

## 일부 농촌지역 주민에서 혈청 CA19-9 및 CA125 농도에 영향을 미치는 인자에 관한 연구

서울대학교 의과대학 예방의학교실, 임상병리학교실\*, 핵의학교실†

이수근 · 유근영 · 박수경 · 강대희 · 김진규\* · 정준기† · 이명철†

= Abstract =

### Factors Related to Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 and Cancer Antigen 125 in Healthy Rural Populations in Korea

Lee SK, Yoo KY, Park SK, Kang DH, Kim JQ\*, Chung JK† and Lee MC†

*Departments of Preventive Medicine, Clinical Pathology\*, and Nuclear Medicine†, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

This study examines the levels of carbohydrate antigen 19-9(CA19-9) and cancer antigen 125(CA125) in serum and its related factors in healthy Korean population. Although CA19-9 and CA125 have been widely used tumor markers for gastroenteric cancers and ovarian cancer in Western countries, there are no information available on the serum levels of CA19-9 and CA125 in healthy population and the factors affecting the levels of these tumor markers in Korea. A cross-sectional study was performed to measure CA19-9 and CA125 among 76 healthy males and 95 healthy females in Korea. CA19-9 and CA125 were quantitated using solid-phase radioimmunoassay kits. Informations on the factors which might be related to the levels of these markers were collected by questionnaire(e.g., smoking, alcohol consumption, menstruation, oral pill use, breast-feeding history, etc.). There was no statistically significant difference in the mean of CA19-9 concentration between men(10.4 u/ml) and women(10.1 u/ml), whereas the mean of CA125 levels(11.2 u/ml) was higher in women than that(2.5 u/ml) in men. Although there was a statistically significant association between CA19-9 and average number of cigarette consumed per day( $r=0.59$ ,  $p=0.026$ ) and total number of cigarettes consumed in women( $r=0.74$ ,  $p=0.003$ ), the significance disappeared by multiple regression analysis after adjusting age and body mass index. Later age of menopause( $p=0.035$ ) and longer duration of breast-feeding( $p=0.050$ ) were significant predictors for CA125 levels in women by multiple regression analysis after adjusting age and body mass index. In conclusion, CA19-9 can be used as a stable tumor marker in clinical practices, however, menstruation and breast-feeding should be considered when CA125 is used in women. (**Korean J Nucl Med 1998;32:71-80**)

**Key Words:** Alcohol drinking, Cigarette smoking, CA19-9, CA125, Reproduction, Korea

책임저자: 유근영, 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 예방의학교실

Tel: (02) 740-8324, Fax: (02) 747-4830, E-mail adress: kyyoo@plaza.snu.ac.kr

※ 본 논문의 요지는 1997년 4월 샌디에고에서 개최된 제88차 American Association for Cancer Research 학술대회에서 구연되었음.

## 서 론

우리 나라에서 악성종양은 점차 증가하는 추세에 있다. 악성 종양의 조기 발견 및 다른 양성질환과의 감별을 위해 많은 종양표지자들이 계속 개발되고 있다. 종양표지자는 각종 악성종양과 연관되어 혈중 또는 조직 내에서 증가하는 물질로서 종양의 진단, 예후 결정, 치료후의 추적·관찰, 그리고 일반 인구 또는 고위험군에서의 선별 검사에 유용함이 잘 알려져 있다<sup>1)</sup>. 이 가운데서도 암태아성단백질(oncofetal protein)인 carcinoembryonic antigen(이하 CEA)과 alpha-fetoprotein(이하 AFP), 호르몬 종류인 human chorionic gonadotropin, 그리고 prostate-specific antigen(이하 PSA) 등이 널리 쓰이고 있으며, 종양 관련항원인 carbohydrate antigen 19-9(이하 CA19-9), cancer antigen 125(이하 CA125) 등도 근래에 들어 임상적으로 많이 쓰이고 있다<sup>2)</sup>.

CA19-9은 대장암세포의 표면항원에 대한 단일클론성 항체로 동정되는 monosialo-ganglioside로서 CEA와는 달리 흡연에 의한 영향이 없는 것으로 알려져 있으며<sup>3, 4)</sup>, 대부분의 소화기 악성종양에서 CEA보다 민감도가 더 높은 것으로 보고되고 있다<sup>5)</sup>. CA125는 난소상피암 세포계열인 OC125로 만든 단일클론성 항체로서 비점액성 난소암의 80%에서 증가되지만 이외에 자궁내막, 췌장, 폐, 유방 또는 대장의 악성종양에서도 증가될 수 있다<sup>6)</sup>. 여자의 생리, 임신, 자궁내막증 등과 관련이 있는 것으로 보고되고 있고<sup>7, 8)</sup>, CA19-9과는 유의한 상관관계를 보이지 않는 것으로 알려져 있다<sup>3, 9)</sup>.

