

위암 진단에 있어서 혈청 pepsinogens에 관한 연구

윤기영, 이상호, 최경현

고신대학교 의학부 일반외과학교실

Serum Pepsinogens as a Predict of Stomach Cancer

Ki Young Yoon, Sang Ho Lee, Kyung Hyun Choi

Department of General Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background Human pepsinogens I and II, a precursor of pepsin, is secreted by the mucous neck and chief cells of fundic gland and antrum, previous reports suggest that a low serum level of pepsinogen I, II correlated well with the extent of premalignant lesions in the stomach, such as intestinal metaplasia and atrophic gastritis, and may act as a predictor of increased risk of gastric carcinoma. In previous studies, factors influencing the serum level of pepsinogen I have been thought to be only tumor histology. **Methods** The aim of the present study was to measure the serum levels of pepsinogen I and II and I/II ratio 74 patient with gastric cancer and another 30 healthy controls. The histological of gastric cancer was classified into diffuse and intestinal type in accordance with Lauren's classification and early gastric cancer, advanced gastric cancer. **Result** The pepsinogen I and II levels among patients were higher and pepsinogen I/II ratio among patients was lower than among control subjects. The pepsinogen I, II, and I/II ratio was not correlate the Lauren's classification. **Conclusions** These results suggest that a high pepsinogen I level combined with a low pepsinogen I/II ratio may be a useful screening test for gastric carcinoma. This impression should be confirmed by more extensive fields trial to determine.

Key words: gastric carcinoma, serum pepsinogens

서론

우리 나라에서 위암은 악성종양 중 가장 많은 빈도를 차지하고 있고, 위암의 치료에 있어서 조기발견은 치료 성적에 가장 큰 영향을 미친다고 생각되며, 위암의 조기 발견에는 위암의 고 위험 자군의 설정이 중요한데 근래에 pepsinogen I 및 II의 측정이 쉬워지면서 혈청 pepsinogens을 측정하여 그 값의 연관성을 구하면 위암의 조기 진단에 유용하다는 보고가 있어 왔다.¹⁾ 위암 진단의 screening test로는 내시경 검사가 가장 좋으나 침습적 검사 방법으로 환자가 고통을 호소하며 이에 내시경 보다 는 덜 침습적 이고 간단하며 위장 점막의 형태학적 및 기능적

인 상태를 반영하는 위점막의 혈청학적인 조직 검사라고 알려진 혈청 pepsinogen I 과 II 를 측정하고, pepsinogen I/II 비를 구하여 고 위험 군이라고 생각되는 환자의 조기 내시경 검사를 자주 시행하여 위암의 조기 진단에서의 유용성 을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 9월부터 1997년 12월까지 고신대학교 복음병원 일반외과에 내원 및 입원하였던 환자들 중에 수술 시행 후 조직학적 분류와 병기의 분류가 확실한 환자를 대상으로 조기위암 환자 20명(남자 11명, 여자 9명), 진행성 위암 44명(남자 26명, 여자 18명), 내시경 또는 상부위장관조영술 하여 위 십이지장 질환이 없다고 판명된 30명(남자 17명, 여자 13명)의 환자를 대조 군으로 하였으며 위암의 진행 정도와 조직학적 형태는 의

무 기록지를 기초로 하여 조사하였으며 모든 환자는 혈청 pepsinogen I 과 II 를 RIA 법으로 측정하고 pepsinogen I/II 비를 구하여 상기 환자군 을 서로 비교하였으며 위암 환자에 있어서는 조직형을 Lauren 분류법에 의해 장형과 미만형으로 나누어 서로 비교하였다. 대상 환자는 수술이나 항암화학 요법을 시행하기 전 6시간 이상의 공복을 실시하고 정맥 혈액을 채취하여 혈청 분리 후 -70° 에 보관하였다. pepsinogen I 및 pepsinogen II 농도는 RIABDED Kite(Abbott, USA)를 사용하여 면역방사계수 측정 법으로 단일 측정하였다. 통계 처리는 SAS package를 사용하였다.

