

## 늑막삼출액의 fibronectin 농도와 Adenosine Deaminase 활성도의 암과 결핵에서의 감별진단적 의의\*

계명대학교 의과대학 내과학교실

여인석 · 전영준 · 박승국

=Abstract=

### Differential Diagnostic Values of Fibronectin Concentration and Adenosine Deaminase Activity in Tuberculous and Malignant Pleural Effusion

In Suk Lyuh, MD; Young June Jeon, MD;  
Soong Kook Park, MD

*Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

The differential diagnosis of pleural effusion remains to be solved. The aim of this study was to evaluate the diagnostic values of the fibronectin concentration and adenosine deaminase activity in the differentiation between tuberculous and malignant pleural effusion. The activity of adenosine deaminase and the concentration of fibronectin were investigated in pleural effusions from 10 patients with tuberculous pleurisy and 10 patients with malignant pleural effusion.

The mean ADA activity was significantly higher in the tuberculous pleurisy ( $74.01 \pm 24.05$  U/L) than in the malignant pleural effusion ( $15.46 \pm 13.08$  U/L).

Based on the lowest value of ADA activity found in the tuberculous pleurisy (45 U/L), the test had a sensitivity of 1 and a specificity of 1.

There was no difference between the fibronectin concentration of pleural fluid in the tuberculous pleurisy ( $306.62 \pm 50.52$  mg/ml) and in the malignant pleural effusion ( $250.50 \pm 144.28$   $\mu$ g/ml)

By discriminant analysis, the ADA activity was good indicator for differentiation of tuberculous from malignant pleural effusion (% of correctly classified = 95%) and the simultaneous determinations of both parameters is not more efficient in the differential diagnosis than in determination of only ADA activity.

The present study showed that determination of ADA in pleural fluid is of great value in the differentiation between tuberculous pleurisy and malignant pleural effusion.

Key Words: ADA, Fibronectin, Pleural effusion

서 론

있는 소견이나 그 원인의 감별진단은 여전히 어려운  
임상문제로 남아 있다.

각종 질환에 의한 늑막삼출은 임상에서 흔히 볼 수

늑막질환은 그 원인에 따라 치료 및 예후가 다르  
므로 원인규명이 필수적이나 임상적 소견, 흉부X선

\* 이 논문은 1990년도 계명대학교 응급 연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어 졌음.

소견과 늑막액의 상용검사로는 진단이 애매한 경우가 많고 세균도말 및 배양검사, 세포진검사, 늑막침생검 등으로도 확진이 어려운 경우가 많다.

결핵성 늑막염의 경우 늑막액의 결핵균도말검사로는 2~10%, 배양검사로는 20~30%, 늑막침생검으로 50~80%정도가 확진이 가능하며, 늑막조직검사와 늑막절편을 이용한 결핵균배양을 하면 진단률이 95%에 이른다고 하나 결핵균배양검사는 4~8주의 오랜 시일이 요하며 확인을 위해서 반복적인 늑막조직검사가 요구되기도 한다<sup>1-6)</sup>.

악성 늑막삼출액의 경우 늑막액의 세포진 검사나 늑막생검으로 40~80% 정도만이 확진이 가능하기 때문에 2~3회의 반복검사가 자주 요구되며 간혹 기관지 내시경검사 또는 개흉조직검사가 필요하게 된다<sup>7-8)</sup>.

이와같이 여러가지 진단방법으로도 10~20%에서는 그 원인을 확신하는데 어려움이 있어<sup>9)</sup> 원인 질환에 대한 효과적인 조기치료가 힘들다. 따라서 원인질환을 찾으려는 노력으로 삼출액의 lactate dehydrogenase(LDH) isoenzyme<sup>10)</sup>, lysozyme<sup>11)</sup>, carcinoembryonic antigen(CEA)<sup>12,13)</sup>, beta<sub>2</sub>-microglobulin<sup>14,15)</sup>, 염색체 분석,<sup>16,17)</sup> orosomucoid<sup>18)</sup> 등을 측정하여 늑막삼출액의 감별진단에 이용하려는 연구들이 시행되어 왔다.

1984년 Schölmerich 등<sup>19)</sup>이 복수내 fibronectin 농도의 측정이 악성 복수의 감별진단에 유용하다고 보고한 이래 여러 사람들이 복수<sup>20-22)</sup>와 늑막삼출액<sup>23-25)</sup>에서 fibronectin을 정량하여 그 의의를 보고하였다.

Adenosine deaminase(ADA)는 adenosine을 inosine으로 전환시키는 효소<sup>26)</sup>로서 대부분의 인체조직에 분포<sup>27)</sup>되어 있으나 임파구 특히 T임파구에 많이 존재하며 T임파구의 분화와 관련이 많은 것<sup>28)</sup>으로 알려져 있다. 선천성 ADA결핍증의 약 30%에서 면역결핍이 보고<sup>29,30)</sup> 되었으며, 각종 암질환<sup>31)</sup>, 바이러스성 간염<sup>32)</sup>, 간경변증<sup>33)</sup>, 장티프스<sup>34)</sup>, 감염성 단핵구증<sup>35)</sup>, brucellosis와 지중해열<sup>36)</sup> 같이 세포성 면역이 항진된 환자에서는 혈중 ADA가 증가된다고 한다.

1973년 Piras와 Gakis<sup>37)</sup>가 결핵성 뇌막염의 뇌척수액에서 ADA 활성도가 증가된다는 것을 보고한 이래 각종 체액에서 ADA 활성도를 측정한 연구가 활발하며 결핵성 뇌막염, 류마치스양 뇌막염 및 농흉의 늑막삼출액은 폐렴성이나 악성 늑막삼출액보다 ADA 활성도가 높은 것으로 보고<sup>38-43)</sup> 되어 있다.