최근에 이러한 종양표지자의 혈중농도에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구가 활발한 편인데, CEA와 AFP에 대해서는 국내외적으로 여러 연구결과가 나오고 있지만<sup>10-16)</sup>, CA19-9와 CA125에 대해서는 국내문헌상에는 각종 양성·악성 종양을 가진 환자들에서의 보고만 있을 뿐,<sup>5, 17, 18)</sup> 일반 인구에서의 조사연구는 전무한 실정에 있다. 특히 음주와 흡연은 여러 가지 악성종양의 위험인자로서 알려져 있으며, 음주 및 흡연은 CEA 및 AFP와 통계적으로 유의하게 관련되어 있다는 보고가 국내·외적으로 보고되

고 있음에도 불구하고, 음주와 흡연이 CA19-9과 CA125에 영향을 미치지 않는다는 외국의 보고가 있을 뿐<sup>3)</sup>, 국내에서는 일반 인구에서의 CA19-9과 CA125에 대한 역학적 연구가 없이 그 경제치와 영향을 미치는 인자들에 대해 외국의 연구결과를 임상적으로 그대로 적용하고 있는 실정에 있다<sup>19, 20)</sup>.

본 연구의 목적은 첫째, 우리 나라의 일부 지역 주민에서 혈청 CA19-9과 CA125 농도의 분포를 관찰함으로써 차후 대규모의 역학적 연구를 통한 경제치설정이 이루어지기 전에 예비적인 자료를 확보하는 것이고, 둘째, 이들 종양표지자의 측정치에 영향을 미치는 인자들, 특히 음주와 흡연 습관에 대해 그 통계적인 유의성을 평가하여 차후 임상적 진료에 적용하는 것이다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상 선정 및 자료수집

연구대상은 경주시 월성지역, 부산광역시 고리지역, 경북 울진군 등 3개 원전 주변지역의 10세 이상 주민들을 잠정적 연구대상으로 정하였고, 1992-1994년에 실시된 집단검진에 참여를 자원하는 주민들에게 일차 신체검사를 실시하였다. 이들 중 1995년에 실시된 이차 정밀검사를 요하는 것으로 판단된 주민들 가운데 악성종양이 의심된 자를 제외한 171명(남자 76명, 여자 95명)을 최종 연구대상으로 선정하였다.

설문서는 연령, 성별, 키, 몸무게, 교육정도 등의 인구학적 요인, 각종 질병력, 흡연시작연령, 총흡연기간, 일일흡연량, 총흡연량 등의 흡연력, 음주여부와 총음주기간 등의 음주력, 그리고 여자의 경우에는 초경연령, 폐경연령, 생리무무 등의 생리력, 출산과 수유력 등 생식관련요인 등으로 이루어져 있고, 해당지역의 주민들을 현지 방문하여 훈련된 면접조사원들의 면접하에 필요한 정보를 수집하였다.

혈청 CA19-9 및 CA125 농도 검사를 위해 채취된 시료는 채취당일에 혈청을 분리하여 영하 20℃로 냉동시킨 뒤 서울대학교병원 핵의학과로 수송되었고, Centocor사의 solid-phase radioimmunoassay kit<sup>21)</sup>를 이용하여 정량분석되었다.

2. 연구자료 분석

수집된 각 설문자료와 혈청 CA19-9 및 CA125 농도는 모두 The SAS<sup>®</sup> System for Window<sup>™</sup>(ver 6.10)을 이용하여 전산화하였다<sup>22-24)</sup>.

두 종양표지자, 혈청 CA19-9, CA125 농도의 정상치역은 표본집단의 거주지역의 편중성, 연령분포의 불균형, 그리고 대상수가 적었기 때문에 설정하지 않았다. 혈청 CA19-9 및 CA125 농도의 정상치역은 아직 우리 나라의 자료가 없어 혈청 CA19-9 농도는 현재 임상에서 널리 쓰이고 있는 37  $\mu\text{ml}$ 를 기준으로 그 이상을 양성, 미만을 음성으로 판정하였고<sup>19)</sup>, 혈청 CA125 농도는 학자들마다 서로 다른 기준을 적용하고 있기 때문에 비교적 최근에 제안된 39  $\mu\text{ml}$ <sup>13)</sup>을 기준으로 그 이상을 양성, 미만을 음성으로 판정하였다.

혈청 CA19-9 및 CA125 농도는 정규 분포성을 검정한 후 평균±표준편차로 표현되는 분포의 양상과 성별·연령별 양성율을 구하였고, 관련 인자들간의 '양-반응 관계' 분석을 위해 score test for trend를 시행하였다<sup>23)</sup>. 연령, 비만도, 흡연시작연령, 총흡연기간, 일일흡연량, 총흡연량, 여자의 경우 초경연령, 생리중단연령, 수유아동의 수, 총수유기간, 경구피임약의 첫 복용나이, 경구피임약의 총복용량과 혈청 CA19-9 및 CA125 농도와의 상관분석을 실시하였고, 상관분석을 통하여 유의하였던 변수들을 중심으로 중회귀 분석 모델을 설정하여 선형회귀분석을 실시하였다. 상기의 모든 통계학적 분석은 The SAS<sup>®</sup> System for Windows<sup>™</sup>(ver 6.10)을 이용하였다.

