

흉수의 감별 진단으로 Cyfra 21-1의 진단적 가치

영남대학교 의과대학 내과학교실

이학준, 이관호, 신경철, 신창진, 박해정,
문영철, 이경희, 정진홍, 현명수, 이현우

= Abstract =

Diagnostic Value of Cyfra 21-1 in Differential Diagnosis of Pleural Effusion

Hak Jun Lee, M.D., Kwan Ho Lee M.D., Kyeong Cheol Shin M.D., Chang Jin Shin, M.D.,
Hye Jung Park, M.D., Yeung Chul Mun, M.D., Kyung Hee Lee, M.D.,
Jin Hong Chung M.D., Myung Soo Hyun, M.D., Hyun Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yeung Nam University College of Medicine, Taegu, Korea

Background : Pleural effusion is a common clinical problem and many clinical and laboratory evaluations, such as tumor marks, have been studied to discriminate malignant pleural fluid from benign pleural fluid. However their usefulness in the diagnosis of pleural effusion is still not established fully. We studied the diagnostic value of cyfra 21-1 in diagnosis of malignant pleural effusion.

Methods : Pleural fluid was obtained from 45 patients with malignant diseases(32 lung cancer patients, 13 metastatic malignant diseases) and 47 patients with benign diseases. The level of cyfra 21-1 in the pleural fluid and serum were determined using a CYFRA 21-1 enzyme immunoassay kit(Cis-Bio International Co.). The t-test was used for comparison between two diseases groups and receiver operating characteristic(ROC) curves were constructed by calculating the sensitivities and specificities of the cyfra 21-1 at several points to determine the diagnostic accuracy of the cyfra 21-1.

Results : In patients with primary lung cancer, the level of cyfra 21-1 in the pleural fluid was significantly higher than those of patients with benign diseases and had positive correlations between the level of cyfra 21-1 in the pleural fluid and serum levels. In the ROC curve analysis of the pleural fluid, the curve for primary lung cancer group was located closer to the left upper corner and the cut off value, sensitivity and specificity of the cyfra 21-1 of the primary lung cancer group was determined as 22.25ng/ml, 81.8% and 78.7% respectively.

Conclusions : Our data indicates that the measurement of cyfra 21-1 level in pleural effusion has useful diagnostic value to discriminate malignant pleural effusion in primary lung cancer from benign pleural effusion. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 50-56)

Key words : Pleural effusion, Lung cancer, Cyfra 21-1.

서 론

흉수는 임상에서 흔하게 접하는 중요한 임상 소견 중의 하나로 원인 감별과 평가를 위하여 흉부 X-선 검사, 흉부 전산화 단층 촬영, 흉부천자를 통한 흉수의 생화학적, 세포학적 분석 등 많은 방법들이 사용되고 있으나 높은 위음성율이 문제가 되고 있다¹⁾. 악성 흉수를 진단하기 위한 비교적 간편하고, 빠르고 정확한 진단 방법이 필요하게 되었으며 이러한 측면에서 현재까지 악성 흉수와 양성 흉수의 감별 진단을 위해 여러가지 암표식자들이 연구되고 있으나 현재까지도 그 진단적 가치나 유용성에 대한 표준화된 기준은 드물다²⁾. 1992년 단일 클론 항체를 이용한 cytokeratin 19가 암표식자로서의 진단적 가치에 대하여 다기관 연구결과를 통하여 발표된 이래³⁾, 주로 혈청에서 cyfra 21-1에 대한 많은 연구결과가 발표되어 암표식자로서의 유용성과 가치가 증명되었으나 흉수내 cyfra 21-1의 진단적 가치에 관한 연구는 거의 없는 실정이다⁴⁾.

저자들은 양성 흉수 환자와 악성 흉수 환자의 혈청과 흉수에서 cyfra 21-1을 동시에 측정, 비교함으로써 흉수의 원인 질환을 구별하는데 흉수의 cyfra 21-1의 진단적 가치와 혈청과 흉수에서 cyfra 21-1의 상관 관계를 알아보았다.