권 등<sup>44)</sup>은 악성 복수, 결핵성 복수 그리고 간경변성

복수의 세가지를 동시에 감별하고자 할 때에는 복수내 fibronectin농도와 ADA 활성도를 동시에 측정하면 fibronectin농도가 ADA 활성도를 단독으로 측정할 경우보다 더 높은 감별능력을 보인다고 보고하였다.

이 연구는 결핵성과 악성 늑막삼출액의 감별진단을 위해 fibronectin농도와 ADA 활성도를 동시에 측정하여 이들을 단독 측정하였을 때 보다 그 감별을 용이하게 하는지를 알아보기 위하여 결핵성 늑막삼출액 10례와 악성 늑막삼출액 10례를 대상으로 하여 각각 fibronectin농도와 ADA 활성도를 측정하여 상호 비교 검토한 것이다.

### 재료 및 방법

대상 : 1987년 7월부터 89년 1월까지 계명대학교 동산의료원에 입원한 환자중 늑막삼출액이 있는 환자에게 객담 결핵균검사 및 늑막침생검법으로 확진된 7례와 항결핵제투여로 임상경과의 현저한 호전을 보인 3례등 결핵성 늑막삼출액 10례와 늑막생검, 늑막액의 세포진검사, 전산화단층촬영, 기관지경 및 조직 검사 등으로 확진된 악성 늑막삼출액 환자 10례를 대상으로 하였다.

시약 : Adenosine과 항 fibronectin 항체는 Sigma사의 제품을 사용하였으며 Sepharose 4B와 gelatin-Sepharose 4B는 Pharmacia사의 제품을 agarose와 barbital buffer(pH 8.6)는 Bio-Rad사의 제품을 사용하였다. 그외 기타 시약들은 특급 또는 일급시약들을 사용하였다.

Fibronectin의 정량 : 혈중 fibronectin의 분리는 Miekka 등<sup>45)</sup>의 방법에 따라 사람의 혈장을 Sepharose column에 통과시킨후 gelatin-Sepharose 4B column에 투과하여 gelatin과 결합한 fibronectin을 3M urea로 분리하는 affinity chromatography를 사용하였다. 분리된 fibronectin은 fibronectin 정량의 표준액으로 사용하였다. Fibronectin의 정량은 Laurell<sup>46)</sup>의 방법에 의한 rocket immunoelectrophoresis로 다음과 같이 실시하였다. Agarose의 농도를 1% 되게끔 barbital buffer(75mM, pH 8.6)에 넣고 가열하여 녹인후 56°C에서 식힌 다음, 항 fibronectin 혈청을 0.8% (v/v) 되게 첨가한 후 잘 혼합하여 수평으로 놓인 얇은 유리판에 부어 실온에서 굳게 하였다. Gel이 굳은 후 직경이 3mm되는 well을 일정한 간격으로 만들었다. 5μl의 시료를 각 well에 넣은 후 즉시 전기영동을

시작하였다. 전기영동은 cm당 2mA로 7시간 동안 시행하였으며 전기영동이 끝난 electropherogram은 gel이 건조되지 않도록 하면서 37°C에서 12시간 방치하였다. 그리고 나서 0.9% 생리적식염수로 24시간 세척한 다음 Coomassie brilliant blue로 염색하여 침착선의 높이를 측정하였다.

**ADA활성도 측정법 :** ADA활성도의 측정은 Giusti<sup>47)</sup>의 방법에 따라 다음과 같이 실시하였다. 21mM의 adenosine 기질액 0.5ml를 시료 0.025ml에 섞어 37°C에서 1시간 동안 반응시킨 후 phenol/nitropruside용액 (106mM phenol, 0.17mM sodium nitropruside) 1.5ml와 alkaline hypochlorite용액(11mM NaOCl, 125mM NaOH) 1.5ml를 넣고 잘 혼합하여 다시 37°C에서 30분간 반응시켰다. 발색의 정도는 파장 628nm에서 측정하였다. 표준액은 ammonium sulfate용액을 사용하였으며 효소의 활성도는 다음과 같이 정의하였다.

1 unit(u)/L = release of 1.5µmol of ammonium/hour/L

단백정량 : 단백질량은 biuret법에 의하여다.

**LDH활성도 측정법 :** LDH활성도측정은 Wacker의 수정법에 준하여 제조한 Raichem사의 kit를 사용하였다.

**PH측정 :** Corning사의 Model 5 PH meter를 사용

하였다.

**성적검정 :** 유의성 검정은 Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank sum w. test 법<sup>48)</sup>으로 하였으며 판별분석<sup>49)</sup>도 실시하였다.

성 적

대상환자의 연령분포는 결핵성 늑막삼출액의 경우 20세부터 73세로 평균 53.9세였고 악성 늑막삼출액의 경우 45세부터 72세로 평균 57.7세 였다.

악성 늑막삼출액 10례중 폐안(선암)5례, 난소암과 유방암이 각각 1례였고 3례는 원발부위를 알 수 없었다(표 1).

