

## 위암 검출에서 혈중 Pepsinogen검사의 의의

포항성모병원 외과, 대구가톨릭대학교 의과대학 <sup>1</sup>가정의학교실, <sup>2</sup>진단검사의학교실, <sup>3</sup>방사선종양학교실, <sup>4</sup>외과학교실  
류형균 · 박전우<sup>4</sup> · 이건호<sup>1</sup> · 전창호<sup>2</sup> · 이호준<sup>3</sup> · 채현동<sup>4</sup>

**목적:** 정상인과 위암 환자의 혈중 Pepsinogen (PG) 농도를 비교 분석하여 선별검사로써 이용가능성 및 위암의 임상 조직학적 요소와의 상관 관계를 알아보려 하였다.

**대상 및 방법:** 2008년 11월부터 2009년 5월까지 대구가톨릭대학교병원에서 내시경상 특이소견이 없는 정상인과 위선암 환자의 수술 전 혈중 PG 농도를 측정하였다. 위암 진단의 선별검사로써의 이용가능성을 알아 보기 위해 receiver operator characteristics (ROC) curves를 이용하여 가장 유용한 검사법을 선별하였고, 위암 조직과의 상관 관계를 알아보기 위해 특정 기준치에 따라 임상 조직학적 요소를 비교 분석하였다.

**결과:** 선별검사로써 혈중 PG I/III 비율이 가장 유용하였고, 기준치에 따른 민감도, 특이도는 81.8%, 82%로 나타났다. 임상 조직학적 요소 중 Lauren 분류에 따른 종양의 아형(P=0.003), TNM 병기의 T 병기(P=0.001), 및 종양주위의 만성 위축성 위염(P=0.036)을 동반한 위선암이 특정 기준치(cut off point)값에 의미 있는 관련성을 보였다.

**결론:** 본 연구는 정상 대조군의 수가 적어 선별검사로써 혈중 PG 측정의 유용성을 논하기에는 부족하나, 위암의 선별검사로써 이용 가능성 및 임상 조직학적 요소와의 의미 있는 관련성을 보여 차후 추가연구가 필요할 것으로 생각한다.

**중심 단어:** 위암, 선별검사, 혈중 펩시노젠, ROC 분석

### 서 론

위암의 발생빈도가 높은 우리나라에서 전 인구를 대상으로 하여 시행하는 선별검사로써 내시경검사는 매우 효율적이며 널리 사용되고 있으나, 비용과 인력이 많이 들뿐 아니라 환자에게 고통을 주는 침습적인 검사이다. 이에 일차적으로 고위험군을 선별하여 내시경검사를 시행하기 위해 대두되고 연구되는 것이 혈중 Pepsinogen (PG) 측정방법이다.(1)

PG는 단백질 분해 효소인 pepsin의 전구물질로 분자량이 42,000 Da를 가지는 단일 폴리펩타이드로 구성되며 PG I과

II의 isotype이 있다.(2) PG I과 II는 위저부와 위체부의 위선(fundic gland)의 주세포(chief cell)와 점액세포(mucus neck cell)에서 분비되고 PG II는 위전정부의 유문선(pyloric gland)의 산분비성 세포(oxynitic cell)와 십이지장 상부의 Brunner's gland에서 분비된다고 한다.(3)

광범위한 만성 위축성 위염에 의한 손상으로 위점막에 손상을 주게되면 위축정도가 심해질수록 유문선이 주세포를 대체하게 된다. 결과적으로 PG I은 감소하게 되고, PG II는 변화가 없거나 증가하게 된다고 하며 PG I/II의 비율은 매우 감소하게 된다. 그러므로 혈중 PG 농도는 위점막의 형태학적, 기능적 상태를 매우 잘 반영할 수 있다고 한다.(4-6)