결과

1. 조기 위암 환자 20명(남자 11명, 여자 9명), 진행성 위암 44명(남자 26명, 여자 18명), 내시경 또는 상부위장관조영술 하여 위 십이지장 질환이 없다고 판명된 대조 군 30명(남자 17명, 여자 13명)의 환자를 대상으로 하였으며 이들의 평균 연령은 조기 위암, 진행성 위암, 비교 군에서 51.10세, 53.83세, 49.47세였으며, 조기 위암 환자에 있어서 이들의 pepsinogen I, II, 그리고 pepsinogen I/II, 비의 평균값은 각각 58.4 ± 39.2 ng/ml, 21.4 ± 18.8 ng/ml, 2.7 ± 2.3 이었으며 진행성 위암환자는 50.9 ± 40.9 ng/ml, 21.7 ± 20.3 ng/ml, 2.3 ± 4.0 이었고 대조 군에서는 60.6 ± 43.2 ng/ml, 20.1 ± 15.8 ng/ml, 3.0 ± 1.3 이었으며 각 군간의 비교 분석에서 p-value 가 각각 0.006, 0.038, 0.006로써 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.(Table 1)

Table 1. Age, Sex and Pepsinogen distribution of controls and gastric cancer

	Control	EGC	AGC	p value
Number	30	20	44	
Male Female	17 13	11 9	26 18	
Age(year)	49.47	51.10	53.82	
Pepsinogen I (mean)	60.6 ± 43.2	58.4 ± 39.2	50.9 ± 40.9	0.006
Pepsinogen II (mean)	20.1 ± 15.8	21.3 ± 10.8	21.2 ± 20.4	0.035
Pepsinogen I/II ratio	3.0 ± 1.3	2.2 ± 2.3	2.3 ± 4.0	0.006

2. 비교 군과 조기 위암, 진행성 위암간의 pepsinogen I, II 그리고 I/II 비의 평균 수치, Std. Deviation, 최소치 와 최대치는 도표로 표시하였다.(Table 2)

Table 2. Differences in Serum pepsinogen I, II and I/II ratio between Cancer and Control

Variable		N	Mean	SD	Min	Max
pepsinogen I	Control	30	74.50	42.48	9.60	160.00
	EGC	20	62.64	39.88	6.90	159.40
	AGC	44	42.45	20.03	14.10	88.20
pepsinogen II	Control	30	20.12	11.02	5.80	50.10
	EGC	20	23.34	18.50	4.30	94.20
	AGC	44	22.24	10.34	5.90	47.90
pepsinogen I/II	Control	30	3.70	1.44	1.66	7.68
	EGC	20	2.68	1.63	0.68	6.95
	AGC	44	1.90	1.72	1.51	8.31

3. 위암의 Lauren 분류법에 따른 장형에서의 조기 위암 환자는 10명이었고 이들의 pepsinogen I, II, 비의 평균값은 65.9 ± 51.0 ng/ml, 22.7 ± 14.0 ng/ml, 2.9 ± 1.3 이었으며 진행성 위암 환자는 18명이었고 이들의 pepsinogen I, II, 비의 평균값은 41.7 ± 36.4 ng/ml, 23.2 ± 12.5 ng/ml, 1.7 ± 2.0 이었다. 위암의 Lauren 분류법에 따른 미만형에서의 조기 위암 9명이었고 이들의 pepsinogen I, II, 비의 평균값은 61.7 ± 36.5 ng/ml, 24.4 ± 17.0 ng/ml, 2.5 ± 1.0 이었으며 진행성 위암 환자는 24명이었고 이들의 pepsinogen I, II, 비의 평균값은 63.3 ± 41.1 ng/ml, 24.5 ± 20.7 ng/ml, 2.5 ± 1.3 이었다. 그리고 각 군간의 비교 분석에서 p-value 가 0.178, 0.487, 0.768로써 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

Table 3. Differences in pepsinogen I, II and I/II ratio Lauren's type

	intestinal type			diffuse type		
	EGC	AGC	p value	EGC	AGC	p value
Number	10	18		9	24	
Pepsinogen I	65.9	41.7	NS	61.7	63.3	NS
Pepsinogen II	22.7	23.2	NS	24.4	24.5	NS
PG I/II ratio	2.9	1.7	NS	2.5	2.5	NS

4. 결론적으로 pepsinogen I, II 및 pepsinogen I/II 비의 측정이 위암 진단의 screening test로 덜 침습적이고 간단하며 위 십이지장 점막의 형태학적 및 기능적인 상태를 반영하는 위 점막의 혈청 학적인 조직 검사라는 혈청 pepsinogen I 과 II 를 측정하고 pepsinogen I/II 비를 구하여 이미 여러 논문에서 언급된 pepsinogen I 의 값이 70 이하이고 pepsinogen I/II 비의 값이 3 이하인 경우를⁶⁾ 고

위험군 이라고 정하고 이 환자들의 경우는 내시경 검사를 자주 시행하면 위암의 조기 진단에서의 유용성이 있을 것으로 생각되며, Lauren 분류법에 따른 조직형과는 pepsinogen I, II 및 pepsinogen I/II 비의 값이 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그리고 혈액을 채취할 때 위장을 완전히 비우지 못하는 경우 6시간 이상을 금식하여도 자료의 정확성을 기대하기 어려웠으며 나이에 따른 PGI의 수치의 변화가 심하여 나이에 따른 다른 기준값을 정하는 것이 필요하다고 사료되었다.