대상 및 방법

1994년 8월부터 1996년 6월 사이에 삼출성 흉막염으로 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원한 환자를 대상으로 하였으며, 대상 환자의 혈청과 흉수에서 cyfra 21-1을 측정하였고 동시에 흉수의 감별 진단을 위하여 방사선학적 검사, 혈액과 흉수의 생화학적 검사, 세포학적 검사 및 기관지 내시경을 통한 조직학적 검사 등을 시행하였다. 폐암은 조직학적으로 진단되지 않은 경우와 원발 병소가 명확하지 않은 전이암의 경우는 대상에서 제외하였고, 결핵성 흉막염은 항산균이 세균학적으로 증명되거나 흉막 조직 검사에서 특징적인 건락성 괴사 소견이 확인된 경우로 하였다. 질병군은 양성 질환군과 악성 질환군으로 분류하

였으며, 악성 질환군은 폐암군과 전이암군으로 다시 분류하였다.

대상 환자에서 얻은 혈액과 흉수는 검사 전까지 영하 50℃에서 보관하였으며, cyfra 21-1의 측정은 Cis-Bio International사의 면역 방사계수 측정 kit인 ELISA-CYFRA 21-1을 사용하였다. 이 방법은 쥐의 단일 클론 항체인 BM 19-21과 KS 19-1을 이용한 방법으로 cyfra 21-1의 단일 클론 항체로 코팅한 튜브에 100 μ L의 시료를 넣고 cyfra 21-1 단일 클론 항체를 300 μ L 첨가한 후 2-8℃에서 20시간 동안 보관한 후 Cobra 감마 계수기로 방사능을 측정하여, 측정된 방사능에 비례하는 cytokeratin 19의 농도를 ng/mL로 표시하였다.

통계 처리에는 SPSS/PC+를 사용하였고, 각 군간의 비교는 independent t-test를 이용하였으며, cyfra 21-1의 민감도와 특이도를 알아보기 위하여 receiver operating characteristic(ROC) curve를 분석 하였다.

결 과

전체 대상 환자는 92례로 남자가 58례(63%), 여자가 34례(37%)였다. 양성 질환군은 남자 29례, 여자 18례였으며, 폐암군은 남자 22례, 여자 10례, 전이암군은 남자 7례, 여자 6례였다. 양성 질환군과 폐암군, 그리고 전이암군의 평균 나이는 각각 57.2 \pm 18.3, 62.9 \pm 9.5, 46.6 \pm 17.6세였다(Table 1).

각 질병군을 병인에 따라 분류하면 양성 질환군은 결핵 26례(55.3%), 폐렴 16례(34%), 심부전 5례(10.7%)로 전체의 51.1%를 차지하였으며, 폐암군은 편평상피 세포암 14례(43.8%), 선암 9례(28.1%), 소세포암 9례(28.1%)로 전체의 34.8%였다. 전이암은 유방암 2례, 위암 5례, 그리고 난소암, 악성 임파종, 간암, 신세포암, 악성 흉선종, 골육종, 평활근육종이 각각 1명씩으로 전체의 14.1%를 차지하였다(Table 2).

각 질환군의 혈청 cyfra 21-1의 측정치는 폐암군은 10.42 \pm 3.38ng/mL로 양성 질환군의 2.30 \pm 0.78ng/mL과 전이암군의 6.57 \pm 2.62ng/mL보다 높

Table 1. General characteristics of study population

	Benign ds.(n=47)	Lung Ca.(n=32)	Meta. Ca.(n=13)	Total(n=92)
Mean age(yrs)	57.2±18.3	62.9±9.5	46.6±17.6	
Sex				
male	29	22	7	58
female	18	10	6	34

Values are mean±SD, ds : disease

Table 2. Classification of disease groups and patients number of disease

Groups	Disease	No. of patients(%)
Benign disease	tuberculosis	26(55.3)
	parapneumonic effusion	16(34)
	heart failure	5(10.7)
Lung cancer	squamous cell	14(43.8)
	adenocarcinoma	9(28.1)
	small cell carcinoma	9(28.1)
Metastatic cancer		13(14.1)

Table 3. Average level of cyfra 21-1 in serum and pleural effusion

	Benign ds.	Lung Ca	Metastatic Ca
Serum	2.30±0.78	10.42±3.38*	6.57±2.62
Effusion	10.03±2.28	39.20±10.05*	22.44±15.45

Values are mean±SD(ng/ml), * : p<0.05 vs benign disease

았고, 폐암군과 양성 질환군의 cyfra 21-1 평균치 사이에는 통계학적 의의가 있었으나, 전이암군과 양성 질환군 사이에는 차이가 없었다. 흉수 cyfra 21-1의 측정치는 폐암군은 39.20±10.05ng/mL로 양성 질환군과 전이암군의 10.03±2.28ng/mL, 22.44±15.45ng/mL 보다 높았으며 혈청과 같이 폐암군과 양성 질환군 사이에는 통계학적 의의가 있었으나, 폐암군과 전이암군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 3).

