

위암환자에서 혈중 Pepsinogen 검사의 의미

포천중문의대 분당차병원 외과, ¹병리과, ²예방의학과, ³소화기내과

안대호 · 강혜윤¹ · 김광일¹ · 김세현² · 홍성표³

목적: 위암환자의 임상적 특성과 수술 전 혈중 pepsinogen I/II 비율의 결과를 비교 분석하여 위암 발생과 혈중 pepsinogen의 변화와의 관련성 및 혈중 pepsinogen의 위암 진단의 이용 가능성 여부를 밝히는 것이 본 연구의 목적이다.

대상 및 방법: 분당차병원에서 절제술을 받은 103명의 위선암 환자를 대상으로 수술 전 혈중 pepsinogen I과 II를 측정하고, 이 결과를 종양의 임상 및 조직학적 요소와 비교 분석하였다.

결과: Pepsinogen I/II 비율의 평균치는 mucinous type, 종양 주위에 위축이 있는 경우 및 종양이 큰 경우에 감소하였으며 종양주위에 위축이 있는 환자에서도 종양이 클수록 의미 있게 감소하였다. 암세포가 고분화를 보이는 환자가 인환세포암 환자에 비하여 pep I/II이 의미 있게 감소하였으나 종양의 위치, 침윤도, 림프절 전이 여부 및 Lauren 분류에 따른 종양의 아형은 pep I/II의 변화와 의미 있는 관련을 보이지 않았다.

결론: 본 연구의 결과는 혈중 pepsinogen과 점막위축 정도와의 연관성은 증명하였지만 이 결과만으로 pepsinogen과 위암의 전암 병소의 연관성이나 일차검진의 유용성을 논하기는 부족하다고 생각된다.

중심 단어: 위선암, Pepsinogen, 위축성위염

서 론

일본이나 우리나라는 위암의 발생빈도가 높아서 검진이 효율적이지만 모든 환자를 대상으로 내시경 검사를 시행하는 것은 비용과 인력이 많이 들고 상부 위장관 조영술은 조기위암의 진단에 있어서 정확도가 떨어진다. 따라서 일차적으로 위험군을 선별하여 내시경검사를 하기 위하여 연구되고 있는 것이 혈중 pepsinogen 측정 방법이다.(1)

Pepsinogen은 단백질 분해 효소인 pepsin의 전구물질로써 pepsinogen I과 II의 isotype이 있다. pepsinogen I과 II는 위저

부와 위체부의 위저선(fundic gland)의 chief cell과 mucus neck cell에서 분비되고 pepsinogen II는 위전정부의 유문선(pylooric gland)의 oxyntic cell과 십이지장 상부의 Brunner's gland에서 분비된다.

위점막의 위축(atrophy)이 있는 경우에 위선이 감소하고 위저부에서는 위저선이 유문선으로 대체된다.(2) 점막위축 부위의 면적과 위축의 정도에 따라 다르겠지만 Samloff 등(3)은 위축이 어느 정도 이상이 되면 pepsinogen I이 감소하고 pepsinogen II가 증가하여 pepsinogen I/II의 비율(이하 pep I/II로 표기)이 감소한다고 보고하였다. Samloff의 보고 이후 많은 사람들이 그의 주장을 인용하고 있지만 Samloff의 결과를 재증명한 연구 보고는 찾아보기 어렵다.

