

한국인 위암 진단에 있어 혈청 펩시노겐과 혈청 가스트린 검사의 역할

분당서울대학교병원 내과

김 나 영

위암 발생률이 높은 우리나라에서는 위암이 발생할 가능성이 높은 고위험군에서 위암 발생 여부를 알 수 있는 생물학적 인자(biological marker)의 개발이 매우 중요한데 가장 많이 연구되는 인자로 혈청 펩시노겐(pepsinogen)이 있다. 이에 소화기질환을 가지고 있는 환자군과 건강검진센터 수진자를 대상으로 한두 가지 연구에서 혈청 펩시노겐 검사에 영향을 주는 인자를 알아보고 위축성 위염이나 위암 진단에 있어 혈청 펩시노겐 검사의 역할을 알아보았다. 혈청 펩시노겐 검사에 영향을 주는 인자로는 *H. pylori* 감염이 가장 컸고, 다음으로 성별, 연령이 있었다. 이를 고려한 결과 한국인에서의 내시경적 위축성 위염 진단에 있어서 PG I/II ratio 기준은 *H. pylori* 감염 여부에 따라 달랐는데 *H. pylori* 감염이 없는 경우는 PG I/II ratio 6이, *H. pylori* 감염이 있는 경우는 국제적 기준인 PG I/II ratio 3이 예민도와 민감도에서 우수했다. 또한 한국인에서의 위암이나 위축성 위염 진단에 있어 PG I이나 PG II는 별로 유용하지 않은 반면 PG I/II ratio는 비교적 유용함을 알 수 있었고, 특히 *H. pylori* 감염이 있는 경우 PG I/II ratio ≤ 3 이하가 위암 발생 위험도 예측에 도움이 되었다. 결과적으로 혈청 펩시노겐을 위암이나 위축성 위염 진단 biomarker로 사용할 때는 기존의 국제적인 기준도 중요하지만 각 나라의 현실에 맞는 기준치 적용을 위해 validation study를 시행하고 사용하는 것이 바람직한 것으로 보인다.

중심 단어: 위암, 펩시노겐, 가스트린, 진단

서 론

위암은 우리나라에서 가장 많이 발생하는 악성 종양으로 암 사망 원인 중 폐암 다음을 차지한다. 보건복지부의 2001년 통계에 의하면 악성 종양 중에서 남자의 24.1%로 가장 흔하며, 여자의 15.3%를 차지하고 있고, 1990~2001년도의 위암의 매년 발생률은 남자에서는 십만 명당 65.6명, 여자에서는 25.8명으로 나타난 바 있다.(1) 하지만 위암은 진단 시점에 따라 예후가 매우 달라 진행된 위암은 5년 생존율이 20% 미만으로 낮지만 점막에 국한된 조기위암은 5년 생존율이 90~95%로 높아서 좋은 예후를 보이므로 조기에 진단

되는 것이 매우 중요하다. 이처럼 조기위암 진단율의 증가는 전체 위암 생존율 향상의 측면에서 매우 중요한데 우리나라 조기위암의 진단율은 1999년 35.4%이며,(2) 2005년도에는 42%로 보고되는 등(3) 계속 증가하고 있다. 이처럼 조기위암 진단율이 증가하는 배경으로는 최근 급격히 증가하고 있는 건강검진 내시경과 국가에서 40세 이상을 대상으로 2년마다 실시하고 있는 암검진을 들 수 있다. 위암 치료 측면 또한 발전하여 점막에 국한되고 분화도가 좋은 위암이나 이형성증의 경우 내시경적 점막절제술/내시경적 점막하 박리술로 좋은 결과가 보고되고 있다. 따라서 위암 발생률이 높은 고위험군에서 위암 발생 여부를 알 수 있는 생물학적 인자(biological marker)의 개발이 매우 중요하다. 가장 연구가 많이 되는 인자로 혈청 펩시노겐(pepsinogen) I과 II, 그리고 이들의 비를 이용한 펩시노겐 I/II ratio가 있다. 본 연재에서는 한국인의 위암 진단에 있어서 혈청 펩시노겐(pepsinogen)의 임상적 의미에 대해 정리하고자 한다.