양성 질환군과 악성 질환군의 혈청 cyfra 21-1 농도와 흉수 cyfra 21-1 농도 사이의 상관 관계는 양성 질환군의 경우 통계적으로 유의한 상관 관계가 없었으나(r=-0.044, p=0.886), 악성 질환군인 경우 유의한 상관 관계가 있었다(r=0.837, p=0.001).

악성 흉수의 감별 진단에 있어서 cyfra 21-1이 암 표식자로서 민감도 및 특이도와, 혈청과 흉수에서 차이를 알아보기 위하여 혈청과 흉수로 구분하여 ROC 곡선 분석을 시행한 결과 ROC curve 좌측 상방에 위치한 수치를 cut off 치로 하면, 전체 악성 질환군의 혈청 cyfra 21-1의 cut off 치를 2.7ng/mL로 하였을 때의 민감도는 72.7%, 특이도는 72.4% 였다. 폐암군의 cut off 치를 2.39ng/mL로 하였을 때 민감도와 특이도는 각각 73.9%와 72.4%로 전체 악성 질환군과 비교하였을 때 큰 차이가 없었다(Fig. 1).

흉수 cyfra 21-1의 ROC curve는 악성 질환군의 cut off 치를 10.74ng/mL로 하였을 때 민감도는 78.7%, 특이도는 69.6% 였으며, 폐암군은 cut off

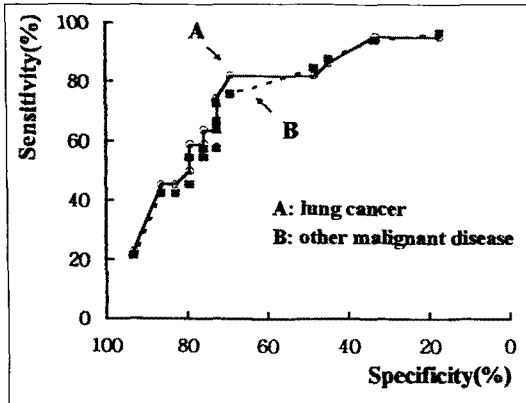


Fig. 1. Receiver operating characteristics curves of serum cyfra 21-1 in malignant pleural effusion.

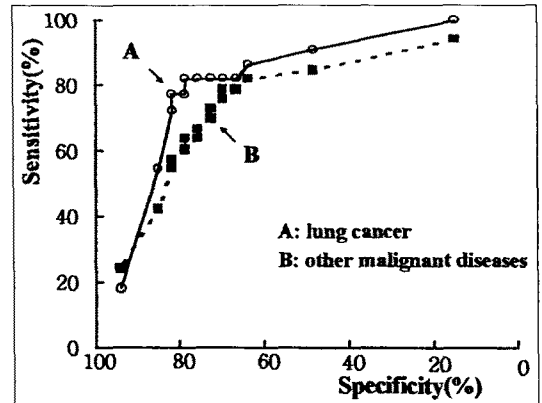


Fig. 2. Receiver operating characteristics curves of pleural effusion cyfra 21-1 in malignant pleural effusion.

치를 22.25ng/ml로 하였을 때 민감도와 특이도는 각각 81.8과 78.7%였다(Fig. 2).

고 찰

최근 흉막염의 원인으로 결핵 이완율이 감소하고, 호흡기 질환에 대한 검사 방법이 발달되면서 결핵 이외의 질환에 의한 흉막염의 발생이 늘어나고 있다. 특히 수명이 연장되고 흡연 인구가 늘어나면서 폐암 및 다른 장기의 암 발생 빈도가 증가하고, 이로 인한 악성 흉막염이 증가하여 우리나라의 경우 전체 흉막염 중 악성 흉수가 약 15% 정도를 차지한다⁵⁾. 외국의 경우 악성 흉막염이 전체의 63%로 흉막염의 원인 중 가장 높은 비율을 차지하며 폐렴 및 결핵에 의한 경우가 각각 13.4%, 6.4% 정도이다¹⁾.