위암이 만성 위축성 위염(chronic atrophic gastritis)을 배경으로 하여 발생하는 경우는 대부분이 위축의 정도가 심하고 광범위한 만성 위축성 위염으로부터 발생되기 때문에 pep I/II의 감소가 예상된다. 만성 위축성 위염은 장형화생(intestinal metaplasia)-이형성(dysplasia)의 발암기전을 거쳐서 장형(intestinal type) 위암의 발병에 관여한다고 알려져 있다.(4,5) 따라서 혈중 pepsinogen I과 I/II 비율을 측정함으로써 장형 위암의 전암 병소인 만성 위축성 위염이 심한 위암의 위험군을 일차적으로 선별하여 위암의 일차검진 방법에 이용해보려는 노력이 일본의 일부 기관에서 시도되고 있다.(6-8) 그러나 현재까지 일본에서의 연구결과는 대부분이 역학조사이므로 전체 대상 가운데 위암환자의 숫자가 너무 적어서 pep I/II의 비율과 위암과의 연관성을 증명하지 못하고 있으며 결과의 일관성이 부족하며 미만성(diffuse type) 위암에서도 연관성이 있다고 보고되고 있어서 설명하기가 어려운 면이 있다.(9) 한편 위암, 만성 위축성 위염 및 pepsinogen에 관한 연구는 우리나라를 비롯하여 일본 이외의 다른 나라에서는 별로 보고된 바가 없다. 즉 위암에서 만성 위축성 위염이 어느 정도 동반되며 만성 위축성 위염과 위암에서 혈중 pepsinogen의 변화가 어떠한 경우에 어떻게 변하는지 등에 대해서 납득이 가도록 분석하거나 그 기전을 명확하게 설명하고 있는 연구가 없기 때문에 현재까지의 결과로는 혈중 pepsinogen 측정 방법에 대해서 위암 집단검진의 유용성을 논하기 어려운 실정이다.

통계 분석이 가능한 충분한 수의 위암환자를 대상으로 암의 진행상태, 암의 위치, Lauren 분류, 세포의 분화도 및

책임저자: 안대호, 경기도 성남시 분당구 야탑동 351
포천중문의과대학교 분당차병원 외과학교실, 463-712
Tel: 031-780-5250, Fax: 031-780-5259
E-mail: dhahn@cha.ac.kr

접수일: 2005년 7월 4일, 게재승인일: 2005년 7월 11일
본 논문은 2005년 제6차 국제위암학회에서 발표되었음.

만성 위축성 위염 정도 등의 임상적 특성과 수술 전 혈중 pepsinogen I 및 I/II 비율의 결과를 비교 분석하여 위암발생과 혈중 pepsinogen의 변화와의 관련성을 밝히고 나아가서 혈중 pepsinogen의 위암진단의 이용 가능성 여부를 밝히는 것이 본 연구의 목적이다.

방 법

중문의대 분당차병원에서 2003년 6월부터 2005년 2월까지 절제술을 받은 103명의 위선암 환자(Table 1)를 대상으로 수술 전 혈중 pepsinogen I과 II를 radio-immunoassay 방법으로 측정하고, 이 결과를 종양의 위치 및 크기, 침윤 정도, 림프절 전이 여부, 세포 분화도, 세포의 점액 형성에 따른 분류, Lauren 분류 및 종양 주위 위점막의 위축 정도 등의 임상 및 조직학적 요소와 비교 분석하였다.

혈중 pepsinogen 측정치는 pep I의 절대치, pep I/II의 평균치 및 pep I/II가 cut off value인 3 이하의 빈도에 대해서 각각 분석해 보았다. Kitahara 등은 혈중 pepsinogen I이 70 ng/ml 이하이면서 pep I/II이 3 이하인 경우를 기준으로 하여 위암의 일차검진에 사용 가능하다고 주장하고 있지만(10) 본 연구의 결과에서는 pepsinogen I 값의 개인차가 너무 커서 최종적으로는 pep I/II만으로 분석을 하였다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Age (mean)	58
Sex	
M	61 (59.2)
F	42 (40.8)
Depth of invasion	
Tis	2 (1.9)
T1	40 (38.8)
T2	27 (26.2)
T3	26 (25.2)
T4	8 (7.8)
LN	
NX	1 (1.0)
N0	42 (40.8)
N1	23 (22.3)
N2	14 (13.6)
N3	23 (22.3)
TNM stage	
0	2 (1.9)
I	45 (43.7)
II	14 (13.6)
III	17 (16.5)
IV	25 (24.3)

Data are n (%) except age (mean age).