본 론

1) 혈청 펩시노겐

혈청에서 측정되는 펩시노겐 I (PG I)은 위저부와 체부의 주세포(chief cell)에서 생성되며 이에 반해 펩시노겐 II (PG II)는 전체 위점막의 주세포 및 점액세포(mucous neck cell)에서 생성된다. 따라서 PG I은 위저부의 위산 분비 상황을 잘 반영하여 위축성 위염이 있는 경우 감소하게 되는데 특히 PG I/II ratio는 위축성 위염을 잘 반영한다고 알려진 바 있다.(4,5) 펩시노겐 측정방법으로는 과거에는 방사성면역 측정법(radioimmunoassay)이나 효소면역측정법(enzyme immunoassay)이 주로 사용되었지만 최근 방사성면역측정법이 더 이상 사용되고 있지 않고 대신 라텍스응집면역비탁법(Latex-enhanced Turbidimetric Immunoassay) (HBi Corp, Seoul, Korea, imported from Shima Laboratories, Tokyo, Japan)(6,7) 과 enzyme-linked immunosorbent assays 방법(Biohit ELISA kit; Biohit, Helsinki, Finland)(8,9)이 한국에서 많이 쓰이고 있다.

책임저자: 김나영, 경기도 성남시 분당구 구미동 300번지
분당서울대학교병원 소화기내과, 463-707
Tel: 031-787-7008, Fax: 031-787-4051
E-mail: nayoungkim49@yahoo.co.kr

투고일(2009년 7월 13일), 게재확정일(2009년 7월 15일)

2) 위암 진단에 있어서 혈청 펩시노겐 및 혈청 가스 트린 역할

혈청 펩시노겐은 처음 위염이 증가하면서 그 생성이 증가 되다가 점막선이 급격히 사라지는 위축성 위염이 발생하면 감소하게 된다. 즉 위축성 위염 및 장상피화생에서 PG I과 PG I/II ratio가 낮아지는 현상을 보이는데 낮은 PG I/II ratio는 위암에서도 자주 발견된다.(10-13) 따라서 일본에서는 위조영술과 함께 혈청 펩시노겐을 측정하여 70 ng/ml 이하의 PG I과 3 이하의 PG I/II ratio로 위내시경을 시행할 대상을 선정하고 있다.(14,15) 하지만 이러한 펩시노겐 정상치 분포는 측정방법에 따라 다르고 *H. pylori* 감염 여부에 따라 다를 수 있어 *H. pylori* 유병률이나 위축성 위염 정도가 다른 각 나라에서는 그 나라 국민을 대상으로 펩시노겐 검사

가 유용한지 살펴볼 필요가 있다.

최근 저자는 소화기내과 외래를 방문하여 위내시경검사를 시행 받은 1,006명을 대상으로 위암 진단에 있어서 혈청 펩시노겐 및 혈청 가스 트린의 역할에 대해 알아본 바 있다.(6) 혈청 가스 트린을 펩시노겐과 함께 연구한 이유는 가스 트린이 위산분비 agonist로서 위점막 상태를 반영하는 인자로(16-19) 위축성 위염을 반영할 수 있고(20) 위점막이나 대장점막 증식을 촉진하는 호르몬으로 알려진 바 있기 때문이다.(21) 연구 대상은 위암 환자 380명, 이형성증 107명을 비롯하여 대조군 228명, 위궤양 환자 172명, 십이지장궤양 환자 119명으로(Table 1) PG I/II ratio는 위축성 위염(Fig.

Table 1. Baseline characteristics of the 1,006 study subjects

	Total
Mean age (years, mean±SD)	57.6±13.2
Male/Female	585/421
Endoscopic finding	
Control	228 (22.7%)
Benign gastric ulcer	172 (17.1%)
Duodenal ulcer	119 (11.8%)
Dysplasia	107 (10.6%)
Gastric cancer	380 (37.8%)
Intestinal type	220 (57.9%)
Diffuse type	160 (42.1%)
<i>H. pylori</i>	
Positive	788 (78.3%)
Negative	218 (21.7%)

SD = standard deviation.

Table 2. Comparison of histological and serologic features with respect to *H. pylori*-positivity

	<i>H. pylori</i> -positive	<i>H. pylori</i> -negative	P-value
Serologic features			
PG I (ng/ml)	62.2±1.44	49.8±2.67	<0.001
PG II (ng/ml)	20.8±0.49	11.1±0.78	<0.001
PG I/II ratio	3.3±0.06	5.6±0.18	<0.001
Gastrin (pg/ml)	54.9±1.67	65.0±8.77	0.258
Histologic features (antrum)			
Activity	1.48±0.03	0.29±0.04	<0.001
Chronic inflammation	2.00±0.02	1.28±0.03	<0.001
Atrophy	0.93±0.04	0.47±0.07	<0.001
Metaplasia	0.97±0.04	0.61±0.06	<0.001
Histologic features (corpus)			
Activity	1.61±0.03	0.30±0.04	<0.001
Chronic inflammation	1.95±0.02	1.26±0.03	<0.001
Atrophy	0.70±0.04	0.39±0.07	<0.001
Metaplasia	0.64±0.03	0.43±0.06	0.002

PG = pepsinogen. Data are presented as means±standard error.