Table 1. General Characteristics of Study Participants

	N(%)	Male(%)	Female(%)
Total	171( 100)	76(44.4)	95(55.6)
Age in years			
≤ 19	5( 2.9)	1(20.0)	4(80.0)
20-29	4( 2.3)	2(50.0)	2( 2.1)
30-39	16( 9.4)	7(43.8)	9(56.2)
40-49	23(13.5)	9(39.1)	14(60.9)
50-59	43(25.1)	16(37.2)	27(62.8)
60-69	63(36.8)	34(54.0)	29(46.0)
≥ 70	17( 9.9)	7(41.2)	10(58.8)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )			
1-19 percentiles	31(18.3)	15(48.4)	16(51.6)
20-39 percentiles	31(18.3)	18(58.1)	13(41.9)
40-59 percentiles	31(18.3)	16(51.6)	15(48.4)
60-79 percentiles	31(18.3)	11(35.5)	20(64.5)
80-up percentiles	31(18.3)	8(25.8)	23(74.2)
Educational attainments			
none	49(29.2)	8(16.3)	41(83.7)
below primary school	18(10.7)	6(33.3)	12(66.7)
primary school	53(31.5)	28(52.8)	25(47.2)
middle school	27(16.1)	18(66.7)	9(33.3)
high school	18(10.7)	12(66.7)	6(33.3)
professional school	1( 0.6)	0( 0 )	1( 100)
university	2( 1.2)	2( 100)	0( 0)

## 연구 결과

### 1. 연구대상의 일반적 특성

연구대상의 평균연령과 표준편차는  $55.8 \pm 14.0$ 세이었으며 연령분별로는 61-70세가 36.8%로 가장 많았고, 남자와 여자가 각각 76명(44.4%)과 95명(55.6%)이었다. 비만도는 남자의 경우 21-60 백분위수(50.0%), 여자의 경우 61-100 백분위수(49.4%)에 해당하는 주민이 가장 많았고, 학력은 남자의 경우 국졸(중퇴)(37.8%), 여자의 경우 무학(43.6%)이 가장 많았다(Table 1). 현재 흡연자와 흡연중단자는 남자에서 각각 65.3%, 19.4%였고 여자에서 각각 15.1%, 2.2%였다. 현재 음주인구 및 음주중단자는 남자에서 각각 54.2%, 18.1%였고 여자에서 각각 19.8%, 2.3%였다.

여자의 초경연령은 17세 및 18세(48.9%)가 가장 많았고, 현재 생리중인 여자는 26.7%였으며, 임신한 적이 있는 여자는 96.7%, 수유경험이 있는 여자는 95.5%, 경구피임약을 복용해 본 여자는 17.0%였다.

### 2. 혈청 CA19-9 및 CA125 농도의 분포와 양성여부

두 종양표지자는 정규분포성을 검정한 결과 모두 정규분포를 따르고 있었다. 혈청 CA19-9 농도의 평균 및 표준편차는 남녀 각각  $10.4 \pm 11.1 \mu/ml$ ,  $10.1 \pm 10.0 \mu/ml$ 이었고, 혈청 CA125 농도의 평균 및 표준편차는 각각  $2.5 \pm 12.2 \mu/ml$ ,  $11.2 \pm 7.4 \mu/ml$ 이었다(Table 2). 혈청 CA19-9의 양성률은 2.9%로서 연령별로는 70세 이상에서 5.9%로 가장 높았고 성별로는 남자(4.0%)가 여자(2.1%)보다 높았다. 혈청 CA125의 양성률은 1.8%로서 연령별로는 21-30세에서 25.0%로 가장 높았는데, 여자(2.1%)가 남자(1.3%)보다 높았다(Table 3). 그러나 혈청 CA19-9 및 CA125 양성률의 남녀별 차이는 관찰되지 않았다( $p=0.477$ ,  $p=0.696$ ).

### 3. 혈청 CA19-9 및 CA125 농도와 관련된 요인들의 상관성

혈청 CA19-9 및 CA125 농도와 흡연 습관과 상관분석을 시행한 결과, 혈청 CA19-9 농도는 일일흡연량( $r=0.23$ ,  $p=0.054$ ) 및 총흡연량( $r=0.28$ ,  $p=0.017$ )과 양의 상관관계를 보였고(Table 4), 성별로 나누어 다시 상관분석을 시행한 결과는 두 변수 모두 여자에서만 유의한 상관관계를 나타내었다(일일흡연량  $r=0.59$ ,  $p=0.026$ ; 총흡연량  $r=0.74$ ,  $p=0.003$ )(Table 5). 이에 비해 혈청 CA125 농도는 흡연시작연령( $r=0.51$ ,  $p=0.000$ )과는 양의 상관관계, 총흡연기간

**Table 2.** Distribution of the Serum Levels of CA19-9 and CA125

	N	Mean	Standard deviation
Male			
CA19-9(u/ml)	76	10.4	11.1
CA125(u/ml)	76	2.5	12.2
Female			
CA19-9(u/ml)	95	10.1	10.0
CA125(u/ml)	95	11.2	7.4

**Table 3.** Positive Rate for the Serum CA19-9 and CA125 by Age and Sex

	N	Positive rate of CA19-9 (%)	Positive rate of CA125 (%)
Total	171	2.9	1.8
Age			
≤ 19	5	0.0	0.0
20-29	4	0.0	25.0
30-39	16	0.0	0.0
40-49	23	4.4	0.0
50-59	43	2.3	2.3
60-69	63	3.2	1.6
≥ 70	17	5.9	0.0
Sex			
Male	76	4.0	1.3
Female	95	2.1	2.1