임상적 특성에 있어서 Lauren 분류에 따른 아형 즉 미만형/장형(diffuse/intestinal/mixed/unclassified), 세포의 점액형성정도(mucinous/non-mucinous)로 분류하였고 병변의 크기는 면적(장경×단경)의 절대값으로 비교하거나 면적이 10 cm² 미만과 이상으로 이분화하여 비교 분석하였고 종양의 위치는 근위부(mid body+upper body+cardia) 또는 원위부(antrum+angle+lower body) 및 lower 1/3 (antrum+angle), middle 1/3 (lower body+mid body) 또는 upper 1/3 (upper body+cardia)로 분류하여 비교하였다.

점막의 위축 정도를 Updated Sydney system (11)에 따른 종양 주위 위점막의 위축 정도(0: normal, 1: mild, 2: moderate, 3: marked)에 따라서 분류하여 0 또는 1+2+3 즉 위축의 유무 및 정도에 따라서 0+1 또는 2+3으로 분류하여 분석하였다.

조직학적 소견은 절제된 위의 파라핀 포매 조직 절편에서 종양의 분화도에 따라서(well, moderate, poor, signet ring cell)로 분류하였고 침윤정도는 pT0, pT1, pT2, pT3, T4로 각각 비교하거나 조기암(pT0-1) 또는 진행암(pT2-4), 림프절 전이 여부는 pN0, pN1, pN2, pN3로 각각 비교하거나 pN0 (LN negative) 또는 pN1-3 (LN positive)으로 분류하여 분석하였다.

통계적 분석은 환자군의 특성이 연속형 자료인 경우는 평균 및 표준편차 값을, 범주형 자료인 경우는 빈도수와 백분율을 제시하였다. Pep I/II의 차이를 임상 및 조직학적 요소와 비교하기 위하여 독립이표본 t-검정과 카이제곱 검정, 분산분석(사후검정은 Duncan의 다중비교 방법) 및 Wilcoxon rank sum 검정방법 등을 적절한 상황에 시행하였다. 통계적 유의수준은 0.05 이하로 하였고 모든 통계분석은 SAS version 9.1을 이용하였다.

결 과

대상이 된 환자 103명 중 남자는 61명, 여자는 42명이었으며 평균연령은 58세였다(Table 1).

전체 환자 103명 중 91%인 94명에서 위축을 동반하고 있었으며(Table 2) 장형과 미만성 위암에 있어서 통계학적으로 의미 있는 pep I/II의 차이는 없었다(Table 2). Pep I/II의 평균치와 비교한 경우에 pep I/II은 mucinous type, 종양주위에 위축이 있는 경우 및 종양이 큰 경우에 감소하였으며 종양주위에 위축이 있는 환자만을 대상으로 분석한 경우도 종양이 클수록 즉 위축의 범위가 넓을수록 pep I/II이 의미 있게 감소하였다. 암세포가 고분화를 보이는 환자가 인환 세포암 환자에 비하여 pep I/II이 의미 있게 감소하였다. 종양의 위치, 침윤도, 림프절 전이 여부 및 Lauren 분류에 따른 종양의 아형은 pep I/II의 변화와 통계학적으로 의미 있는 관련을 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Mean pep I/II and proportion of pep I/II ≤ 3 by various clinical factors

	N	Pep I/II (mean)	Pep I/II ≤ 3 (percent)
Mucinous	4	1.29	100%
Non-mucinous	99	2.99	57%
		P=0.0288	P=0.1382
tumor size			
≥ 10 cm ²	55	2.64	67%
< 10 cm ²	48	3.24	48%
		P=0.0491	P=0.0469
Cell differentiation			
Well	5	1.72 ^a	80%
Mod	25	2.93	64%
Poor	57	2.98	54%
Signet ring	10	3.47 ^b	40%
		*P=0.4059	
Peritumoral atrophy			
+	94	2.83	62%
-	9	3.89	22%
		P=0.0466	P=0.0323
2+3	67	2.80	64%
0+1	36	3.15	47%
		P=0.2760	P=0.0961
Tumor size in patients with peritumoral atrophy			
≥ 10 cm ²	48	2.44	73%
< 10 cm ²	46	3.23	50%
		P=0.0083	P=0.0223
Location			
Proximal	24	3.01	50%
Distal	79	2.89	61%
		P=0.7412	P=0.3492
Upper 1/3	14	3.47	43%
Middle 1/3	34	2.99	53%
Lower 1/3	55	2.74	65%
			P=0.2309
Depth of invasion			
EGC	41	3.12	56%
AGC	62	2.79	60%
		P=0.2851	P=0.7184
LN metastasis			
-	42	3.22	42%
+	60	2.72	60%
		P=0.1064	P=0.1796
Lauren's classification			
Diffuse	37	3.08 ^a	36%
Intestinal	56	2.77 ^a	54%
Mixed	5	2.92 ^a	5%
Unclassified	5	3.38 ^a	5%
		*P=0.2617	P < 0.0001
Total	103	2.9	58%