위암 중 만성 위축성 위염(chronic atrophic gastritis)을 배경으로 하여 발생하는 경우는 위축의 정도가 심하고 광범위한 위 점막의 손상으로 발생되기 때문에 혈중 PG 농도를 이용한 선별검사는 위암의 중요한 위험 인자가 되는 만성 위축성 위염을 선별할 수 있을 것으로 생각되며, 이를 이용하여 위암의 일차적인 고위험군 선별검사로 사용될 수 있을 것이라고 생각한다. 이에 본 연구는 정상인과 위암 진단 후 수술 받은 환자의 혈중 PG 농도를 비교 분석하여 혈중 PG 검사의 위암 진단에서 선별검사로써 이용 가능성에 대해 알아보고, 혈중 PG 농도와 위암의 임상조직학적 상관 관계를 분석하여 위암 발생기전 이해 인자로서의 혈중 PG 검사의 유용성 여부를 알아보기 위한 예비연구(Pilot study)로 시행되었다.

### 대상 및 방법

#### 1) 시약

혈중 PG의 측정은 HiSense PG-I 및 II LTIA<sup>®</sup> (HBI, 서울, 한국)를 이용하였다. 이는 라텍스 응집 면역 비탁법을 사용하는 것으로, 검체 중의 PG가 라텍스입자에 흡착시킨 항체와 결합하면 흡광도 변화가 일어나는데 이를 이용하여 농도를 측정하였다.

#### 2) 대상 및 방법

2008년 11월부터 2009년 5월까지 대구가톨릭대학교병원에서 위내시경을 시행하여 이상소견이 없었던 정상 환자 50명을 대조군으로 하고, 위선암으로 위 절제술을 시행 받은 44명의 환자를 환자군으로 하였다. 혈중 PG I과 II를 라

책임저자: 채현동, 대구시 남구 대명4동 3056-6번지  
대구가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 705-718  
Tel: 053-650-4429, Fax: 053-624-7185  
E-mail: hdchae@cu.ac.kr

투고일(2009년 9월 7일), 수정일(1차: 2009년 10월 11일),  
게재확정일(2009년 10월 21일)

텍스 응집 면역 비탁법을 이용하여 측정하였다. 혈중 PG 검사 중 가장 유용한 검사법을 감별하기 위해 receiver operator characteristics (ROC) curves를 사용하여 분석하였다. 혈중 PG 농도와 위암 조직과의 관계를 알아보기 위해 특정 기준치(Cut off point: PG I<70 ng/ml, PG I/II ratio<3.0)에서,(3,7,8) 근치적 수술을 시행한 42명의 술 후 조직 검사 결과 중 종양의 위치 및 크기, 침윤 정도, 림프절 전이 여부, 세포 분화도, Lauren 분류 및 종양 주위 위 점막의 위축 정도 등의 임상 조직학적 요소와 비교 분석하였다. 본 연구는 전향적인 연구로 대구가톨릭대학교병원 IRB 승인(CR-08-083-RES-01-R) 후 연구되었으며, 모든 대조군 및 위암 환자들로부터 동의를 득한 후 연구를 진행하였다.

3) 통계 분석

통계학적 비교분석은 SPSS 프로그램(version 14.0 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 선별 검사 방법으로 유용성을 판단하기 위해 ROC curves를 사용하였고, 특정 기준치(cut off point)에 따른 위암의 임상 조직학적 요소와의 분석을 위해서는 t-test, chi-square test, z-test를 사용하였다. 모든 경우에 P값이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 대조군 및 위선암군의 비교

대조군과 환자군의 비교에서 연령, 혈중 PG I 농도, 및 PG I/II 비율은 통계학적으로 유의하게 차이가 있었으나, 성별 및 혈중 PG II 농도는 차이가 없었다(Table 1).