**Table 4.** Correlation between the Serum Level of CA19-9 and Some Related Factors

Factors	Total			Male			Female		
	No.	r <sup>1)</sup>	p-value	No.	r <sup>1)</sup>	p-value	No.	r <sup>1)</sup>	p-value
Age(year)	171	0.09	0.224	76	0.10	0.385	95	0.09	0.407
BMI	155	-0.02	0.841	68	-0.06	0.599	87	0.02	0.878
Age at first smoking(year)	76	-0.04	0.756	61	0.14	0.265	15	-0.29	0.286
Total duration of smoking(year)	74	0.15	0.220	59	0.07	0.619	15	0.41	0.132
Average number of cigarette per day	74	0.23	0.054	60	0.16	0.229	14	0.59	0.026
Total number of cigarette smoked	72	0.28	0.017	58	0.19	0.163	14	0.74	0.003
Age of menarche(year)	88	0.03	0.798				88	0.03	0.798
Age of menopause(year)	59	0.04	0.780				59	0.04	0.780
Number of breast fed children	77	-0.02	0.897				77	-0.02	0.897
Total duration of breast feeding (month)	73	-0.17	0.151				73	-0.17	0.151
Starting age for management of oral pill(year)	13	0.05	0.865				13	0.05	0.865
Total amount of oral pill	11	-0.44	0.178				11	-0.44	0.178

1) : Pearson's correlation coefficient

**Table 5.** Correlation between the Serum Level of CA125 and Some Related Factors

Factors	Total			Male			Female		
	No.	r <sup>1)</sup>	p-value	No.	r <sup>1)</sup>	p-value	No.	r <sup>1)</sup>	p-value
Age (year)	171	-0.11	0.142	76	0.01	0.947	95	-0.20	0.058
BMI	155	0.13	0.115	68	0.07	0.565	87	0.01	0.944
Age at first smoking(year)	76	0.51	0.000	61	0.28	0.031	15	0.07	0.791
Total duration of smoking(year)	74	-0.23	0.051	59	-0.11	0.419	15	0.15	0.600
Average number of cigarette per day	74	-0.16	0.168	60	0.03	0.820	14	0.04	0.896
Total number of cigarette smoked	72	-0.23	0.057	58	-0.04	0.768	14	0.16	0.579
Age at menarche(year)	88	0.04	0.717				88	0.04	0.717
Age at menopause(year)	59	-0.28	0.030				59	-0.28	0.030
Number of breast fed children	77	-0.14	0.236				77	-0.14	0.236
Total duration of breast feeding(month)	73	-0.29	0.014				73	-0.29	0.014
Starting age for management of oral pill(year)	13	-0.20	0.505				13	-0.20	0.505
Total amount of oral pill	11	-0.12	0.726				11	-0.12	0.726

1) : Pearson's correlation coefficient

( $r=-0.23$ ,  $p=0.051$ ), 총흡연량( $r=-0.23$ ,  $p=0.057$ )과는 음의 상관관계를 보였고(Table 4), 성별로는 남자에서만 흡연시작연령( $r=0.28$ ,  $p=0.031$ )과 유의한 상관관계를 나타내었다(Table 5).

혈청 CA19-9 및 CA125 농도와 여자의 산부인과적 변수들간의 상관분석의 결과, 혈청 CA125 농도와 연령( $r=-0.20$ ,  $p=0.058$ ), 생리중단연령( $r=-0.28$ ,  $p=0.030$ ), 총수유기간( $r=-0.29$ ,  $p=0.014$ )간에 음의

상관관계를 보였다.

그러나 혈청 CA19-9 및 CA125 농도와 비만, 학력, 그리고 음주 습관사이에는 유의한 상관관계가 없었고, 여자의 경우 혈청 CA19-9 및 CA125 농도 간에 양의 상관관계가 관찰되었다( $r=0.20, p=0.047$ ).

연령 및 비만 등의 교란효과를 통제하기 위해서 시행한 중회귀분석 결과, 혈청 CA19-9 농도와는 유의한 회귀관계를 보이는 변수가 없었다(Table 6). 이에 비해 혈청 CA125 농도는 흡연시작연령이 빠르거나( $p=0.000$ ), 총흡연기간이 길거나( $p=0.001$ ), 총

**Table 6.** Multiple Regression Analysis on Factors Related to the Serum Level of CA19-9<sup>1)</sup>

Factors	No.	Estimate	Standard error	t for Ho	p-value
Age at first smoking(year)	76	-0.0937	0.1745	-0.537	0.593
Total duration of smoking(year)	74	0.0954	0.1420	0.671	0.504
Average number of cigarette per day	74	0.2544	0.1729	1.472	0.146
Total number of cigarette smoked	72	0.0074	0.0050	1.481	0.144
Age at menarche(year)	88	0.0914	0.6393	0.143	0.887
Age at menopause(year)	59	0.1630	0.2643	0.617	0.540
Number of breastfed children	77	-0.2134	0.8291	-0.257	0.798
Total duration of breast feeding(month)	73	-0.1452	0.0946	-1.535	0.130
Starting age for management oral pill(year)	13	-0.6058	0.8643	-0.701	0.503
Total amount of oral pill	11	-0.1319	0.1629	-0.809	0.449

1) : Regression coefficients and its standard error were derived from multiple linear regression model. Adjustment for age and body mass index for each variable on related factors was done.