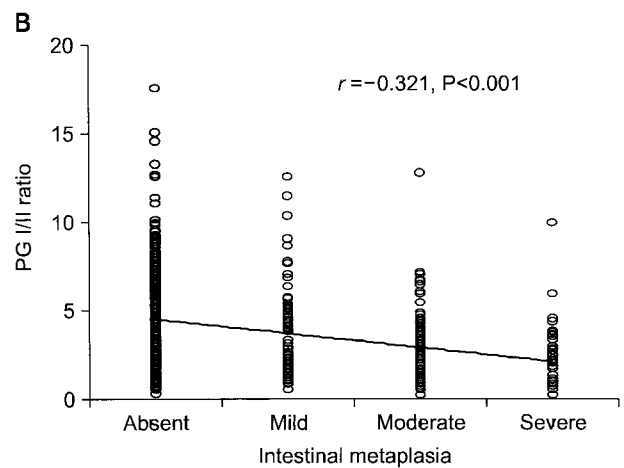
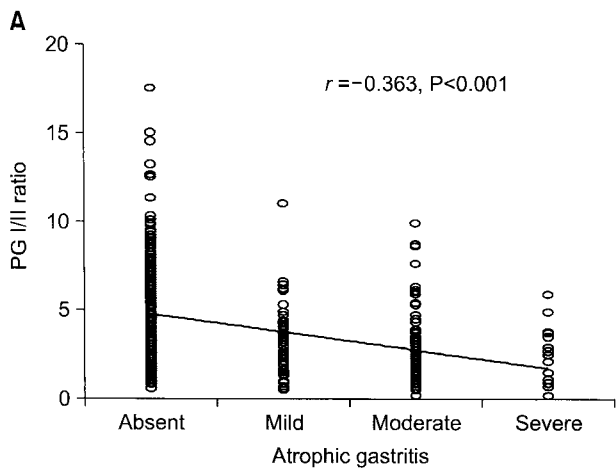


Fig. 1. Correlations between serum pepsinogen I/II ratio and histological features in the corpus, i.e., atrophic gastritis (A) and intestinal metaplasia (B). PG = pepsinogen; r = correlation coefficient.

1A)과 장상피화생 정도에 비례하여 감소하였다(Fig. 1B). 흥미로운 것은 이러한 펩시노겐의 분포가 *H. pylori* 감염 여부에 따라 많은 영향을 받고 있었다는 것이다. 즉 *H. pylori* 양성인 경우에 PG I과 PG II는 *H. pylori* 음성 경우보다 의미 있게 높았으나 PG I/II ratio는 반대로 *H. pylori* 음성에서 *H. pylori* 양성보다 의미 있게 높았다(Table 2, Fig. 2). 이처럼 PG I/II ratio가 *H. pylori* 양성군에서 낮은 이유는 *H. pylori* 음성군보다 양성군에서 PG II의 증가 비율이 PG I보다 상대적으로 높았기 때문이다. 반면 가스트린은 예상과 달리 *H. pylori* 감염과 통계적 연관성이 없었다(Table 2, Fig. 2). *H. pylori*를 제균하고 1년이 경과한 대상에서의 혈청 펩시노겐 분석을 보면 *H. pylori* 양성에서 증가한 PG I이나 PG II는 *H. pylori*를 제균한 후 *H. pylori* 음성과 같은 수준으로 떨어지고 PG I/II ratio는 음성과 같은 수준으로 증가함을 알 수 있었고, 가스트린 역시 *H. pylori*를 제균 후 의미 있게 떨어지는 결과를 보였다(Fig. 2).

한편 위암과 대조군에서의 혈청 펩시노겐과 가스트린 치

수를 비교한 결과 PG I은 위암에 따른 차이가 없었던 반면 위암을 장형(intestinal type)과 미만형(diffuse type)으로 분류했을 때 위축성 위염과 장상피화생이 자주 동반하는 장형 위암에서 혈청 PG I의 수치가 미만형보다 의미 있게 낮음을 알 수 있었다(Fig. 3A). 반면 혈청 PG II는 위암군에서 대조군에 비해 의미 있게 높고 미만형에서 장형보다 의미 있게 높아(Fig. 3B) 결과적으로 PG I/II ratio는 위암에서 대조군에 비해 의미 있게 낮게 나타났으나(Fig. 3C), 혈청 가스트린은 이러한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 3D). 일본에서 위암 감별기준으로 많이 쓰이는 PG I의 기준은 70 ng/ml 이고 PG I/II ratio 기준은 3인데 이 수치는 국제적으로 인정되고 있는바 이를 기준(cut-off value)으로 하여 한국인 위암과 이형성증 진단의 민감도 및 특이도를 구해보았다. 그 결과 위암 진단에 있어서 PG I (≤ 70 ng/ml) 예민도는 72.4%였으나 특이도가 20.2%에 불과하여 위암 진단에서의 유용성이 없었으나 PG I/II ratio (≤ 3)의 예민도는 59.2%, 특이도는 61.0%였고 특히 장형에서 미만형보다 높은 양상을 보였다