Table 1. Causes of malignant effusion

Cause	No of cases
Lung Cancer	5
Breast Cancer	1
Ovarian Cancer	1
Unknown	3

1. 늑막삼출액 환경에서의 fibronectin 농도 및 ADA 활성도의 비교

늑막삼출액의 fibronectin농도는 결핵성인 경우 최

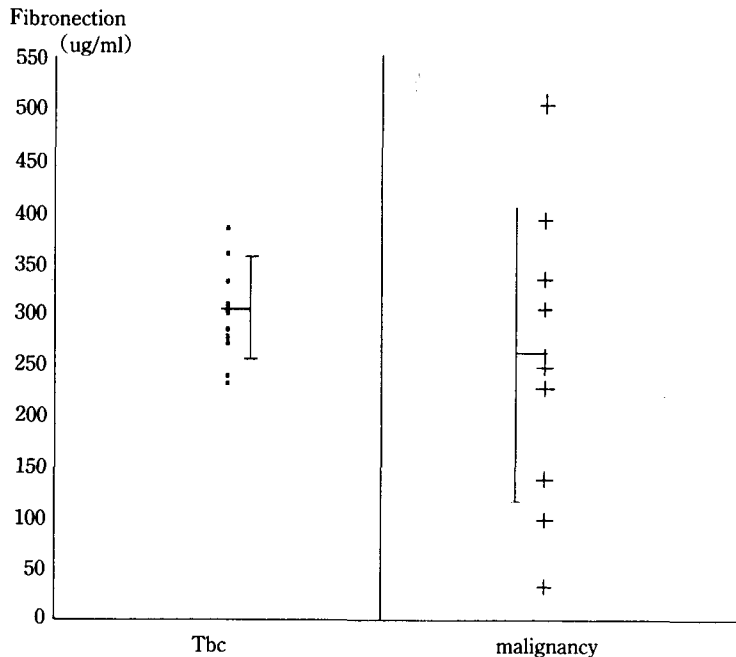


Fig 1. Fibronectin levels in pleural effusion.

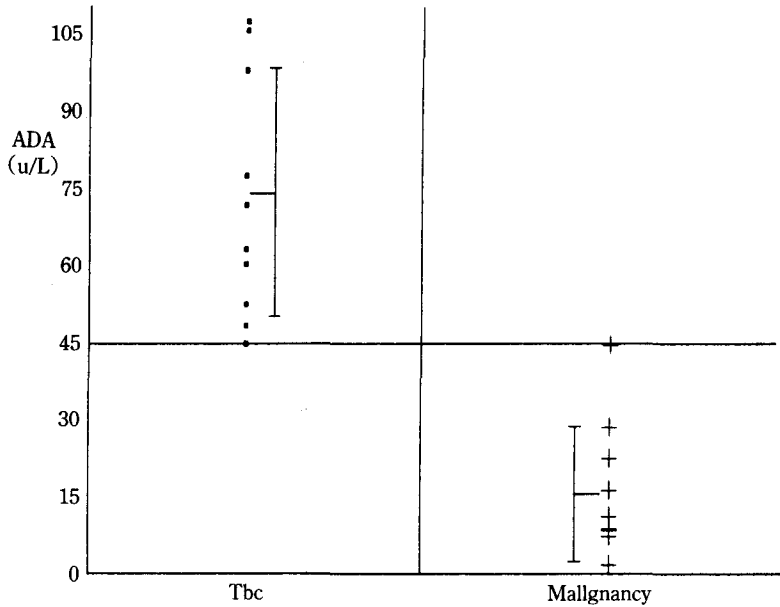


Fig 2. ADA activities in pleural effusion.

Table 2. Mean fibronectin levels and ADA activities in pleural fluid

	Tbc pleurisy	Malignant P. E. +
Fibronectin( $\mu\text{g/ml}$ )	$306.62 \pm 50.52^*$	$260.50 \pm 144.28^*$
ADA (IU/L)	$74.01 \pm 24.05^{**}$	$15.46 \pm 13.08^{**}$

The data are expressed as mean  $\pm$  SE with 10 cases

\*  $P > 0.5$     \*\* $P < 0.01$

+ P. E.: Pleural effusion.

저  $23.650\mu\text{g/ml}$ 부터 최고  $394.00\mu\text{g/ml}$ 까지로 평균치는  $305.62 \pm 50.52\mu\text{g/ml}$ 이었으며 악성인 경우 최저  $33.90\mu\text{g/ml}$ 부터 최고  $515.80\mu\text{g/ml}$ 까지로 평균치는  $260.50 \pm 144.28\mu\text{g/ml}$ 로 두 질환군 사이에 유의한 차이는 없었다. ADA 활성도는 결핵성인 경우 최소  $45.00\text{U/L}$ 에서 최고  $515.80\text{U/L}$ 까지로 평균치는  $74.01 \pm 24.05\text{U/L}$ 이었으며 악성인 경우 최소  $1.20\text{U/L}$ 에서 최고  $44.90\text{U/L}$ 까지로 평균  $15.46 \pm 13.08\text{U/L}$ 로 두 질환군 사이에는 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(도 1, 2 및 표 2). 또한 결핵성 늑막삼출액과 악성 늑막삼출액을 구별하는 늑막액 ADA 활성도의 기준을

$45\text{U/L}$ 로 하였을때, 감수성과 특이성 모두 100%이었다(표 3). 늑막액내 fibronectin농도와 ADA 활성

Table 3. Comparison of ADA activities between tuberculous and malignant pleural effusion

Causes	No. of case	
	Above 45 U/L	below
Tbc	10	0
Malignancy	0	10

Sensitivity 100%

Specificity 100%

Table 4. Correctly classified percentage by discriminant analysis

Dependent variable	Independent variable		
	Fibronectin	ADA	Fibronectin/ADA
Malignancy/Tbc	65	95%	95%

도의 감별진단적 가치에 대한 평가에 도움을 얻고자 판별분석을 실시한 결과 fibronectin농도 만으로 악성과 결핵성을 감별진단하고자 할 때는 65%, ADA 활성도 만으로는 95% 감별할 수 있었고 fibronectin 농도와 ADA 활성도를 함께 고려할 때에는 95%로 ADA 단독으로 판단하는 것이나 같은 결과를 보였다 (표 4).