**Table 7.** Multiple Regression Analysis on Factors Related to the Serum Level of CA125<sup>1)</sup>

	Total					Female				
	No.	Estimate	SE <sup>2)</sup>	t for Ho	p-value	No.	Estimate	SE <sup>2)</sup>	t for Ho	p-value
Age at first smoking (year)	76	0.4755	0.0864	5.501	0.000	15	0.0266	0.2664	0.100	0.923
Total duration of smoking (year)	74	-0.2619	0.0784	-3.341	0.001	15	0.0595	0.2647	0.225	0.827
Average number of cigarette per day	74	-0.1378	0.1032	-1.335	0.186	14	-0.1073	0.3907	-0.275	0.790
Total number of cigarette smoked	72	-0.0069	0.0029	-2.38	0.020	14	-0.0012	0.0108	-0.106	0.918
Age at menarche(year)						88	0.5266	0.4636	1.136	0.260
Age at menopause(year)						59	-0.3270	0.1502	-2.177	0.035
Number of breast fed children						77	0.2568	0.5171	0.497	0.621
Total duration of breast feeding(month)						73	-0.1325	0.0664	-1.995	0.050
Starting age for management of oral pill(year)						13	0.0811	0.4306	0.188	0.855
Total amount of oral pill						11	-0.2005	0.1370	-1.464	0.194

1) : Regression coefficients and its standard error were derived from multiple linear regression model. Adjustment for age and body mass index for each variable on related factors was done. 2) : Standard Error of parameter estimator

흡연량이 많거나( $p=0.020$ ), 생리중단연령이 늦거나 ( $p=0.035$ ), 수유를 오래 할수록( $p=0.050$ ) 감소하는 것으로 나타났다. 그러나 혈청 CA125 농도가 임상에서 실제로 이용되는 대상인 여자에서는 흡연인자들과 통계학적으로 유의하게 관찰되지 않았다(Table 7).

## 고 찰

CA19-9은 기존의 고전적인 위장관암의 종양표지자인 CEA에 비해서 흡연의 영향을 받지 않으면서<sup>3)</sup> 더 높은 민감도, 특이도, 그리고 예측도를 보이는 것으로 보고되고 있다<sup>25)</sup>. 특히 처음에는 주로 대장암과 직장암의 진단에 이용되었으나 그후 췌장암, 위암, 간담도계암에서 매우 높은 민감도를 보인다는 보고들이 나오고 있어<sup>26, 27)</sup> 비록 어느 한 질환에 특이도가 매우 높은 표지자는 아니지만 최근에 그 임상적 유용성이 크게 부각되고 있다.

CA125는 많은 항원성 결정인자를 갖는 두 개의 상의 점액양 분자(>M.W. 500,000)로 구성되는 당단백으로서 체강상피(coelomic epithelium), 태아의 양막, 그리고 성인의 흉막, 심막, 복막, 난관, 자궁내막 등의 중배엽성세포에서 소량이 측정되며, 태어나 성인의 정상 난소조직에서는 측정되지 않는다<sup>28)</sup>. 난소암의 80%이상과 유방암의 12%에서 증가되며, 자궁내막암, 폐암, 소화기암 등에서도 증가되는 것으로 알려져 있고<sup>29, 30)</sup> 자궁내막중재선 병기가 높아질수록 증가된다<sup>18, 31)</sup>. 여성에서 다소 높고 연령의 증가에 따라 다소 감소한다는 보고도 있으나<sup>32)</sup> 연령과 성에 영향을 받지 않는다는 보고도 있으며 흡연자에서 경계역의 유의성을 보이면서 낮다는 보고들도 나오고 있다<sup>3)</sup>. 임신 1기때 상승할 수 있는데 이는 태아에서 많이 생성된 CA125 관련 당단백이 모체로 이동되기 때문으로 보인다<sup>33)</sup>. 그러나 각종 종양에서 혈청 CA125 농도가 증가하는 기전은 아직 정확히 알려져 있지는 않으며, 아마도 종양-혈관 경계면의 붕괴와 연관될 것으로 생각하고 있다<sup>28)</sup>. 본 연구의 결과에서도 CA125 농도는 연령 증가에 따라 유의하게 변하지 않았을 뿐만 아니라, 충분한 수의 전 연령층을 연구대상으로 확보하지 못한 한계가 있어 실

제로 정상치역을 설정하는데는 한계가 있다.

종양표지자들의 분포를 보면, 혈청 CA19-9 농도의 평균 및 표준편차가 남자에서  $10.4 \pm 11.1 \mu/ml$ 인데 이는 건강한 대조군에서 보고된 기존의  $9.5 \pm 9.0 \mu/ml$ <sup>3)</sup>,  $8.5 \pm 4.3 \mu/ml$ <sup>34)</sup> 등에 비해 약간 높으며, 여자에서는  $10.1 \pm 10.0 \mu/ml$ 로서 기존에 보고된  $11.9 \pm 9.9 \mu/ml$ <sup>3)</sup>,  $14.4 \pm 14.2 \mu/ml$ <sup>34)</sup> 등에 비해 다소 낮은 편이다. 혈청 CA125 농도의 경우는 남자에서  $2.5 \pm 12.2 \mu/ml$ 로서 기존의  $8.0 \pm 9.4 \mu/ml$ <sup>31)</sup>,  $8.0 \pm 5.3 \mu/ml$ <sup>3)</sup>,  $9.7 \pm 3.2 \mu/ml$ <sup>32)</sup> 등에 비해 매우 낮는데, 이는 대상 인구의 인종적 소인의 차이 혹은 연구대상수의 차이에 기인된 현상으로 사료되며, 여자는  $11.2 \pm 7.4 \mu/ml$ 로 기존의  $7.9 \pm 8.0$ <sup>29)</sup>,  $10.3 \pm 11.3$ <sup>3)</sup>,  $13.1 \pm 6.8$ <sup>32)</sup> 등과 큰 차를 보이지 않았다(Table 2). 결국 혈청 CA125 농도는 여자가 남자보다 유의하게 높았는데, 이는 기존의 보고와 일치한다<sup>29, 32, 35)</sup>.