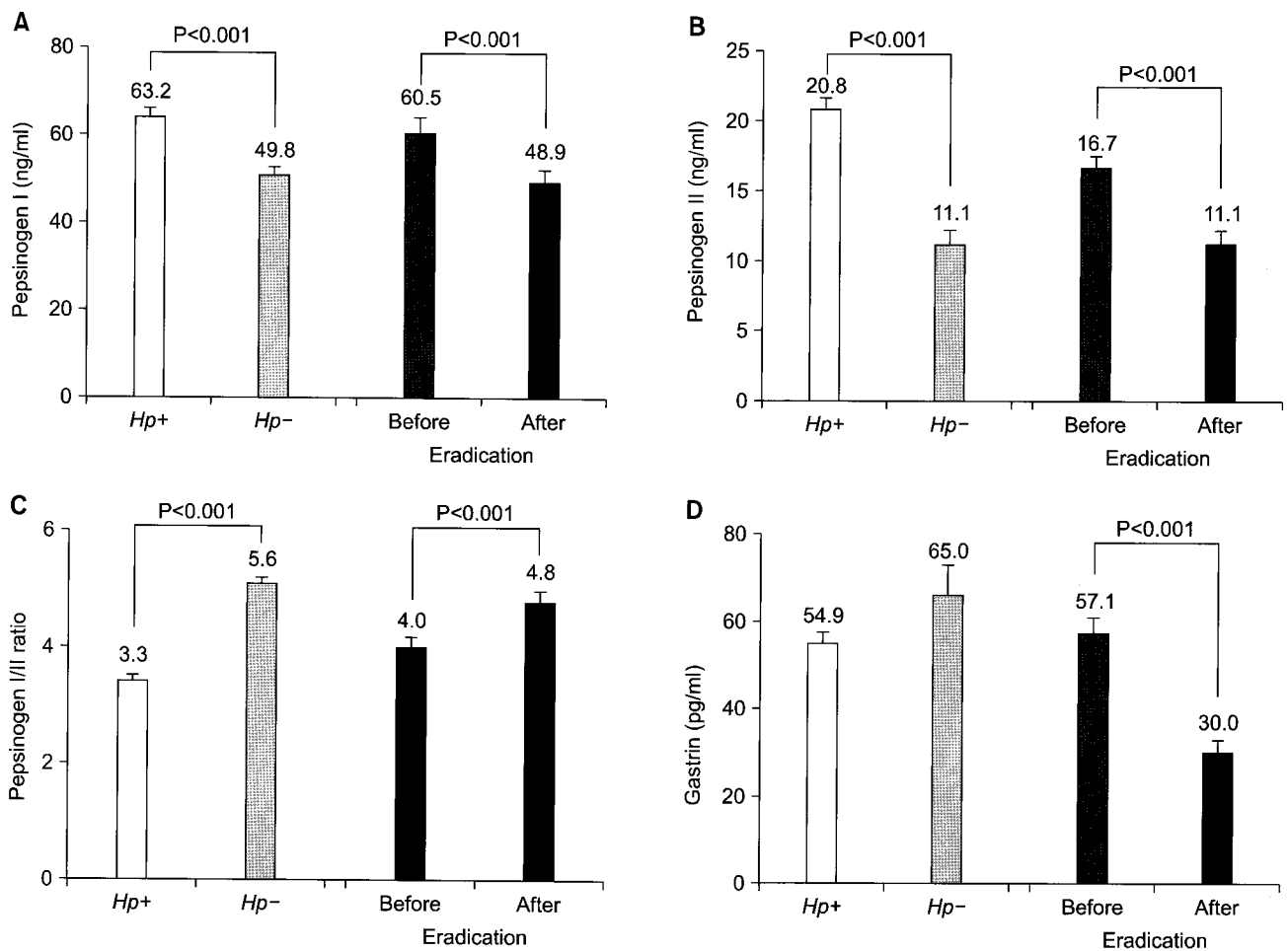


Fig. 2. Comparison of the serum pepsinogen I (A), II (B), PG I/II ratio (C) and gastrin levels (D) of *H. pylori*-positive and -negative cases before and 1 year after *H. pylori* eradication. *Hp* = *Helicobacter pylori*. Data are presented as means±standard error. PG = pepsinogen. Mean±standard error.