2. 늑막삼출액의 ADA 활성도와 fibronectin, protein, LDH와의 상관관계  
결핵성과 악성질환에서 ADA 활성도와 fibronectin,

protein 및 LDH와 어떤 상관관계가 있는가를 관찰하였으나 두 질환에서 각각 통계학적으로 유의한 상관관계를 없었다(표 5, 6, 도 3, 4, 5).

고찰

각종질환에 의한 늑막액삼출은 임상에서 흔히 볼 수 있는 소견이나 그 원인이 분명치 않을 때가 많다. 늑막삼출액의 원인질환이 악성 질환인지 양성 질환인지 감별하는 것이 중요하다. 특히 우리나라에서는

Table 5. Routine analysis of pleural effusion(mean±SE)

Croup	Protein (g/dl)	WBC (l)	LDH (l)	PH
Tbc	5.03±1.07	3976.50±5327.46	222.76±161.20	7.48±0.06
Malignancy	4.83±0.77	1425.60±1031.91	284.00±285.52	7.40±0.21
P	NS	NS	NS	NS

P: significant difference.

Table 6. Correlation coefficient between ADA activity and routine analysis of pleural effusion

	Fibronectin	Protein	WBC	LDH	PH
Tbc	0.3987	-0.2419	-0.2389	0.4124	0.3724
Malignancy	0.4529	0.6069	-0.2210	0.2169	0.3229

1-tailed significance>0.01

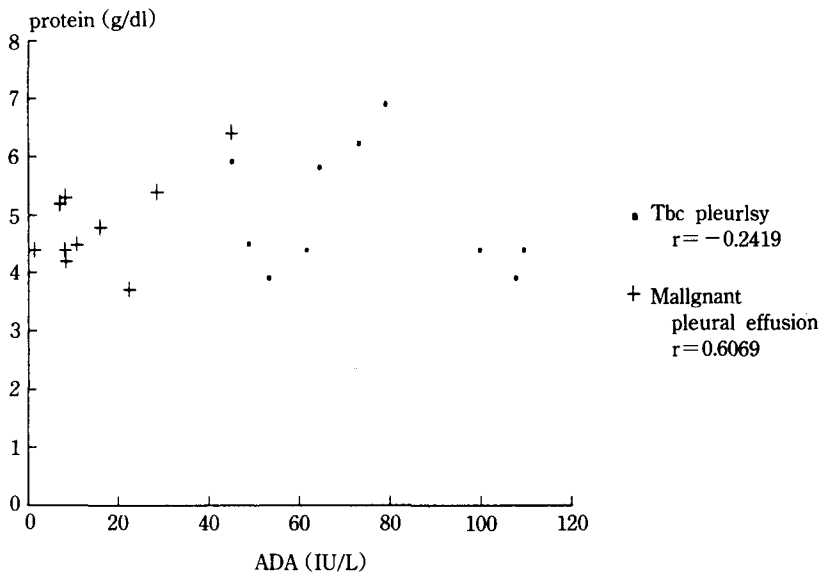


Fig 3. Correlation between ADA and protein in pleural effusion.

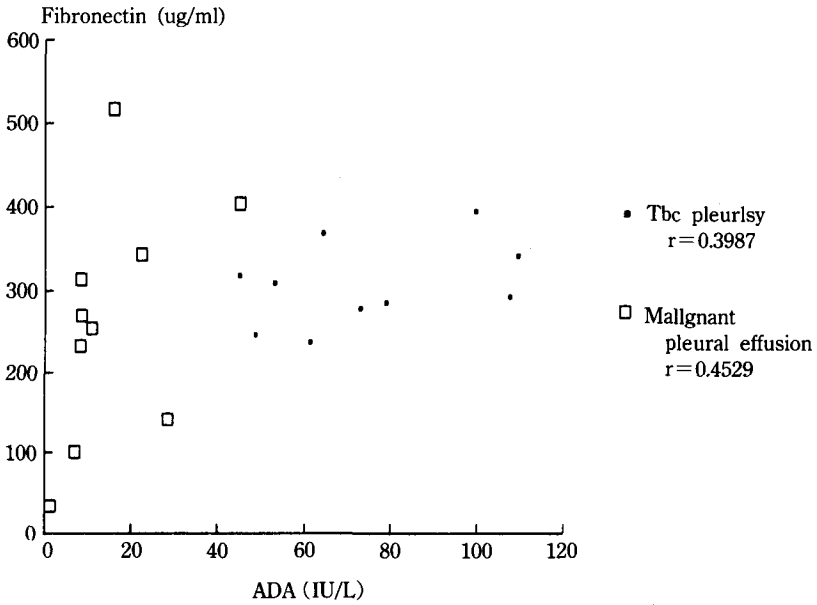


Fig 4. Correlation between ADA and fibronectin in pleural effusion.