혈청 CA19-9 양성률은 2.9%로서 이는 기존의 0.4%<sup>21)</sup>와 1.6%<sup>3)</sup>보다 높는데, 이는 아마도 연구대상의 인구학적 특성이 다름으로 인해서 기인된 현상으로 사료되며, 혈청 CA125 양성률 1.8%는 기존의 1.5%<sup>29)</sup>, 2.5%<sup>5, 35)</sup> 등과 큰 차이가 없다(Table 3).

혈청 CA19-9 농도가 흡연 습관과의 상관분석에서 일일흡연량 및 총흡연량과 양의 상관관계를 보였다는 사실은 상관관계가 없다는 이전의 보고들과 차이가 있는 것으로 보이지만<sup>3)</sup>(Table 4, 5), 연령과 비만도에 의한 영향을 통제한 중회귀분석의 결과를 보면 흡연 습관은 혈청 CA19-9 농도에 대해 위험요인으로 작용하고 있지 못함을 알 수 있다.

이에 비해 혈청 CA125 농도는 흡연시작 연령과 양의 상관관계, 총흡연기간, 총흡연량과는 음의 상관관계를 보였고 이러한 통계적 유의성이 회귀분석의 결과 더 강화된 사실로 보아 '흡연기간이 길거나 흡연량이 많을수록 혈청 CA125 농도는 감소한다'고 말할 수 있는데, 이는 소위 양-반응관계를 제시하였다는 점에서 이전에 분산분석을 통해 '흡연자가 비흡연자보다 혈청 CA125 농도가 더 낮다( $p=0.0085$ )'고 보고했던 것보다 더 의미있는 것으로 생각할 수 있다<sup>3)</sup>. 그러나 성별로 나누어 중회귀분석을 실시한 결과는 여자에게서 흡연 인자들의 회귀관계가 더이상 유의하지 않았는데, 실제 임상에서

혈청 CA125 농도의 이용은 거의 여자에 국한되어 이루어지고 있다는 점에서 볼 때 일반적으로 혈청 CA125 농도의 판정에 있어서 흡연 인자에 대한 고려는 필요없을 것으로 보인다. 그리고 지금까지 흡연과 혈청 CA125 농도 사이의 유의한 상관관계를 밝히지 못했거나<sup>35)</sup> 양의 상관관계를 보였다는 관찰이 있어왔으나( $r=0.08, p=0.06$ )<sup>3)</sup> 모두 중회귀분석에 의한 결과는 아니었다는 점에서 연령과 비만도의 교란효과를 보정하고 이를 다시 성별로 나누어 중회귀 분석을 시행한 본 연구의 결과가 좀더 의미있을 것으로 사료된다.

그러나 흡연과 에스트로겐 관련성 질환과의 관계에 대해 정리한 한 연구에 따르면, 흡연은 항에스트로겐효과에 의해서 유방과 자궁내막의 악성종양에 대해 보호효과를 보이며 조기폐경, 폐경후골다공증 등에 대해서는 위험인자로서 작용하는 것으로 보인다<sup>36)</sup>. 따라서 난소암의 50~81%에서 에스트로겐 수용체가 발견된다는 사실과 항에스트로겐제인 tamoxifen이 난소암의 치료에 효과적으로 이용된다는 사실<sup>37)</sup>, 그리고 일부 유방암과 자궁내막암에서 혈청 CA125 농도가 증가된다는 사실을 통해서 볼 때, 혈청 CA125 농도와 흡연기간 또는 흡연량간에는 음의 상관관계가 있을 수 있는 것으로 사료되며, 본 연구에서도 전체 대상례에서는 이에 상응하는 결과가 나왔다. 하지만 이러한 유의한 회귀관계가 남녀별로 시행한 중회귀분석에서는 사라진 이유는 잘 모르며, 앞으로 좀 더 큰 규모의 연구를 통해 밝혀야 할 것으로 사료된다.

여성에서 혈청 CA125 농도는 연령이 증가함에 따라 감소하고 있고 경계역 유의성이 관찰되었다. 이는 이전의 보고들과 일치하는 현상이며<sup>3, 32)</sup>, 생리중단연령, 총수유기간과 음의 상관관계를 보인 것은 이전에는 보고되지 않았던 것들이다. 그러나 이전에 혈청 CA125 농도와의 관계가 보고되었던 생리, 임신 등의 변수들에 대해서는 통계적으로 유의한 결과를 얻을 수 없었는데, 이는 아마도 생리나 임신과 별로 무관한 고령인들이 많았기 때문으로 사료된다.

혈청 CA19-9 및 CA125 농도와 음주 습관 간에 유의한 상관성이 관찰되지 않았는데 이전 문헌에서도 동일한 결과로써 관찰되고 있다. 여자에서는 혈

청 CA19-9 및 CA125 농도간에 양의 상관관계가 나타났는데, 이는 상관관계가 없다는 이전의 보고<sup>3)</sup>와 대치된다.