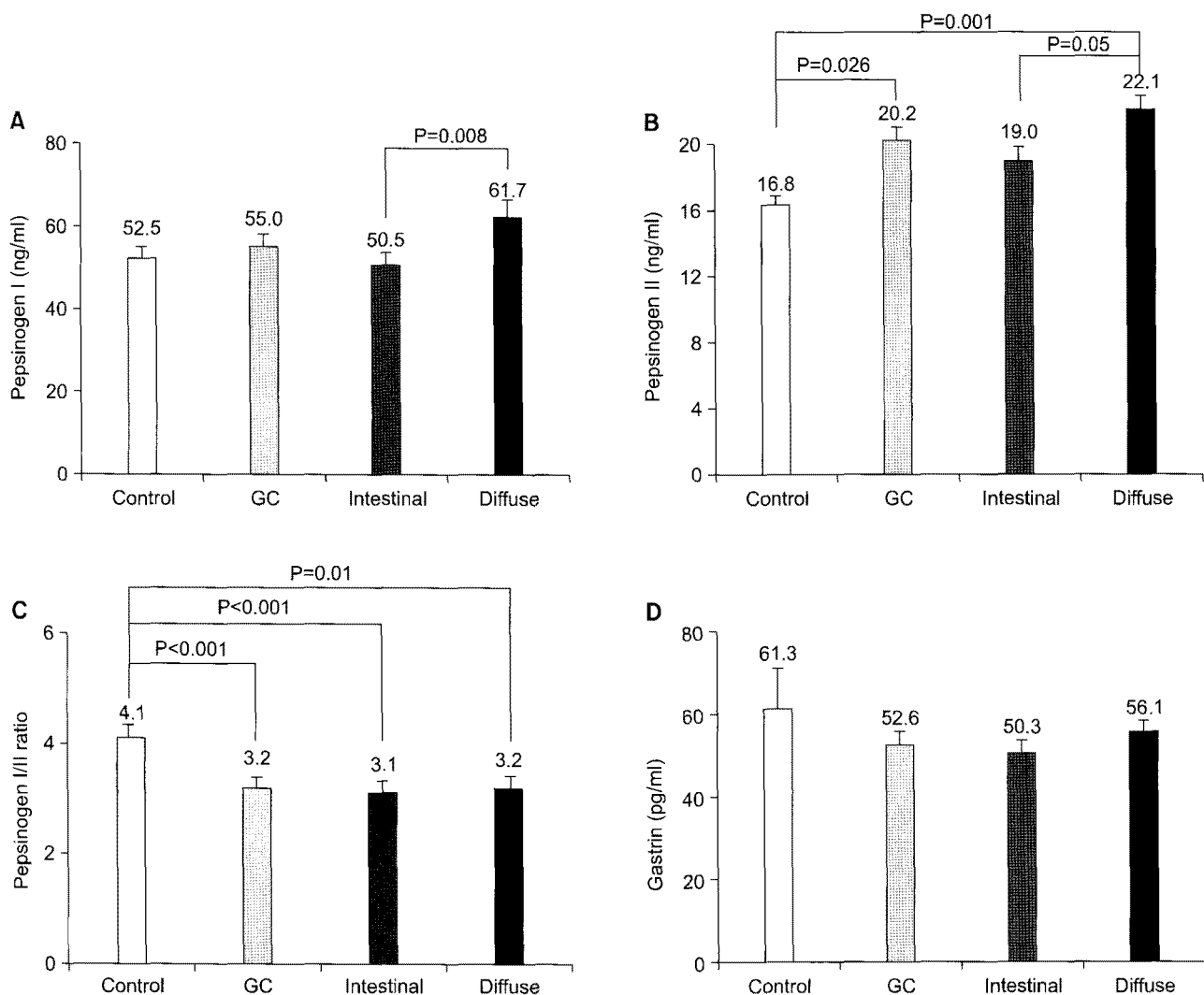


Fig. 3. Serum pepsinogen I (A), II (B), I/II ratio (C) and gastrin (D) of controls and gastric cancer (GC) patients according to histologic subtype. Data are presented as means±standard error.

(Table 3). 이러한 결과는 일본에서 나온 예민도(73.2~84.6%), 특이도(70~73.5%) 결과(14,22-24)에 비하면 다소 실망스러운데 그 이유를 나름대로 분석하면 한국, 일본에서의 위암 조직형 분포와 위암 발생 연령이 다르기 때문으로 보인다. 즉 혈청 PG I/II ratio는 장상피화생을 거치는 장형 위암(25)에서 미만형 위암보다 그 유용성이 높는데 한국인 위암에서 미만형이 차지하는 비율은 42.1%로 높는데 반해 일본에서는 미만형 비율이 16~33%로 낮다는 점에서 찾을 수 있다.(23,26-28) 이처럼 조직형 차이 외에 우리나라 사람에서의 위암 진단에 있어 혈청 PG I/II ratio 유용성이 낮은 두 번째 이유로는 한국인에서 위암으로 진단되는 평균 연령은 54.9세인데 반해 일본인 위암 평균 연령은 64~66세(12,15)로 한국 위암군 연령이 10년 이상 젊다는 것이다. 즉 일본과는 다르게 한국인에서의 위암 발생이 위축성 위염이 심해지기 전 발병하는 경우가 많기 때문에 PG I/II ratio 감소가 상