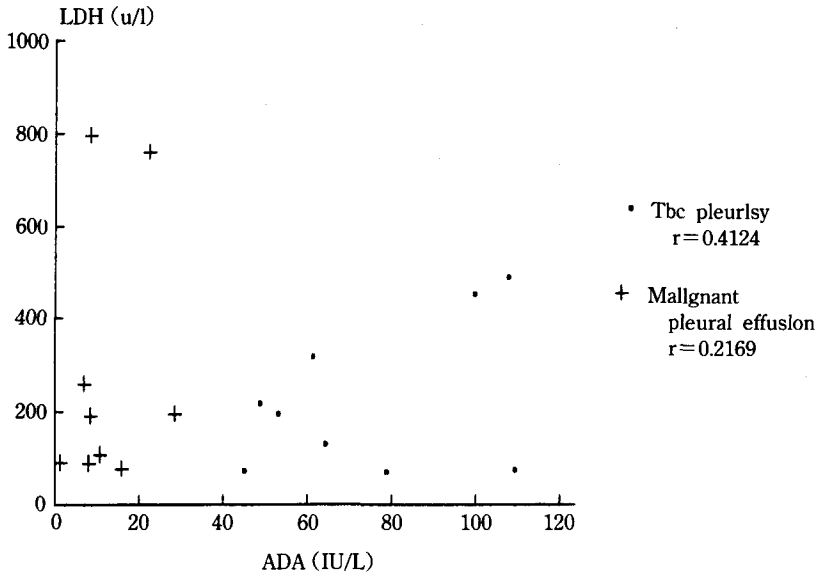


Fig 5. Correlation between ADA and LDH in pleural effusion.

늑막삼출의 원인으로 결핵성이 가장 많아 50~70%를 차지하며 여러가지 악성 종양에 의한 늑막삼출은 10~20%를 보이고<sup>50-52)</sup> 있으나 근래 결핵성 질환의 발생은 감소되고 폐암의 발생빈도가 증가하고 있는 추세이다. 이 두 질환의 감별진단이 임상적으로 매우 중요하기 때문에 다양한 검사법들이 검토<sup>10-18)</sup> 되어

왔으나 간단하면서도 완벽하게 감별진단을 내릴 수 있는 방법은 없는 실정이다.

Fibronectin은 세포의 분화와 기관형성<sup>53-55)</sup>, 세포의 유착, 확산, 이동,<sup>56-58)</sup> 변형된 세포에서의 세포기능의 조절<sup>58-60)</sup> 그리고 opsonin작용<sup>61,62)</sup> 등의 다양한 기능을 가진 당단백질로서 정상세포가 악성 세포로 형질전

환될때 그들의 비가용성 fibronectin의 유리되어 체액내에 가용성 상태로 존재할 수 있다고 보고<sup>63)</sup>가 있으며 악성 복수와 악성 늑막삼출액에서의 fibronectin농도의 증가가 보고<sup>19,20,25)</sup>되었으나 결핵이나 결체조직질환 같은 비악성 질환시에도 체액내에서 fibronectin농도가 높게 나타난다는 보고<sup>25,64)</sup>도 있다. 흉막삼출액내의 fibronectin농도에 대해서는 Delpuech 등<sup>24)</sup>은 기준 농도를 105 $\mu$ g/ml로 했을 때 악성 늑막삼출액에서 33례중 21례가, 결핵성은 75례중 37례가 질병양성 fibronectin농도로 나타나 감도 64%, 특이성 51%, 양성시험의 예보도 36%, 진단적 정밀도 55%라 보고하였고 Villar 등<sup>23)</sup>은 결핵성에서는 늑막삼출액내의 fibronectin농도가 211 $\pm$ 11.6 $\mu$ g/ml 악성에서 190 $\pm$ 25.9 $\mu$ g/ml로 결핵성과 악성 늑막삼출액에서 다 같이 높게 증가되므로 감별진단에 의의가 없다고 보고 하였는데 본 연구에서도 결핵성 늑막삼출액의 경우 306.62 $\pm$ 50.52 $\mu$ g/ml였고 악성인 경우 260.50 $\pm$ 144.28 $\mu$ g/ml로 Villar 등<sup>23)</sup>과 Delpuech 등<sup>24)</sup>의 보고와 마찬가지로 결핵성과 악성 늑막삼출액의 감별진단에 있어서 늑막삼출액내의 fibronectin 측정은 의의 없는 것으로 나타났다.

ADA는 purine 대사중 adenosine에서 아미노기가 제거되고 inosine이 형성되는 과정에 관여하는 효소<sup>65)</sup>로 고등동물의 거의 모든 조직에 광범위하게 분포하고 특히 임파계, 소장점막, 비장 등에서 높은 활성도를 보이며 주로 세포질의 구성물질로 존재하지만 체액에서도 어느 정도 분포한다.

선천적으로 면역반응이 결여된 환자중에서 ADA의 결핍이 있다는 사실이 보고<sup>29)</sup>되고 있는데 이것으로 미루어보아 ADA가 임파구의 분화 혹은 증식에 있어 중요한 역할을 하는 것<sup>66)</sup>으로 생각된다. 그 기전은 논란이 많으나 ADA결핍이 있을때 임파구에 대해 독성이 있는 대사물이 혈중에 축적되어 면역기능의 장애가 온다는 가설이 지배적이다. 첫번째 가설로는 pyrimidine 궁핍<sup>67)</sup>을 들 수 있고 두번째 가설로는 cyclic AMP level의 증가로 인한 것<sup>68)</sup>이라고 한다.

생체에서 항원의 자극에 따른 ADA 활성도의 상승은 빠르게 증식하는 세포에서 핵산대사의 부산물인 adenosine, deoxyadenosine 같은 대사물질이 축적될 때 이를 임파계에서 제거하지 못하면 효소의 활성도를 증가시켜서 이를 제거하려는 현상으로 설명된다.

결핵성 늑막삼출액에서 혈청 ADA활성도는 비결핵성 늑막삼출액에서의 현저한 차이가 없고<sup>69)</sup> 늑막

액의 임파구중 T임파구의 비율이 말초혈액내의 비율보다 높아 결핵성 늑막삼출액에서 혈청ADA 활성도의 증가는 국소적으로 세포면역이 항진되기 때문인 것<sup>70-72)</sup>으로 추측되며 ADA 활성도는 T임파구의 수보다 그 분화단계와 밀접한 관계가 있다<sup>28,41)</sup>고 한다.