## 요 약

우리 나라의 일부 지역 주민에서 혈청 CA19-9과 CA125 농도의 분포를 관찰함으로써 경계치 설정 이전에 미리 예비적 자료를 확보하고, 두 종양표지자의 측정치에 영향을 미치는 인자들, 특히 음주와 흡연 습관에 대한 통계적 유의성을 평가하기 위해 단시적 조사연구를 시도하였다. 1995년에 일부 농촌지역 성인 171명(남자 76명, 여자 95명)을 대상으로 하여 설문조사와 혈청 검사를 통해 개개인의 음주, 흡연습관 및 생식요인에 관한 정보 및 혈청 CA19-9 및 CA125 농도를 분석한 결과는 다음과 같다.

1) 혈청 CA19-9 농도의 평균 및 표준편차는 남녀 각각  $10.4 \pm 11.1 \mu/ml$ ,  $10.1 \pm 10.0 \mu/ml$ 로 남녀간의 차이가 없었으나, 혈청 CA125 농도의 평균 및 표준편차는 각각  $2.5 \pm 12.2 \mu/ml$ ,  $11.2 \pm 7.4 \mu/ml$ 로 여자에서 높았다. 한편 현재 임상적으로 적용되고 있는 양성판정치를 근거로 하여 판정한 혈청 CA19-9 및 CA125 양성률은 각각 2.9%, 1.8%이었으며, 각각 남녀간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2) 혈청 CA19-9 농도는 일일 흡연량( $r=0.23, p=0.054$ ) 및 총 흡연량( $r=0.28, p=0.017$ )과 양의 상관관계를 보였으며, 성별로는 여자에서만 유의한 상관관계를 나타내었다(일일흡연량  $r=0.59, p=0.026$ ; 총흡연량  $r=0.74, p=0.003$ ).

3) 혈청 CA125 농도는 흡연시작연령( $r=0.51, p=0.000$ ) 과는 양의 상관관계를, 총흡연기간( $r=-0.23, p=0.051$ ) 및 총흡연량( $r=-0.23, p=0.057$ ) 과는 음의 상관관계를 보였는데, 성별로는 남자에서만 흡연시작연령( $r=0.28, p=0.031$ )과 유의한 상관관계를 나타내었다.

4) 혈청 CA125 농도는 여자에서 연령( $r=-0.20, p=0.058$ ), 생리중단 연령( $r=-0.28, p=0.030$ ), 총수유기간( $r=-0.29, p=0.014$ ) 과 음의 상관관계를 보였다.



5) 혈청 CA19-9 및 CA125 농도는 비만, 학력, 그리고 음주와 유의한 상관관계가 없었으며, 여자에서는 혈청 CA19-9 및 CA125 농도간에 양의 상관관계를 보였다( $r=0.20$ ,  $p=0.047$ ).

6) 연령 및 비만의 교란효과를 통제하기 위한 중회귀분석 결과, 혈청 CA19-9 농도와 유의한 회귀관계를 보이는 변수는 없었다. 이에 비해 혈청 CA125 농도는 전체대상례에선 흡연시작연령이 빠르거나 ( $p=0.000$ ), 총 흡연기간이 길거나( $p=0.001$ ), 총흡연량이 많거나( $p=0.020$ ), 생리중단연령이 늦거나( $p=0.035$ ), 수유를 오래 할수록( $p=0.050$ ) 감소하는 것으로 나타났으나, 성별로 분석하였을 때 여자에서 흡연인자들의 유의한 회귀관계가 모두 소실되었다.

결론적으로, 혈청 CA19-9 농도는 흡연, 음주, 월경-출산관련 변수들에 의해 영향을 받지 않는 것으로 보여 실제 임상에 적용할 때 이들 변수를 고려하지 않고도 이용될 수 있는 비교적 안정된 종양표지자로 생각된다. 이에 비해 혈청 CA125 농도는 흡연량이 증가할수록 감소하는 경향을 보였으나 연령과 비만지수에 따라 흡연량이 교란영향을 받고 있는 지표임을 알 수 있었다. 한편, 여성에서는 폐경연령과 총수유기간이 유의한 관계를 보여 향후 정상치역 결정시 생리, 수유 등의 변수를 고려해야 할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) O'Rourke TJ: Tumor markers. In; Calabresi P, Schein PS, eds. *Medical oncology: basic principles and clinical management of cancer*, 2nd ed., pp 163-172, New York, McGraw-Hill, inc., 1993
- 2) Cooper DL: Tumor makers. In; Bennett JC, Plum F, eds. *Cecil textbook of medicine*, 20th ed, pp 1021-1024, Philadelphia, W. B. Saunders, 1996
- 3) Green PJ, Ballas SK, Westkaemper P, Schwartz HG, Klug TL, Zurawski VR Jr: CA19-9 and CA125 levels in the sera of normal blood donors in relation to smoking history. *JNCI* 1986;77(2): 337-341
- 4) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979;5:967-972