Table 3. The sensitivity and specificity of the serum pepsinogen test for the detection of atrophic gastritis and intestinal metaplasia, gastric cancer, and dysplasia

		PG I 70 ng/ml		PG I/II ratio ≤3.0	
		Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
AG	Antrum	67.1%	30.3%	46.1%	64.0%
	Corpus	80.0%	33.0%	66.8%	74.7%
IM	Antrum	70.8%	31.3%	53.4%	66.9%
	Corpus	80.6%	36.4%	67.5%	70.1%
Cancer		72.4%	20.2%	59.2%	61.0%
	Intestinal	77.7%	20.2%	62.3%	61.0%
	Diffuse	64.7%	20.2%	55.8%	61.0%
Dysplasia		82.1%	20.2%	61.7%	61.0%

PG = pepsinogen; AG = atrophic gastritis; IM = intestinal metaplasia.

Table 4. Odds ratios of gastric cancer versus age and sex matched controls for *H. pylori* status and Pepsinogen I/II ratio

<i>H. pylori</i> status	PG* I/II ratio	Gastric cancer/Control	Odds ratio	95% CI	P-value
Negative	>3.0	15/49	1.00		
Negative	≤3.0	5/8	2.04	0.58~7.19	.266
Positive	>3.0	52/53	3.20	1.60~6.41	<.001
Positive	≤3.0	93/55	5.52	2.83~10.77	<.001
Total No.		165/165			

No. = number; Positive *H. pylori* subjects were defined as positive by CLO, histology, and by serology; Negative *H. pylori* subjects were defined as negative by CLO, histology, and serology; CI = confidence interval. *PG = pepsinogen.

Table 5. Baseline characteristics

Age (mean±SD)	49.4±11.4 yrs (range 18~86 yrs)	
Gender		
Male	695	46.8%
Female	790	53.2%
Pepsinogen levels		
Pepsinogen I (ng/ml)	51.3±27.9	
Pepsinogen II (ng/ml)	14.1±10.2	
Pepsinogen I/II ratio	4.5±1.9	
<i>H. pylori</i> IgG		
+ve	964	64.9%
-ve	521	35.1%
Endoscopic diagnosis		
Atrophic gastritis/IM	216	14.5%
Normal	1,269	85.5%
Body mass index (kg/m ²)	23.4±3.0	

IM = intestinal metaplasia.

대적으로 적은 것으로 보인다.

이처럼 우리나라에서 위암 진단에 있어 펩시노겐의 유용성이 다소 낮기 때문에 다음으로는 *H. pylori* 혈청학적 검사 (Genedia *H. pylori* ELISA; Green Cross Medical Science Corp, Seoul, Korea) 양성 유무와 함께 PG I/II ratio의 유용성을 분석해보았다. 그 결과 Table 4에서처럼 *H. pylori* 음성, PG I/II ratio>3보다 *H. pylori* 양성, PG I/II ratio≤3인 경우의 위암 위험도가 5.52배로 높아 일본에서의 결과, 즉 *H. pylori* 음성, PG I/II ratio≤3인 경우가 가장 위험도가 높았다는 결과와 달랐다.(27-29) 이러한 결과는 장상피화생과 위축성 위염이 심해질수록 위산도가 올라가 결국 *H. pylori*가 위점막에서 더 이상 살지 못해(30) 혈청학적 검사로만 양성을 보이다가 세월이 지나면서 혈청 *H. pylori* IgG도 음성으로 변한다는 보고(31)로 설명할 수 있을 것으로 보인다. 즉 우리나라에

Table 6. Demographics of *H. pylori*-negative and -positive subjects

Parameter	<i>H. pylori</i> -negative	<i>H. pylori</i> -positive	P-value
Number (M/F)	521 (236/285)	964 (459/505)	NS
Pepsinogen I (ng/ml)	42.2±22.3	56.3±29.4	<0.001
Pepsinogen II (ng/ml)	8.0±5.8	17.5±10.5	<0.001
Pepsinogen I/II ratio	6.0±1.7	3.7±1.5	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.5±3.0	23.4±3.0	NS
Atrophic gastritis	39 (7.5%)	177 (18.4%)	<0.001
Age (years)	48.1±12.1	50.1±11.0	<0.001