pep I/II = pepsinogen I and II ratio; *Duncan's multiple range test (same letter indicates non-statistically sign).

고 찰

위점막의 위축은 위선 조직의 감소 또는 소실로 정의되며 일반적으로 위점막의 위축이 있으면 점막이 얇아지고 점막의 손상이 동반되며 이것이 진행되면 미란(erosion) 또는 궤양이 동반된다. 위선정부의 위축여부는 정상점막의 단면에서는 3~4층의 위선이 있지만 위축에서는 두 층 이하로 감소되며(11) 따라서 위선의 분비기능의 감소가 2차적으로 초래된다.

장형 위암의 대부분에서 위축이 동반되며 위축이 있는 경우가 위축을 동반하지 않는 경우에 비해서 pep I/II의 감소를 보인다. 미만형 위암은 위염(gastritis)-위축성위염(atrophic gastritis)-장형화생-이형성의 sequence와는 관계가 없다고 주장되고 있지만(5) 본 연구에서는 대부분에서 atrophy가 동반되고 있으며 이러한 경우는 장형 위암과 마찬가지로 위축이 없는 경우에 비해서 pep I/II이 감소되어 있다.

Mucinous type은 전체 103예 중에서 4예, 위축이 동반되지 않는 경우가 9예, 고분화선암이 5예 인환세포암이 10예로 모두 중례 수가 작지만 pep I/II은 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. 이러한 결과는 pepsinogen과 종양과의 직접적인 연관성보다는 위축의 정도와 pepsinogen의 연관성을 재증명한 것으로 생각된다. Pep I/II이 3 이하인 비율을 비교한 분석에서도 종양의 크기와 위축의 유무만이 pep I/II의 변화와 관련이 있었다(Table 2).

최근에 일본에서는 MUC2, CD10, MUC5AC, MUC6 등의 점액(mucin)형이나 nuclear transcription factor인 Cdx2 등의 형질 발현의 차이에 따라서 위암을 위형(gastric type)과 장형(intestinal type)으로 분류하여 위암의 발암 기전 및 임상적 특성 등을 비교하는 연구가 활발하다.(12,13) 이러한 측면에서 위형과 장형의 분류 방법이 위암을 형태학적으로 분류하던 Lauren 분류(14)보다는 발암기전, 임상적 특성 및 예후를 보다 명확하게 반영한다고 주장하는 학자들도 있다. 기존의 Lauren 분류로 비교한 본 연구에서 두 type에 있어서 위점막 위축과의 연관성에 있어서 차이가 없었던 점은 추후 점액 형질 발현과의 비교 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구의 결과는 pepsinogen과 위축 정도와의 연관성을 증명한 것이며 이 결과만으로 pepsinogen과 위암의 전암 병소의 연관성이나 일차검진의 유용성을 논하기는 부족하다. 일차검진방법으로 사용가능한지 여부를 확실하게 하려면 이미 일본에서 많이 시도된 위암환자와 정상대조군에서 pepsinogen 분비의 차이를 보여주는 모집단이 보다 큰 역학 조사가 요구되며 위축의 중요한 원인인 H. pylori 감염(15,16)과 연관시킨 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

Pep I/II은 mucinous type, 종양주위에 위축이 있는 경우 및 종양이 큰 경우에 감소하였으며 종양주위에 위축이 있는 환자만을 분석한 경우도 종양이 클수록 pep I/II이 감소하였고 고분화 세포 암의 환자에서 인환세포암 환자와 비교하여 pep I/II이 의미 있게 감소하였다. 종양의 위치, 침윤도, 림프절 전이 여부 또는 Lauren 분류는 pep I/II와 통계학적으로 의미 있는 관련을 보이지 않았다. 본 연구의 결과는 혈중 pepsinogen과 점막위축 정도와의 연관성은 증명하였지만 이 결과만으로 pepsinogen과 위암의 전암 병소의 연관성이나 일차검진의 유용성을 논하기는 부족하다.