- 5) 최장락, 강필중, 이광옥, 차광수, 양용석, 허윤, 문한규: 소화기 양성질환 및 악성종양에 있어서 CA19-9, CEA, CA125 및 AFP에 관한 연구. *대한소화기학회지* 1990;22(2):301-309
- 6) Magnani J, Nilsson B, Brockhaus M: A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. *J Biol Chem* 1982;257:14365-14369
- 7) 안정자: 월경주기 동안의 혈청 CA125 값의 변화에 관한 연구. *대한산부인과학회지* 1995;38(4):590-596
- 8) Pittaway DE: The use of CA125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986;46:790-795
- 9) Touitou Y, Bogdan A: Tumor markers in non-malignant diseases. *Eng J Cancer Clin Oncol* 1988;24(7):1083-1091
- 10) 김 형, 박준현, 박숙자: 혈중 Carcinoembryonic antigen(CEA)의 경계치 설정에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 1988;8(1):33-41
- 11) 나용연, 이강원, 김종욱, 이승호, 정원영: 정상임신부에 있어서의 혈청 Alpha-fetoprotein치의 변화. *대한산부인과학회지* 1989;32(12):1658-1665
- 12) 김선욱, 정준기, 이동수, 박철은, 정재민, 김명기, 이명철, 고창순: 정상 한국 성인에서 혈청 암태아성항원의 경계 및 이에 영향을 미치는 인자. *대한해의학회지* 1994;28(3):391-6
- 13) Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Canick JA, Wald NJ, Kennard A: Cigarette smoking and levels of maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG: Impact on Down syndrome screening. *Obster Gynecol* 1993;81:675-678
- 14) Haddow JE, Palomaki G, Kloza EM, Knight GJ: Does smoking influence serum  $\alpha$ -fetoprotein levels in mid-trimester pregnancies? *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:1188-1191
- 15) Christiansen M, Andersen JR, Tørmøing J, Overgaard O, Jensen SP, Magid E, Norgaard Pedersen B: Serum alpha-fetoprotein and alcohol consumption. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:215-220
- 16) Wajner M, Papiha SS, Wagstaff TJ: Relationship between some obstetric landmarks and the concentration of alpha-fetoprotein in maternal blood. *J Perinat Med* 1986;14:115-121
- 17) 허용진, 장덕기, 이상팔, 최재철, 김호균, 서동룡: 양성질환 및 악성종양 에서 혈청 CA19-9와 CEA의 비교. *대한내과학회지* 1989;36(5):658-665

- 18) 정창영, 이해경, 박문일, 조수현, 김경태, 정성로, 이재덕: 자궁내막증 환 자의 혈청 CA-125치. *대한산부인과학회지* 1990;33(2):210-215
- 19) Kornek G, Depisch D, Temsch EM, Scheithauer W: Comparative analysis of cancer-associated antigen CA-195, CA19-9 and carcinoembryonic antigen in diagnosis, follow-up and monitoring of response to chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117:493-496
- 20) Alagoz T, Buller RE, Berman M, Anderson B, Manneta A, Disia P: What is a normal CA125 level? *Gynecol Oncol* 1994;53:93-97
- 21) Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure Mjrake B, Space S, Westrick B, Schoemaker H, Zuraski VR Jr: Radioimmuno-metric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker. CA19-9. *Clin Chem* 1983;29:549-552
- 22) 조인호: SAS 강좌와 통계컨설팅, 서울, 제일경제연구소 1993
- 23) 유근영: 의학-보건학을 위한 범주형 자료분석론, 서울, 서울대학교출판부 1996
- 24) 유근영, 박병주, 김 현, 이무송: 의·약·보건학을 위한 PC-SAS, 서울, 한울아카데미 1995
- 25) Andriulli A, Gindro T, Piantino P, Farini R, Cavallini G, Piazzzi L, Naccarato R, Dobrilla G, Verme G, Scuro LA: Prospective evaluation of the diagnostic efficacy of CA19-9 assay as a marker for gastrointestinal cancers. *Digestion* 1986;33:26-33
- 26) Ritts RE, Delvillano BC, Go VLM, Herberman RB, Klug TL, Zurawski VR Jr: Initial clinical evaluation of immunoradiometric assay for CA19-9 using the NCI serum bank. *Int J Cancer* 1984;33:339-345
- 27) Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Hamano H, Kitagawa M, Sakai Y, Ono H: Sensitive serum markers for detecting pancreatic cancer. *Cancer* 1988;61:1827-1831
- 28) Patsner B: Tumor markers in gynecologic oncology. In; Copeland LJ, ed. *Textbook of Gynecology*, pp 941-958, Philadelphia, W. B. Saunders, 1993
- 29) Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR Jr, Knapp RC: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887
- 30) Niloff JM, Klug TL, Schaetzel E, Zurawski VR Jr, Knapp RC, Bast RC Jr.: Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148: 1057-1058
- 31) Patton PE, Field CS, Hams RW, Coulam CB: CA125 levels in endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45:770-773
- 32) Klug TL, Bast RC, Niloff JM, Knapp RC, Zurawski VR Jr: Monoclonal antibody immuno-radiometric assay for an antigenic determinant (CA125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1984;40:1048-1053
- 33) Niloff JM, Knapp RC, Schaetzel E, Reynolds C, Bast RC Jr.: CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet Gynecol* 1984; 64:703-707
- 34) Arakawa Y, Ariga H, Kano M, Matsuo Y, Honda T, Morita K: Determination and significance of a new carbohydrate antigen CA19-9 in digestive system cancers. *Jap J Med* 1985;24:121-130
- 35) Haga Y, Sakamoto K, Egami H, Yoshimura R, Skagi M: Evaluation of serum CA125 values in healthy individuals and pregnant women. *Am J Med Sci* 1986;292(1):25-29
- 36) Baron JA: Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol* 1984; 119(1):9-22
- 37) Gershenson DM: Epithelial ovarian cancer. In; Copeland LJ, ed. *Textbook of Gynecology*, pp 1046-1082, Philadelphia, W. B. Saunders, 1993