흉수의 감별 진단은 현재까지 세균학적, 세포학적 그리고 조직학적 검사를 기초로 하고 있으나 적지 않은 위음성율이 문제이며 이를 개선하기 위하여 여러 가지 생화학적 검사와 암표식자검사가 시행되고 있다¹⁾. 폐암 환자의 진단과 경과 관찰에 neuron specific enolase(NSE), carcinoembionic antigen(CEA), tissue polypeptide antigen (TPA), squamous cell carcinoma antigen (SCC) 등과 같은 암표식자가 사

용되고 있다. 소세포 폐암의 경우 neuron specific enolase(NSE) 등이 효과적인 암표식자로 사용되고 있으나, 비소세포암은 효과적인 암표식자가 적은 실정이다. 최근 폐암의 암표식자로 cytokeratin, vimentin, desmin 등과 같은 세포변성 물질에서 유래된 새로운 분자 집단에 대한 관심이 높아지고 있다²⁾.

이 중 cytokeratin은 세포 골격의 주성분을 이루는 중간 분질의 단백질로 산성 분자와 염기성 분자인 2개의 polypeptide로 구성된 4개의 원형 분질이 이형적으로 구성되어 있고⁶⁾, 분자량과 전기 영동의 등전위 점에 따라 20가지로 분류된다^{3, 7, 8)}.

그 중 cytokeratin 19는 폐암 조직에 많이 분포하고⁸⁻¹⁰⁾, 종양 괴사에 의하여 혈액으로 유출된다¹¹⁾. 1992년 단일 클론 항체인 BM 19-21과 KS 19-1을 이용한 면역방사계수 방법으로 혈중 cytokeratin 19를 측정된 결과가 발표된 이후³⁾ 암표식자로서 cytokeratin 19의 유용성에 대하여 많은 연구 결과가 발표되고 있다. Cyfra 21-1의 cut off 치는 일반적으로는 1992년 발표된 다기관 연구 결과³⁾에 따라 3.3-3.2ng/mL를 기준으로 한 연구가 많았으며 특이도를 기준으로 한 경우는 대개 95-96%를 기준으로 하였었고, 이때의 민감도는 50%와 85% 사이 정도로 다양하게 보고되고 있다^{2, 3, 12, 13)}.

이와 같은 결과는 cyfra 21-1이 암표식자로서 다른 암표식자인 CEA, SCC, NSE 등 보다 의의가 있는 것이다^{2,3,13,14}). 특히 cyfra 21-1은 폐암 초기에 높게 측정되어 폐암의 조기 진단에 가치가 있고^{12,15}), 혈중 농도는 TNM Stage, 임파절 침범정도, 그리고 신장 기능과 관련이 있다고 하며^{11,14,16-18}), 환자들을 추적 조사한 연구에서 cyfra 21-1의 혈중 농도는 치료에 대한 반응, 치료 후의 재발율과 유의한 상관 관계가 있는 것으로 알려졌다^{14,17}).

그러나 혈중 cyfra 21-1에 대한 연구는 활발히 진행되고 있으나, 흉수 cyfra 21-1의 진단적 의의, 특히 악성 흉수의 감별 진단을 위한 cyfra 21-1의 진단적 가치나 유용성 여부에 관한 연구는 거의 없는 실정이다. 1995년 Satoh 등⁴⁾은 양성 흉수와 악성 흉수 감별 진단에 흉수 cyfra 21-1의 cut off 치는 20.9ng/mL로 혈중 cyfra 21-1보다 높았다 하였으며, 이때 민감도와 특이도는 82.3%와 71.4%로, CEA와 비교할 때 유용성이 더 높다고 하였다.

저자들은 양성 흉수와 악성 흉수의 감별 진단에 있어서 흉수와 혈청의 cyfra 21-1을 동시에 측정하여 서로의 상관 관계와 감별 진단시 차이점을 알아본 결과 혈청 cyfra 21-1은 폐암군에서 가장 농도가 높았으며, 양성 질환군, 전이암군과 비교할 때 양성 질환군과 폐암군 사이에는 통계학적 의의가 있었으나, 전이암군과 폐암군 사이에는 통계학적 의의가 없었다. 흉수의 cyfra 21-1이 혈청보다 농도가 더 높았으며 각 질병군과 비교하였을 때 혈청에서의 결과와 비슷하였다. 양성 질환군의 혈청과 흉수 cyfra 21-1 사이에는 통계학적 의의가 없었으나($r=-0.044$, $p=0.866$), 악성 질환군에서는 유의한 상관 관계가 있었다($r=0.837$, $p=0.001$).