고찰

1960년대 Samloff 등²⁾에 의하여 인간의 위점막 세포에서 전기영동법을 사용하여 발견된 pepsinogens는 위장 내의 소화 기능을 담당하는 단백분해 효소인 pepsin의 전구체로서 위와 십이지장 점막층에 있는 위선에서 생성되며, 일단 장관 안으로 분비되어 위산에 의해 활성화된다. 또한 pepsinogens는 면역학적 특성이 서로 다른 pepsinogen I과 pepsinogen II로 분리된다.^{3,4)} 이중 pepsinogen I을 분비하는 세포는 위기저부의 점막 세포, 경부 세포, 주세포에서만 분비되고 혈액과 소변에서 검출되는 반면, pepsinogen II는 이외에도 위분문부에 있는 분문선, 유문선, 십이지장의 Brunner's gland 등에도 함유되어 있고 혈액에서만 검출된다.⁵⁾ 혈청 내의 pepsinogen I치는 기저선의 소화 세포 군의 양을 나타내고, 최대 산분비량으로 평가되는 위기저부 점막의 분비 능력을 반영한다고 추정되고 있으며 분비에 영향을 미치는 요소는 성별, 흡연 유무, 혈액형, 약의 복용 유무, 신장 기능 상태 등^{6,7,8,9,10)}이며 pepsinogen I의 혈류 내로 유입되는 기전은 아직 정확하게 규명되지는 않았다. pepsinogen I(분자량 34000)이 pepsinogen II(분자량 31500)보다 분자량이 크지만 proteolytic activity는 pepsinogen I보다 pepsinogen II가 약 1.5배나 크다고 한다.¹¹⁾ 전위절제술을 시행한 환자에서도 혈청과 소변에서 pepsinogen I, 혈청에서 pepsinogen II가 검출되는데 이는 남은 십이지장의 일부와 소장에서 분비하는 것으로 알려져 있다.^{6,12)} 정상인에서는 pepsinogen I이 pepsinogen II보다 더 많은 양이 검출되며 이는 위에 대부분의 주세포가 pepsinogen I의 분비를 많이 하며 pepsinogen I이 pepsinogen II보다 대사가 빠

르기 때문이며 재생불량성 빈혈인 경우 pepsinogen I이 급격하게 감소하게 되는데 이는 위점막의 주세포가 위축되어 사라지기 때문이다.^{13,14,15)} 한편 위축성 위염과 위암에서는 혈청 pepsinogen I의 농도가 감소하고 pepsinogen II의 농도는 변화가 없거나 증가되어 혈청 pepsinogen I/II 비율이 감소한다고 알려져 있다. 그 이유는 위암과 동반되어 위축성 위염과 장화생이 발생하며 산 분비선이 소실되어 혈청 pepsinogen I 농도가 감소하고 유문부선이 위 상부로 연장되어 pepsinogen II 농도가 약간 상승되기 때문이라고 한다.^{1,16,17)} 위 십이지장 점막의 형태학적 및 기능적인 상태를 반영하는 위점막의 혈청 학적인 조직 검사라고 알려진 혈청 pepsinogen I, pepsinogen II와 pepsinogen I/II 비를 비교 해보면 정상인에서는 66.3 ± 3.2 ng/nl, 11.1 ± 0.5 ng/nl, 6.2 ± 0.2 수준이며 Superficial gastritis에서는 86.5 ± 4.6 ng/nl, 21.2 ± 1.2 ng/nl, 4.3 ± 0.2 이었고 Mild and moderate atrophic gastritis에서는 55.5 ± 8.6 ng/nl, 18.2 ± 1.6 ng/nl, 2.9 ± 0.4 이었고 Severe atrophic gastritis에서는 9.6 ± 2.2 ng/nl, 12.5 ± 5 ng/nl, 0.7 ± 0.2 라는 수치를 보였다 라고 Michael 등이¹⁸⁾ 170명의 환자를 대상으로 보고하였고, 그리고 Stemmermann 등은 혈청 pepsinogen I, II, 비 pepsinogen I 농도보다 혈청 pepsinogen I, II, 비가 위암을 예측하는 지표로 유용하다고 주장한바 있다.¹⁾ 그리고 Lin 등은¹²⁾ 혈청 pepsinogen I이 초기 위암에서는 67.8 ± 25.9 ng/nl, 진행성 위암에서는 44.4 ± 25.1 ng/nl로 위암을 예측하는 지표로 유용하고 Lauren's의 조직분류에⁷⁾ 따라서는 유용성이 없었고 위암의 위치에 따른 pepsinogen I의 변화도 통계학적 유연성이 없었다고 주장한 바 있다.^{3,16)} 또한 소변 내의 pepsinogen I이 위전절제술 후 위암 재발의 암 표지자로 유용하다는 보고도 있었다. 정상인의 소변에서 검출되는 pepsinogen I의 범위는 74.8 ± 12.5 ng/ml 라고 하였으며, 위 전절제술 후 소변 내의 pepsinogen I 범위는 17.5 ± 7.4 ng/ml 라고 하였으며 위 전절제술 후에는 정상에 비하여 상당히 감소한 소견을 보이며 위암이 재발한 경우 위암 세포에서도 pepsinogen I을 분비함으로 재발한 경우 pepsinogen I 상승으로 쉽게 발견할 수 있게 된다고 하였다.¹⁹⁾ 이에 반하여 H.pylori가 감염되면 혈청 pepsinogen I과 pepsinogen II 농도가 증가하게 되는데 혈청 pepsinogen I보다 pepsinogen