류마치스양 늑막삼출액과 농흉에서도 늑막액의 ADA 활성도가 증가하는 것으로 알려져 있으며 이때도 ADA 생성이 전신적으로 나타나는 것이라기보다는 늑막강내의 국소적인 염증반응에 의한 것<sup>73-75)</sup>으로 생각된다. 이 경우 결핵성 늑막삼출액과의 구별은 일반적으로 임상조건, 늑막액의 상용검사, 당분검사, LDH, 류마치스양인자, 항핵항체, 보체검사 및 세균학적 검사 등으로 가능하다<sup>73-75)</sup>.

악성 늑막삼출액의 경우는 임파구의 기능과는 별개로 Starling의 공식<sup>76)</sup>에 따라 모세관 투과성이나 혈장단백질삼투압 등 물리적인 요인의 변화로 인한 현상이라고 생각된다. 따라서 임상적으로 늑막 및 복막삼출액의 원인질환이 결핵성인지 악성 종양에 의한 것인지 감별하는 데는 삼출액내의 임파구의 기능을 검사하는 것이 도움이 될 것으로 생각되며, ADA 활성도의 측정이 이를 간접적으로 반영할 수 있을 것으로 생각된다.

결핵성 늑막삼출액에서의 높은 ADA 활성도는 그 진단률이 매우 높은 것으로 알려져 Ocana 등<sup>41)</sup>은 결핵성 삼출액의 ADA의 활성도는 109.13 $\pm$ 25.3U/L 악성 삼출액에서는 16.48 $\pm$ 6.21U/L이고 악성과 결핵성으로 구별하는 늑막액의 ADA 활성도 기준치를 45 U/L로 하였을 때 감수성은 100% 특이성은 97%라 하였고 이 등<sup>77)</sup>은 결핵성은 75.04 $\pm$ 32.67U/L 악성은 17.95 $\pm$ 10.59U/L이고 ADA 활성도의 기준치를 40U/L로 하였을 때 감수성 90% 특이성 86.3%로 성 등<sup>78)</sup>은 결핵성 124.1 $\pm$ 6.4U/L, 악성 26.8 $\pm$ 3.1U/L이고 기준치를 50U/L로 하였을 때 감수성 100%, 특이성 92%로 진단적 가치가 높다고 보고 하였다.

본 연구에서도 늑막삼출액의 ADA 활성도는 결핵성인 경우 74.01 $\pm$ 25.05U/L 악성인 경우 15.46 $\pm$ 13.08 U/L로 결핵성에서 비결핵성 늑막삼출액에 비해 현저히 높은 활성도를 보였다.

## 요 약

10명의 결핵성 늑막삼출환자와 10명의 악성 늑막삼출환자의 늑막삼출액내의 fibronectin 농도와 ADA 활성도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

늑막삼출액의 fibronectin 농도의 평균 및 표준오차는 결핵성인 경우 306.62±50.52µg/ml, 악성인 경우 260.50±144.28µg/ml로 결핵성 늑막삼출액과 악성 늑막삼출액간에는 유의한 차이가 없었다.

늑막삼출액의 ADA 활성도의 평균 및 표준오차는 결핵성인 경우 74.01±24.05U/L, 악성인 경우 15.46±13.08U/L로 결핵성 삼출액에서 유의하게 증가하였다 (P<0.01).

늑막삼출액을 결핵성과 악성으로 구별하는 늑막액의 ADA 활성도를 45U/L로 하였을 때 감수성과 특이성 모두 100%이었다.

판별분석결과 fibronectin 농도는 결핵성 늑막삼출액과 악성 늑막삼출액의 감별에 의의가 없는 것으로 나타났으며, ADA 활성도는 95%로 매우 의의있는 것으로 나타났고, 이 두가지 지표를 함께 고려할 경우에도 ADA 활성도 단독으로 판단할 때와 차이가 없었다.

늑막삼출액의 ADA 활성도와 fibronectin, protein 및 LDH와는 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

이상의 결과로 보아 늑막에 ADA 활성도측정은 결핵성 늑막삼출액과 악성 늑막삼출액의 감별진단에 매우 유용한 검사 방법이며 비용이 저렴하고 쉽게 측정할 수 있으므로 늑막삼출액 환자에서 특히 결핵이 의심되거나 우리나라와 같이 결핵 유병률이 높은 지역에서는 상용검사로 조기에 시행하는 것이 좋겠다.

그 기준치는 검사방법에 따라 차이는 있겠으나 45 U/L가 적당하다고 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Sibley JC: A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. *Am Rev Tuberculosis* 1950; 62: 314-323.
2. Cope C: New pleural biopsy needle. Preliminary study. *JAMA* 1958; 167: 1107-1108.
3. Cope C, Bernhardt H: Hook needle biopsy with a cutting needle. Special reference to biopsy without effusion. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 37-41.
4. Von Hoff DD, Livolsi V: Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura. *Am J Clin Pathol* 1975; 64: 200-204.

