년 3월까지 분당 서울대병원에 내원하여 알도스테론과 레닌활성도를 검사한 환자들(n=901)을 대상으로 하였다. 크게 3그룹으로 분류하여 정상군(n=147), 본태성 고혈압환자군(n=709), 원발성 알도스테론증 환자군(n=45)에 대한 알도스테론, 레닌, 알도스테론/레닌의 비율에 대한 평균±표준편차를 측정하였고, 각 그룹간 비교분석에서 유의확률(p-value)값을 구하였다. ROC 곡선을 이용하여 알도스테론/레닌 비율의 기준치(Cut off)에 따른 민감도와 특이도를 구하였다.

결과 : 각 그룹간 알도스테론, 레닌, 알도스테론/레닌 비율의 평균±표준편차를 비교하여 보았을 때 정상군(n=147)에

서는 알도스테론 : 87.40±52.81, 레닌 : 3.16±5.35, 알도스테론/레닌 비율 : 52.88±52.46로 측정되었고, 본태성 고혈압환자군(n=709)에서는 알도스테론 : 132.39±83.59, 레닌 : 2.71±3.37, 알도스테론/레닌 비율 : 171.04±291.56로 측정되었고, 원발성 알도스테론증으로 진단받은 환자군(n=45)에서는 알도스테론 : 342.48±229.30, 레닌 : 0.24±0.29, 알도스테론/레닌 비율 : 2325.74±2200.88로써 상당히 높게 측정되었다. 알도스테론/레닌 비율의 그룹 간 비교에서는 원발성 알도스테론증의 환자 그룹과 정상그룹, 본태성 고혈압환자그룹 사이에서 p<0.001로써 각각 유의한 차이가 있음을 보였고, 원발성 알도스테론증을 선별함에 있어 ROC 곡선상에서 알도스테론/레닌 비율의 기준치는 Cut off : 485일 때 민감도 : 91.1%, 특이도 : 92.4%를 보였다.

결론 : 아직 표준화된 알도스테론/레닌 비율의 기준치가 정립화 되어 있는 것은 아니지만 본 연구를 통해서 원발성 알도스테론증 환자군은 정상군에 비해서 알도스테론/레닌의 비율이 상당히 높게 증가된다는 것을 알 수 있었고 이는 부신 선종(adenoma)으로 인해 알도스테론이 만성적으로 과잉 분비되어 억제된 레닌 활성도를 보이는 것을 의미하고 있다. 즉 알도스테론/레닌 비율의 검사는 임상에서 원발성 알도스테론증을 진단함에 있어 임상적으로 유용하게 사용될 수 있을 거라 생각되어진다.

REFERENCES

1. 원발성 알도스테론증 12예의 임상적 고찰. *대한내분비학회지* 2004;19(2):195-198.
2. 원발성 알도스테론증에 대한 임상적 고찰. *대한내과학회지* 1995;48(5):651.
3. 비교적 흔한 이차성 고혈압: 원발성 알도스테론증의 역학 및 진단과 치료. *가정의학회지* 2005;26:663-670
4. 원발성 알도스테론증. *가정의학회지* 1995;16(2):181-185.
5. 발성알도스테론증의 수술 결과에 영향을 주는 인자. *대한외과학회지* 제62권 제4호. 308.
6. 원발성 알도스테론증 환자의 부신 적출술 -증례보고-. *대한마취과학회지* 제28권 제6호. 872-873.
7. 의학적 의사결정 도구들에 대한 고찰: Bayesian analysis and ROC analysis. 원광대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실.
8. 임상내분비학(1990), *고려의학*, p355-360.
9. 의학·보건학통계분석(한나래), 안재익, 유근영 지음. p298-307.