폐암의 진단으로 혈청에서의 cyfra 21-1의 민감도와 특이도는 ROC 곡선으로 분석하였을 때 cut off 치가 2.39ng/mL로 하였을 때 민감도와 특이도는 70% 이상으로 다른 암표식자와 비교하였을 때^{3,13,14}) 민감도와 특이도가 높았다. 폐암에 의한 흉수에서 cyfra 21-1의 cut off치를 22.25ng/mL로 하였을

때 민감도와 특이도는 각각 81.8%, 78.7%로 높은 진단적 가치가 있음을 시사하였다.

흉수와 혈청에서 cyfra 21-1의 민감도와 특이도를 비교해 본 결과 흉수의 cut off 치가 혈청보다 약 5~10배 높았으며 이는 Satoh 등⁴⁾이 발표한 결과와 비슷하였다. 저자들의 결과에서 흉수를 감별 진단하는데 있어서 혈청과 흉수의 cyfra 21-1의 cut off 치로 민감도와 특이도를 비교한 결과 전체 악성 흉막염의 경우 민감도와 특이도의 차이가 없었으나, 폐암에 의한 악성 흉수인 경우 특이도가 6%, 민감도는 8% 정도 더 높았다.

이상의 결과로 보아 흉수에서 측정한 cyfra 21-1은 흉수의 원인 질환을 감별하는데 유용한 진단적 가치가 있을 것으로 생각한다.

요 약

연구배경 :

양성 질환과 악성 질환의 감별 진단으로 혈청에서의 cyfra 21-1에 관한 연구는 많이 되고 있으나, 흉수내 cyfra 21-1의 진단적 의의에 관한 연구는 거의 없는 실정이다. 저자들은 흉수의 원인의 감별 진단으로 흉수의 cyfra 21-1이 진단적 의의가 있는지를 알아보기 위하여 흉수내 cyfra 21-1을 측정하였으며 혈청내 cyfra 21-1과도 비교하여 흉수내 cyfra 21-1의 진단적 의의를 알아보았다.

연구방법 :

1994년 8월부터 1996년 6월까지 삼출성 흉막염으로 내원하였던 환자 92례를 대상으로 흉수와 혈청의 cyfra 21-1을 측정하였다. 흉수의 원인은 생화학적 검사, 세포학적 검사, 그리고 기관지 내시경 등으로 확진 되었으며, 흉수의 원인 질환에 따라 흉수와 혈청 cyfra 21-1을 비교하였으며 각각의 민감도와 특이도는 ROC 곡선으로 분석하였다.

결 과 :

혈청 cyfra 21-1은 폐암군에서 가장 높았으며 양성 질환군 및 전이암군과 비교할 때 양성 질환군과는 통

계학적 의의가 있었으나, 전이암군과는 통계학적 의의가 없었다. 폐암군의 흉수 cyfra 21-1은 혈청보다 높았고, 각 질병군을 비교하였을 때 혈청에서와 같은 통계학적 결과를 보였다. 혈청과 흉수의 cyfra 21-1의 상관관계는 양성 질환군의 경우 통계학적 의의가 없었으나($r=-0.044$, $p=0.866$), 악성 질환군은 유의한 상관 관계가 있었다($r=0.837$, $p=0.001$). 전체 악성 질환군인 경우 혈청 cyfra 21-1의 cut off 치를 2.7ng/mL로 하였을 때 민감도와 특이도는 각각 72.7%, 72.4%였으며, 폐암군은 cut off 치를 2.39ng/mL로 하였을 때 민감도와 특이도는 각각 73.9%, 72.4%로 두 군사이의 cut off 치, 민감도, 특이도는 차이가 없었다. 흉수 cyfra 21-1은 전체 악성 질환군의 경우 cut off 치가 10.74ng/mL 일 때 민감도 및 특이도는 각각 78.7%, 69.6% 이었으며, 폐암군은 cut off 치가 22.25 ng/mL 일 때 민감도 및 특이도는 각각 81.8%, 78.7%였다.