II 농도가 더 증가하게 된다고 하며 외국의 예보다 한국인의 정상인 pepsinogen I 와 pepsinogen II의 농도가 높은 것은 H.pylori 감염율이 높은 것도 한 이유가 되리라고 생각된다.

결론

이상의 성적으로써 위암의 고위험 인자군 의 설정에 혈청 pepsinogen I/II비(3.0이하)가 유용한 지표로 생각되었고, 위궤양의 양성, 악성 감별 진단에서 혈청 pepsinogen I, II 가 도움이 되며, 혈청 pepsinogen I, pepsinogen II의 이상소견시 위내시경 등의 검사를 자주 시행하여 확인을 요하리라고 생각된다.

참고문헌

1. Stemmermann I M, Samloff, et al: Serum pepsinogen I and II and stomach cancer. Clinica Acta: 163:191-198, 1987
2. Samloff IM: Slow moving protease and the serum pepsinogens. Gastroenterology 57:659-669, 1969
3. Chang FY, KH Li, et al: Location and type of gastric carcinoma in relation to pepsinogen I level in blood. Scand. J Gastro. 27:884-88, 1992
4. Samloff IM, Liebman WM: Radioimmunoassay of group I pepsinogen in serum. Gastroenterology 66:464, 1974
5. Samallof IM: Cellular localization of group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. Gastroenterology 65:36, 1973
6. Hoedemaker PJ: Heterotopic gastric mucosa in the duodenum. Digetion 3:165-73, 1970
7. Lauren P.: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma Acta. Path. Micro. Scand: 64:31-49, 1965
8. Parente F, Lazzaroni M, Sangalette O: Cigarette smoking, gastric acid secretion and serium pepsinogen I concentration in duodenal ulcer patients Gut 26:137, 1985
9. Uemura N: Serum concentration of group I pepsinogen and it's clinical significance. Med J Hiroshima Univ 35:587, 1987
10. Wormsley KG, Grossman MI: Maximal histologic test in control subject and patients with peptic ulcer. Gut 6:427, 1965
11. Samloff IM, Townes PL: Electrophoretic heterogeneity and relationship of pepsinogens in urine, serum and gastric mucosa. Gastroenterology 58:462-9, 1970
12. Lin J T, Wang J T, Wu M S.: Serum level of pepsinogen I and gastrin in gastric carcinoma: The influence of Helicobacter pylori infection and tumor characteristics. Hepato-Gastroenterol, 40:600-603, 1993
13. Becker T, Rapp W. Characterization of human pepsin I obtained from purified gastric pepsinogen I. Klin. 57:711-24, 1979
14. Roberts NB, Taylor WH. The preparation and purification of individual human pepsins by using diethylaminoethyl-cellulose. Biochem J 169:607-15, 1978
15. Tang J, Wolf S, Caputto R, et al. Isolation and crystallization of gastricsin from human gastric juice. J Biol Chem: 243:1174-8, 1959
16. Miki K, M Ichinose, N kawamura, 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. 80:111-114, 1989
17. Nomura A M, Stemmermann I M, Samloff: Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. Ann. Inter. Med 93:537-540, 1980
18. Michal I, Samloff, Kalle Varis.: Relationship among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. Gastroenterology, 83:204-9, 1982
19. Toshiharu Y, Toshio T, et al. Urinary pepsinogen I as a tumor marker of stomach cancer after total gastrectomy. Cancer 68:906-909, 1991