2) 혈중 Pepsinogen 검사

ROC curves에 포함되는 면적에 따라 혈중 PG I 농도(0.689), PG II 농도(0.539)와 PG I/II 비율(0.832) 중 위암의 진단에 가장 유용한 검사법은 혈중 PG I/II 비율로 나타났다(Fig. 1). 특정 기준치에서 혈중 PG를 이용한 검사법의 민감

Table 1. Demographic characteristics and concentrations of serum pepsinogens (PG) between control(normal) group and gastric cancer group

	Control group (n=50)	Gastric cancer group (n=44)	P-value
Age (year), mean±SD*	46.62±9.77	61.66±10.71	<0.001
Sex (male : female), n	25 : 25	30 : 14	0.076
PG I (ng/ml), mean±SD*	62.99±30.89	41.00±24.68	<0.001
PG II (ng/ml), mean±SD*	18.02±9.68	17.26±10.14	0.710
PG I/II ratio, mean±SD*	4.02±1.20	2.47±0.68	<0.001

\*SD = standard deviation.

도, 특이도는 81.8%, 82%로 나타났다(Fig. 2).

3) 특정 기준치(cut off point)에 따른 임상조직학적 특성 간의 연관성 비교

기준치에 따른 위암의 임상 조직학적 요소 중에서 Lauren

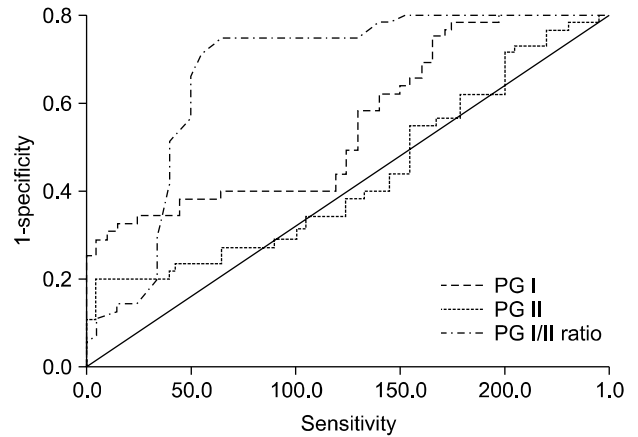


Fig. 1. Receiver operator characteristics (ROC) curves generated with serum pepsinogen (PG) I concentrations, PG II concentrations, and PG I/II ratios (areas under the curve were 0.832 (PG I/II ratio), 0.689 (PG I), 0.539 (PG II)).

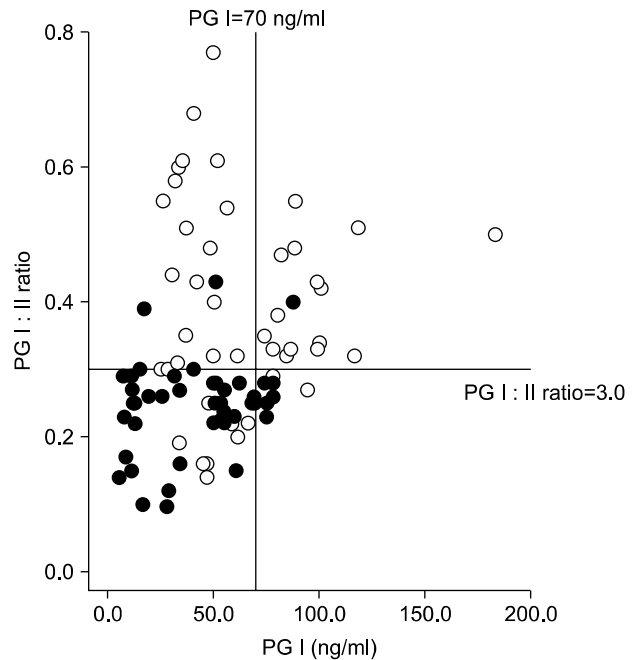


Fig. 2. Distribution of serum pepsinogen (PG) I concentrations and I : II ratios in all subjects. Black circles denote cases of gastric adenocarcinoma. Of 44 gastric adenocarcinoma cases, 36 would have been detected by the serum PG method, using a PG I concentration of less than 70 ng/ml and a I : II ratio of less than 3.0 as the cut off point.