5. Levine H, Metzger W, Lacera D, et al: Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch Int Med* 1970; 126: 269-271.
6. Berger HW, Mejia E: Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973; 63: 88-92.
7. Salyer WR, Eggleston JC, Ernzan YS: Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 670: 536-539.
8. Frist B, Kahan AV, Koss LG: Comparison of the diagnostic values of biopsies of the pleura and cytologic evaluation fo pleural fluids. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 48-52.
9. Storey DD, Dines DE, Coles DT: Pleural effusion. A diagnostic dilemma. *JAMA* 1976; 236: 2183-2186.
10. 신동구, 최재성, 이영현, 정재천, 김종설, 김정숙 : 늑막삼출액에서 LDH isoenzyme에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1987; 32: 85-90.
11. Klockars M, Pettersson T, Riska H, et al: Pleural fluid lysozyme in human disease. *Arch Int Med* 1979; 139: 73-77.
12. Mckenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE: Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980; 78: 587-590.
13. 장양수, 장상호, 손희영, 김성규, 이원영, 김기호 : 흉막염환자에 있어서 혈청 및 흉막액의 CEA 및 immunoglobulin치에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1985; 29: 50-56.
14. Riska H, Pettersson T, Froseth B, et al: Beta2-microglobulin in pleural effusions. *Acta Med Scand* 1982; 211: 45-50.
15. 김자천, 홍정곤, 양석원, 권인순, 김예원, 김교명 : 각종 늑막저류액에서 Beta2 Microglobulin과 Carcinoembryonic antigen 측정의 진단적 의의. *대한내과학회잡지* 1985; 28: 649-658.
16. Dewald G, Dines DE, Weiland LH, et al: Usefulness for chromosome examination in the diagnosis of malignant pleural effusion. *N Engl J Med* 1976; 295: 1494-1500.
17. Williams HF, Ward RM, Brezler MR: Diagnosis of pleural effusions by chromosomal analysis.



- Chest* 1982; 81: 193-197.
18. Agostoni A, Marasini B: Orosomucoid contents of pleural and peritoneal effusion of various etiologies. *Am J Pathol* 1977; 67: 146-148.
  19. Scholmerich J, Volk BA, Kottgen E, et al: Fibronectin concentration in ascites differentiates between malignant and non malignant ascites. *Gastroenterology* 1984; 87: 1160-1164.
  20. Deverbizier G, Beauchant M, Chapron A, et al: Fibronectin, a marker for malignant ascitis. *Lancet* 1984; II: 1104.
  21. Colli A, Buccino G, Cocciolo M, et al: Diagnostic accuracy of fibronectin in the differential diagnosis of ascites. *Cancer* 1986; 58: 2489-2493.
  22. Villar M, Garcia-Bragado F, Vilardell M, et al: Fibronectin concentration in ascites does not differentiate between malignant and non malignant ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 556-557.
  23. Billar M, Garcia-Bragado-F, Rodrigo MJ, et al: fibronectin concentration in pleural effusions. *Chest* 1987; 92: 1129-1130.
  24. Delpuech P, Desch G, Fructurs F: Fibronectin is unsuitable as a tumor marker in pleural effusions. *Clin chem* 1989; 35: 166-168.
  25. Klockars M, Pettersson T, Vartio T, et al: Fibronectin in exudative pleural effusion. *J Clin Pathol* 1982; 35: 723-727.
  26. Conway EJ, Cooke R: The deaminases of adenosine and adenylic acid in blood and tissues. *Biochem J* 1939; 33: 479-492.
  27. Van der Weyden MB, Kelley WN: Human adenosine deaminase. Distribution and properties. *J Biol Chem* 1976; 251: 5448-5456.
  28. Barton R, Martiniuk F, Hirschhorn R, et al: The distribution of adenosine deaminase among lymphocyte populations in the rat. *J Immunol* 1979; 122: 216-220.
  29. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, et al: Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972; II: 1067-1069.
  30. Hirschhorn R: Clinical delineation of adenosine deaminase deficiency. *Ciba Found Symps* 1978; 68: 35-54.
  31. Schwartz MK, Bodansky O: Serum adenosine deaminase activity in cancer. *Proc Soc Expt Biol Med N Y* 1959; 101-560.
  32. Goldberg DM: Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice. *Br Med* 1954; 1: 353-355.
  33. Raczyńska J, Jonas S, Krawczynski J: Diagnostic value of adenosine deaminase in some liver disease. *Clin Chem Acta* 1966; 13: 151-154.
  34. 강신태, 김영조, 이상용, 유언호, 김종숙 : 정상인 및 장티프스 환자에서의 Adenosine deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1979; 22: 612-617.
  35. Koehler H, Benz EJ: Serum adenosine deaminase, Methodology and clinical applications. *Clin Chem* 1962; 8: 133-140.
  36. Piras MA, Gakis C, Budroni M, et al: Immunological studies in mediterranean spotted fever. *Lancet* 1982; I: 1249.
  37. Piras MA, Gakis C: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 1973; 14: 331-317.
  38. Piras MA, Gakis C, Budrono M, et al: Adenosine deaminase activity in pleural effusions. An aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2: 1751-1752.
  39. Hankiewicz J, Koterwa A: Adenosine deaminase in effusions. *Mater Med Pol* 1978; 3: 180-183.
  40. 장상호, 장 준, 손희영, 김성규, 김기호 : 흉막액 Adenosine deaminase 활성도의 진단적 가치에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1986; 31: 214-220.
  41. Ocana I, Martinez-Vazques JM, Sequra RM, et al: Adenosine Deaminase in pleural Fluids, Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-53.
  42. Pettersson T, Ojala K, Weber TH: Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984; 215: 299-304.
  43. Pettersson T, Klockars M, Weber T: Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Chest* 1984; 86: 273-274.
  44. 권오중, 박승국, 박상운, 김인산, 조준승 : 복수내