Table 7. Linear regression coefficients of associations between the main variables and serum pepsinogen I, II, and pepsinogen I/II ratio

		Pepsinogen I	Pepsinogen II	PG I/II ratio
Age	Pearson correlation	0.032	0.132*	-0.229*
	P	0.212	0.000	<0.001
Gender [†]	Pearson correlation	-0.114*	-0.045	-0.003
	P	0.000	0.081	0.908
<i>H. pylori</i>	Pearson correlation	0.241*	0.446*	-0.567*
	P	0.000	0.000	<0.001
BMI	Pearson correlation	-0.069	-0.050	0.013
	P	0.123	0.247	0.758

*P<0.05, considered statistically significant. [†]Gender reference : male; BMI = body mass index.

서 위암이 발생하는 연령이 일본보다 10년 낮음으로써 위축성 위염 정도도 낮고 혈청학적 *H. pylori* IgG가 음성으로 전환되지 않은 경우가 많기 때문에 *H. pylori* 음성, PG I/II ratio>3을 기준으로 위암 발생 위험도를 비교했을 때 *H. pylori* 양성, PG I/II ratio≤3가 위험도 5.52배로 *H. pylori* 음성, PG I/II ratio≤3의 위험도 2.04배보다 높다고 생각한다 (Table 4).

3) 혈청 펩시노겐치에 영향을 미치는 인자 분석

이처럼 위축성 위염이나 위암 진단에 도움을 주는 인자인 혈청 펩시노겐에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 건강증진센터 수진자를 대상으로 시행한 혈청 펩시노겐 연구를 소개하고자 한다.(7) 1,485명을 연구 대상으로 했고 평균 연령은 49.4세였다(Table 5). 이러한 정상군에서의 혈청 PG I의 평균은 51.3 ng/ml로 국제적으로 정상으로 인정되는 70 ng/ml보다 낮아(Table 5) 본 연구에서 사용한 검사방법에

의한 PG I 정상치에 대한 고찰이 필요할 것으로 보인다. 하지만 PG I/II ratio의 평균은 4.5로 다른 연구결과와 비슷한 바 PG I이 낮음으로 인해 PG I/II ratio가 낮아질 수 있었으나

PG II 수치 역시 14.1 ng/ml로 다소 낮아 그 영향을 상쇄하는 것으로 보인다.

위암 환자 연구에서와 같이 정상인에서의 혈청 PG I과

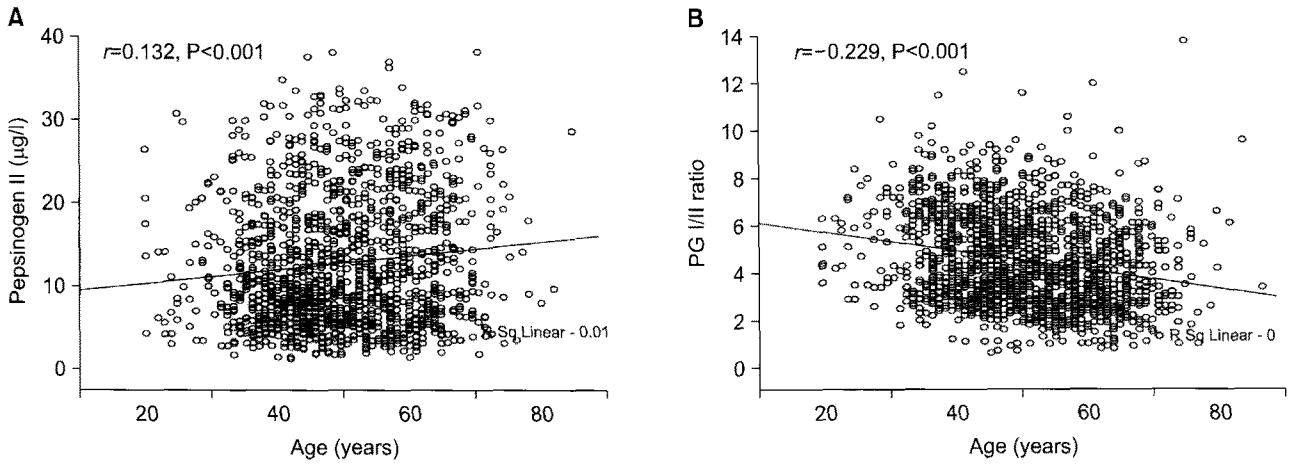


Fig. 4. Correlations between pepsinogen II, I/II ratio and age. A positive correlation was found between PG II and age (Pearson's correlation coefficient $r=0.132$) (A) and a negative correlation between the PG I/II ratio and age (Pearson's correlation coefficient $r=-0.229$) (B).