**Table 2.** Correlation between cut off point and clinicopathologic factors

	Cut off point* (+) (n=36)	Cut off point (-) (n=8)	P-value
Age (year), mean±SD <sup>†</sup>	61.1±11.07	64.1±9.14	0.478
Sex			0.703
Male	25	5	
Female	11	3	
Location		0	0.404
Upper	6		
Middle	13	5	
Distal	15	3	
Whole	2	0	
Size (cm), mean±SD	3.99±2.92	3.00±1.85	0.366
Differentiation			0.281
Well	5	0	
Moderate	13	2	
Poorly	12	6	
Signet ring cell	4	0	
T stage			0.001
EGC <sup>‡</sup> (T1)	18	3	
AGC <sup>§</sup> (T2~T4)	16	5	
N stage			0.641
N0	15	4	
N1	13	4	
N2	3	0	
N3	3	0	
Lauren			0.003
Intestinal	20	0	
Diffuse	14	7	
Mixed	0	1	
Ming			0.095
Infiltrative	21	7	
Expanding	12	0	
Mixed	1	1	
Chronic atrophic gastritis			0.036
0	2	3	
1	17	5	
2	15	0	

\*Cut off point = PG I < 70 ng/ml and PG I/II ratio < 3.0; <sup>†</sup>SD = standard deviation; <sup>‡</sup>EGC = early gastric cancer; <sup>§</sup>AGC = advanced gastric cancer.

분류에 따른 종양의 아형(P=0.003), TNM 병기의 T 병기(P=0.001) 및 종양주위의 만성 위축성위염(P=0.036)을 동반한 위선암이 기준치(cut off point)에 의미 있는 관련성을 보였다. 그러나, 나이, 성별, 병소의 위치, 크기 및 분화도, TNM 병기의 N 병기, Ming 분류와 기준치간에는 유의한 관련성이 나타나지 않았다(Table 2).

**고 찰**

위암의 발생률이 높은 우리나라에서는 선별검사를 통한 조기발견은 위암의 예후 향상에 매우 중요한 요소로 생각되어, 상부위장관 조영술 또는 위내시경을 이용해 만 40세 이상의 성인을 대상으로 2년마다 선별검사로 사용되고 있다. 그러나 모든 환자를 대상으로 위내시경검사를 시행하는 것은 비용과 인력이 필요해 비효율적이다. 또한, 상부위장관 조영술은 정확도가 떨어지고 방사선에 노출 되어지는 위험이 따르기 때문에 일본 등의 위암 발생률이 높은 지역에서는 내시경검사를 하기 전 일차적으로 위험군을 선별하는 방법으로 혈중 PG, *Helicobacter pylori* antibody testing, Ghrelin, Gastrin, CagA antibody, Anti-parietal cells anti-body 등을 측정하여 이용하는 방법들이 연구되고 있다.(9) 특히, 혈중 PG의 측정은 일본에서 위내시경을 대체 가능하다고 주장될 정도의 비침습적인 선별검사로 대두되고 있다.(3,10) 그러나, 위암의 선별검사로 시행되기 위해서는 *H.pylori* 감염 및 위축성 위염과 밀접한 관계가 있는 장형 위암뿐 아니라 미만형 위암을 포함하여야 하는데, 이러한 이유에서 혈중 PG측정이 위암의 선별 검사법으로는 제한이 있다고 한다.(11)

특정 검사의 유용성을 판단하기 위해 통계학적 분석방법으로 흔히 ROC curves를 사용하는데, 이는 종축에 민감도를, 횡축에 위양성률을 나타내는 그래프로서, 포함되어지는 면적을 이용하여 검사방법의 유용성을 판단하게 되는데,(3) 본 연구에서는 ROC curves를 사용하여 혈중 PG 검사법 중 위암의 진단에 가장 유용한 검사법을 알아보기 위해 혈중 PG I, PG II와 PG I/II 비율을 비교한 결과 혈중 PG I/II 비율이 가장 유용한 검사법으로 나타났다(Fig. 1).