REFERENCES

1. Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:133-141.
2. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969;1:87-97.
3. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology: a study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982;83:204-209.
4. Kato I, Tominaga S, Ito Y, et al. Atrophic gastritis and stomach cancer risk: cross-sectional analyses. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1041-1046.
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
6. Miki K, Ichinose M, Kawamura N, et al. The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. *Jpn J Cancer Res* 1989;80:111-114.
7. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:1086-1090.
8. Kodoi A, Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, Kajiyama G. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 1995;30:452-460.
9. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003;4:735-739.
10. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
11. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino A. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999;44:693-697.
12. Tatematsu M, Ichinose M, Miki K, Hasegawa R, Kato T, Ito N. Gastric and intestinal phenotypic expression of human cancers as revealed by pepsinogen immunohistochemistry and mucin immunohistochemistry. *Acta Pathol Jpn* 1990;40:494-504.
13. Saito A, Shimoda T, Nakanichi Y, Ochiai A, Toda G. Histologic heterogeneity and mucin phenotypic expression in early gastric cancer. *Pathol Int* 2001;51:165-171.
14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called interstitial type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
15. Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and gastric carcinoma in a Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(suppl 1):S710.
16. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:959-962.

= Abstract =

Clinical Correlation between the Serum Pepsinogen I/II Ratio and Gastric Cancer

Dae-Ho Ahn, M.D., Hae-Yoon Kang, M.D.¹, Kang-Il Kim, M.D.¹, Se-Hyun Kim, Ph.D.² and Sung-Pyo Hong, M.D.³

Departments of Surgery, ¹Pathology, ²Preventive Medicine, ³Internal Medicine, CHA University, Seongnam, Korea

Purpose: In order to clarify the carcinogenesis mechanism from chronic atrophic gastritis toward gastric cancer, we measured the pepsinogen I and II and compared their ratio with several clinical findings.

Materials and Methods: We measured the preoperative serum pepsinogen I and II by using a radio-immunoassay and compared their ratio with several clinical findings, such as tumor size, mucinous vs non-mucinous tumor, cell differentiation, tumor location, depth of invasion, lymph-node status, Lauren's classification, and peritumoral atrophy in 103 consecutive patients with gastric adenocarcinomas who had received resections at Bundang CHA Hospital during the period from July 2003 to February 2005.

Results: There were significant differences in the serum pepsinogen I/II ratio between patients with mucinous vs non-mucinous tumors (n=4 vs 9 and mean pep I/II=1.29 vs. 2.99, P=0.0288), with tumor size more than and less than 10 cm² (n=55 vs. 48 and mean pep I/II=2.64 vs. 3.24, P=0.0491), and with or without peritumoral atrophy (n=94 vs. 9 and mean pep I/II=2.83 vs. 3.89, P=0.0466). In patients with peritumoral atrophy, the pepsinogen I/II ratio was also lower in larger tumors (n=48 vs. 46 and mean pep I/II=2.44 vs. 3.23, P=0.0083). Well-differentiated carcinomas showed significantly lower serum pep I/II ratios than signet-ring-cell types. There was no correlation between serum pep I/II ratio and tumor location, depth of invasion, lymph-node status, or Lauren's classification.

Conclusion: We proved the existence of a correlation between serum pepsinogen level and musosal atrophy, but these results are not sufficient for clinical application of serum pepsinogen level as a screening tool for gastric cancer. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:158-162)

Key Words: Gastric adenocarcinoma, Pepsinogen, Atrophic gastritis