- fibronectin치와 Adenosine deaminase치의 감별 진단적 의의. 대한내과학회잡지 1989; 37: 1321-1327.
45. Miekka SI, Ingham KC, Menache D: Rapid methods for isolation of human plasma fibronectin. *Thromb Res* 1982; 27: 1-14.
46. Laurell CB: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal Biochem* 1966; 15: 45-52.
47. Giusti G: Adenosine deaminase, in: Bermeyer HU (ed): *Methods of Enzymatic Analysis*, ed 2. New York, verlagchemie, weinheim, Academic Press 1974, pp 1092-1099.
48. Senedecor GW, Cochrane WG: *Statistical methods*, ed 6. Iowa, Iowa state university press, 1967 p 1.
49. Norusis MJ: *SPSS/PC × Advanced Statistics*. Chicago, SPSS Inc, 1986, pp B1-B39.
50. 조영철, 김원호, 이상무, 박병기, 도사급 : 늑막침생검의 진단적 의의. 대한내과학회잡지 1980; 23: 361-366.
51. 김윤정, 이은기, 정재희, 서추영 : 삼출성늑막염의 임상적 늑막염의 임상적 관찰 및 늑막침생검의 진단적 의의. 대한내과학회잡지 1982; 25: 725-732.
52. 김진한, 고윤정, 김우태, 전준권, 진승범, 송창섭 : 삼출성늑막염의 임상적 관찰. 대한내과학회잡지 1984; 27: 73-80.
53. Zetter BR, Martin GR: Expression of a high molecular weight cell-surface glycoprotein(LETS) by preimplantation mouse embryos and teratocarcinoma stem-cells. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 2324-2328.
54. Wartiovaara J, Leivo I, Virtanen I, et al: Cell surface and extracellular matrix glycoprotein fibronectin. Expression in embryogenesis and in teratocarcinoma differentiation. *Ann NY Acad Sci* 1978; 312: 132-141.
55. Wartiovaara J, Stenman S, Vaheri A: Changes in Expression of fibroblast surface antigen(SFA) during eytodifferentiation and heterokaryon formation. *Differentiation* 1976; 5: 53-89.
56. Pealstein E: Plasma membrane glycoprotein which mediates adhesion fo fibroblasts to collagen. *Nature* 1976; 62: 497-500.
57. Grinnel F: Cellular adhesiveness and extracellular substrata. *Int Rev Cytol* 1978; 53: 67-144.
58. Yamada KM, Yamada SS, Pastan I: Cell surface protein partially restores morphology, adhesiveness, and contact inhibition of movement to transforme fibronectin. *Proc Nate Acas Sci* 1976; 73: 1217-1221.
59. Yamada KM, Ohanian SH, Pastan I: Cell surface protein decreases microvilli and ruffles on transformed mouse and chick cells. *Cell* 1976; 9: 241-245.
60. Ali IU, Mautner V, Lanza R, et al: Restoration of normal morphology, adhesion and cytoskeleton in transformed cells by addition of transformation-sensitive surface protein. *Cell* 1977; 11: 115-126.
61. Saba TM, Blumenstock FA, Wever P, et al: Physiologic role of cole insoluble globulin in systemic host defense: Implication of its characterization as the opsonicalpha-surface-binding glycoprotein. *Ann NY Acad Sci* 1978; 312: 43-55.
62. Blumenstock FA, Saba TM, Weber P, et al: Biochemical and immunological characterization of human opsonic alpha-SB glycoprotein. Its identity with cold-insoluble globulin. *J Biol Chem* 1978; 253: 4291.
63. Vaheri A, Mosher DF: High molecular weight, cell surface associated glycoprotein (fibronectin) lost in malignant transformation. *Biochem Biophys Acta* 1978; 516: 1-25.
64. Vartio T, Vaheri A, Essen R, et al: Fibronectin in synovial fluid and tissue in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 207-212.
65. Martin DM Jr, Gelfand EW: Biochemistry of diseases of immunodevelopment. *Ann Rev Biochem* 1981; 50: 845-877.
66. Hovi T, Smith JF, Allison AC, Williams SC: Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 1976; 23: 395-403.
67. Green H, Chan TS: Pyrimidine starvation induced by adnosine in fibroblasts and lymphoid cells. Role of adenosine deaminase. *Science* 1973; 182: 836.

68. Wolberg G, Zimmerman TP, Hiemstra K, et al: Adenosine inhibition of lymphocyte mediated cytotoxicity; Possible role of cyclic adenosine monophosphate. *Science* 1975; 187: 957.
69. 차광수, 박명국, 엄석준, 이인수, 허성호, 신순현, 박실무, 김종숙 : 늑막삼출액에서 복수에서의 adenosine deaminase 활성도에 대한 연구. *대한내과학회잡지* 1982; 25: 364-372.
70. Pettersson T, Klockars M, Hellstrom PE, et al: T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest* 1978; 73: 49-51.
71. Ellner JJ: Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med* 1978; 73: 49-51.
72. Schimokata K, Kawachi, H, Kishimoto H, et al: Local cellular immunity in tuberculous pleurisy. *Am Rev Resp Dis* 1982; 126: 822-824.
73. Potts DE, Willcox MA, Good JT, et al: The acidosis of low glucose pleural effusions. *Am Rev Resp Dis* 1978; 117-665-671.
74. Hunder GG, McDuffie FC, Hepper NGG: Pleural fluid complement in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis *Ann Intern Med* 1972; 76: 357-363.
75. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE: Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions, *Ann Intern Med* 1980, 92: 748-752.
76. Alan L, Philip CH, John C: Pleural effusion from malignancy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 532-537.
77. 이장훈, 김성규, 안철민, 장상호, 손희영, 김기호 : 흉막염환자에 있어서 흉막액 Adenosine Deaminase 활성도의 임상적 의의. *대한내과학회잡지* 1986; 31: 781-786.
78. 성낙익, 신계철, 이홍재, 이경원 : 각종 늑막저류에서 Adenosine Deaminase 활성도에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1987; 33: 240-246.