혈중 PG를 위암의 선별검사로 사용하기 위해 ROC curves를 이용한 특정 기준치를 찾기 위한 연구들이 진행되었는데, Stemmermann 등(7)은 혈중 PG I/II 비율이 2 미만인 것을 기준으로 이용하여 위암 발생의 고위험군과 저위험군으로 구분하였고, Kodoi 등(12)은 혈중 PG I이 50 ng/ml 미만이면서 혈중 PG I/II 비율이 3.0 미만인 것을 기준으로 주장하였다. 본 연구에서는 강 등(8)과 Miki(10)이 주장하여 흔히 사용되는 기준치인 혈중 PG I이 70 ng/ml 미만이면서 혈중 PG I/II 비율이 3.0 미만인 것을 특정 기준치로 사용하였고, 위암의 선별검사에서 혈중 PG검사의 민감도 및 특이도는 81.8% 및 82%로 Kitahara 등(3)이 주장한 민감도 84.6% 및 73.5%와 유사한 결과를 얻어 혈중 PG측정의 위암의 선별검사로 이용 가능성을 제시하였다. 그러나, 본 연구에서 정상 대조군의 수가 적어 위암 검출의 일차검진으로서 유용성을 논하기에는 부족하다고 생각한다. 또한, 혈중 PG농도는 연령, 성별 및 *H.pylori* 감염 등에 영향을 받게 된다고 하고,(13) 일반적으로 선별검사는 위암의 발생연령보다 앞

서 시행된다. 본 연구에서도 정상 대조군의 연령이 위암 환자군에 비해 의미 있게 낮아, 연령과 혈중 PG I/II 비율의 반비례 관계에 의한 특이도 향상(82%)의 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 위암 검출에 있어 혈중 PG측정이 일차검진으로 이용되기 위해서는 정상 대조군의 수가 크고, 연령, 성별 및 *H.pylori* 감염과 연관시킨 대규모의 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

위암의 조직과 혈중 PG검사와의 관계에 있어 Lauren분류에 따른 종양의 아형인 장형 위선암은 만성위염, 위축성위염, 장형화생, 이형성 등의 다단계과정을 거쳐 암으로 발전하는데,(11) 만성 위축성 위염의 표지자인 혈중 PG은 장형 위선암과 밀접한 관계가 있다고 한다.(14) 본 연구에서도 장형 위선암이 미만형 위선암에 비해 특정 기준치의 혈중 PG농도와 의미 있는 관련을 보였으며, 또한 종양주위의 만성 위축성위염을 동반한 위선암의 경우도 의미 있는 관련을 보였다.

Oishi 등(14)은 위의 위축성 변화는 원위부에서 근위부로 진행되므로 혈중 PG농도와 위암형성의 관련성은 원위부암에서 더 높다고 주장하였으며, 이는 이전의 사례-대조 연구(case-control study)들과 일치한다고 하였다.(15,16) 그러나, 본 연구에서는 중하부 위암 환자 36명 중 28명(78%)에서 기준치와 관련을 보였으나, 통계학적으로 유의한 관련성을 볼 수는 없었다.

**결 론**

본 연구에서 정상 대조군의 수가 작고, 위암 환자군과의 연령 분포가 달라, 선별검사로써 혈중 PG측정의 유용성을 논하기에는 부족하나, 비교적 높은 민감도와 특이도를 보여 위암의 선별검사로 이용 가능성을 제시하였다. 또한 특정 기준치에서 임상 조직학적 요소와 의미 있는 관련을 보여 차후 일차검진으로 이용가능성과 위선암의 임상 조직학적 요소와의 관계에 대한 추가연구가 필요할 것으로 생각한다.