결 론 :

흉수의 cyfra 21-1치는 양성 질환보다 악성 질환에 의한 흉막염에서 유의하게 높았으며 특히 원발성 폐암에 의한 악성 흉막염에서 민감도와 특이도가 높아 원발성 폐암에 의한 흉수의 감별진단에 cyfra 21-1을 유용하게 이용할 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW : Diagnosis of pleural effusion-Experience with clinical studies. *Chest* 107 : 6, 1995
2. Rapellino M, Niklinski J, Pecchino F, Furman M, Baldi M, Chyczewski L, Ruffini E, Chyczewski E : Cyfra 21-1 as a tumor marker for bronchogenic carcinoma. *Eur Respi J* 8 : 407, 1995
3. Clement M, Thirion B, Rastel D : CYFRA 21-1, the new tumor mark for lung cancer. Oral communicating at the 9th meeting of the International Academy of Tumor Marker. *Oncology* : September 9, 1992
4. Satoh H, Sumi M, Yagyu H, Suyama T, Naitoh T, Saitoh T, Hasegawa S : Clinical evaluation of cyfra 21-1 in malignant pleural fluid. *Oncology* 52 : 211, 1995
5. 김희진, 이규백, 인광호, 강경호, 유세화 : 노인의 삼출성 흉막염에 대한 임상적 연구, 결핵 및 호흡기 질환 37(3) : 300, 1990
6. Pujol JH, Grenier J, Daures JP, Daver A, Pujol H, Michel FB : Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by cyfra 21-1 immunoradiometric assay as a mark of lung cancer. *Cancer Res* 53 : 61, 1993
7. Hoefler H, Denk H : Immunohistochemical demonstration of cytokeratins in gastrointestinal carcinoids and their probable precursor cell. *Virchows Arch B cell Pathology* 403 : 235, 1984
8. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R : The catalog of human cytokeratin : Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cell. *Cell* 31 : 11, 1980
9. Broers JL, Rot MK, Oostendrop T, Huysmans A, Wagenaar SS, Wiersma Van Tilburg AJ : Immunohistochemical detection of human lung cancer heterogeneity using antibodies to epithelial, neuronal and neuroendocrine antigen. *Cancer Res* 47 : 3225, 1987
10. Broers JL, Ramaekers FC, Rot MK, Oostendrop T, Buysmans A, Van Juijen GN : Cytokeratins in different type of human lung cancer as monitored by chain specific monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 48 : 3221, 1988
11. Sarwar M, Tomiyoshi K, Inoue T, Fukazawa K, Endo K : Cyfra 21-1 as a tumor marker used in measuring the serum fragment of cytokeratin subunit 19 by immunoradiometric assay. *Annals of Nuclear Medicine* 8(4) : 301, 1994

12. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R, Gries P, Kreisman H, Quoix E : Cyfra 21-1 as a biologic mark of non small cell cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest* 108 : 1, 1995
13. Steiber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Plassmann LS, Dienemann H, Meier W, Moghaham AF : Cyfra 21-1 : A new marker in lung cancer. *Cancer* 72(3) : 1, 1993
14. Takada M, Masuda N, Matsuura E, Kusunoki Y, Matui K, Nakagawa K, Yana T, Tuyuguchi I, Oohata I, Fukuoka M : Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by cyfra 21-1 enzyme immunoassay. *Brithish Journal of Cancer* 71 : 160, 1995
15. Plebani M, Basso D, Navaglia F, De Paoli M, Tommasini A, Cipriani A : Clinical evaluation of seven tumor marks in lung cancer diagnosis : Can any combination improve the results ?. *British Journal of Cancer* 72 : 170, 1995
16. 윤현대, 김기덕, 정진홍, 이형우, 이관호, 이현우, 조인호 : 폐암에서 혈중 CYFRA21-1의 진단적 가치. *결핵 및 호흡기질환* 42(2) : 149, 1995
17. Niklinski J, Furman M, Chyczewska E, Chyczewski L, Rogowski L, Laudanski J : Diagnostic and prognostic value of the new tumor marker cyfra 21-1 in patients with squamous cell lung cancer. *Eur Respir J* 8 : 291, 1995
18. Stieber P, Bodenmuller H, Banauch D, Hasholzner U, Dessauer A, Hahnel BO, Jaworek D, Moghadam AF : Cytokeratin 19 fragment : A new marker for non small cell lung cancer. *Clinical biochemistry* 26 : 301, 1993