**REFERENCES**

1. Miki K, Ichinose M, Shimizu A, Huang SC, Oka H, Furihata C, Matsushima T, Takahashi K. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:133-141.
2. Gritti I, Banfi G, Roi GS. Pepsinogens: physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. *Pharmacol Res* 2000; 41:265-281.
3. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino

- MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999;44:693-697.
4. Samloff IM, Varis K, Ihamaiki 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.
5. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969;1:87-97.
6. Sitas F, Smallwood R, Jewell D, Millard PR, Newell DG, Meuwissen SG, Moses S, Zwiers A, Forman D. Serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies and pepsinogens A and C as serological markers of chronic atrophic gastritis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:119-123.
7. Stemmermann GN, Samloff IM, Nomura AM, Heilbrun LK. Serum pepsinogens I and II and stomach cancer. *Clin Chim Acta* 1987;163:191-198.
8. Kang JM, Kim N, Yoo JY, Park YS, Lee DH, Kim HY, Lee HS, Choe G, Kim JS, Jung HC, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea. *Helicobacter* 2008;13:146-156.
9. di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis* 2008;40:523-530.
10. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245-253.
11. 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.
12. Kodoi A, Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, Kajiyama G. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 1995;30:452-460.
13. Kim HY, Kim N, Kang JM, Park YS, Lee DH, Kim YR, Kim JS, Jung HC, Song IS. Clinical meaning of pepsinogen test and *Helicobacter pylori* serology in the health check-up population in Korea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:606-612.
14. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, Ninomiya T, Doi Y, Shikata K, Yonemoto K, Shirota T, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006;163:629-637.
15. Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:461-466.
16. Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. Gastric cancer among the Japanese in Hawaii. *Jpn J Cancer Res* 1995;86: 916-923.

**= Abstract =**

**The Role of Serum Pepsinogen in Detection of Gastric Cancer**

**Hyong-Kyun Ryu, M.D., Jeon-Woo Park, M.D.<sup>4</sup>, Keon-Ho Lee, M.D.<sup>1</sup>, Chang-Ho Jeon, M.D.<sup>2</sup>, Ho-Joon Lee, M.D.<sup>3</sup> and Hyun-Dong Chae, M.D.<sup>4</sup>**

Department of Surgery, Pohang St. Mary's Hospital, Pohang, Departments of <sup>1</sup>Family Medicine, <sup>2</sup>Laboratory Medicine, <sup>3</sup>Radiation Oncology and <sup>4</sup>Surgery, School of Medicine, Daegu Catholic University, Daegu, Korea

**Purpose:** This study was done to determine the usefulness of serum pepsinogen (PG) levels as a screening method for gastric cancer, and to assess the relationships between serum PG and clinicopathologic factors of gastric adenocarcinoma.

**Materials and Methods:** Serum PG concentrations were measured in 94 subjects who were classified into (a) a control group (50 subjects) without abnormal endoscopic finding on a health checkup, or (b) a gastric cancer group (44 subjects) who had surgery at Daegu Catholic University Hospital between Nov. 2008 and May 2009. Receiver operator characteristic curves were utilized to select the most suitable test. Using different cutoff points, sensitivity and specificity were calculated. We compared preoperative serum PG levels with several clinicopathologic findings for patients with gastric adenocarcinoma.

**Results:** The Serum PG I : II ratio was the most useful as a screening test. The sensitivity and specificity of PG screening for gastric cancer were, respectively, 81.8% and 82%. The cut off point correlated with the type of intestinal cancer (Lauren classification; P=0.003), tumor stage (P=0.001), and gastric adenocarcinoma with peritumoral chronic atrophic gastritis (P=0.036).

**Conclusion:** Serum PG levels were found to be a potentially useful screening test and to correlate with clinicopathologic factors in gastric cancer patients. But, in order to use serum PG found in a health checkup for gastric cancer as a clinical application a large scale study is recommended. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2009;9:167-171**)

---

**Key Words:** Gastric adenocarcinoma, Screening, Pepsinogen, Receiver operator characteristics (ROC) curves