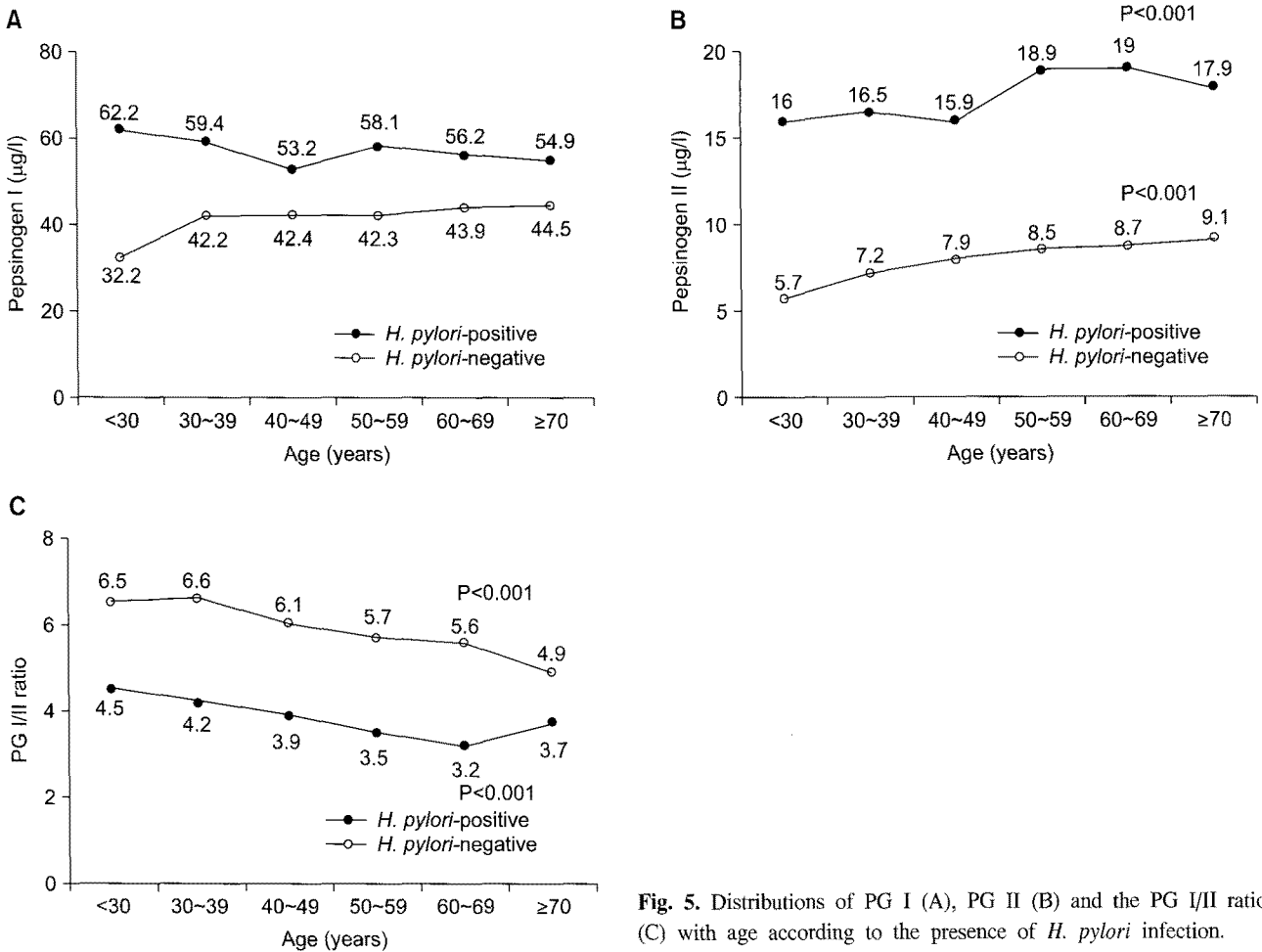


Fig. 5. Distributions of PG I (A), PG II (B) and the PG I/II ratio (C) with age according to the presence of *H. pylori* infection.

Table 8. Gender specific data on confounding factors including difference in age, *H. pylori* serology, BMI, and smoking status

	Male	Female	P-value
Age	48.9±11.3	49.7±11.5	NS
<i>H. pylori</i> serology (+ve/-ve)	459/236	505/285	NS
Body mass index	24.4±2.8	22.5±2.9	NS
Smoking status	694	787	<0.001
No smoking	169	685	
Current smoking	286	86	
Past smoking	239	16	

Table 9. Accuracy of serum pepsinogen I/II for the diagnosis of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia after adjusting the cut-off according to the *H. pylori* status

	Best cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Area under curve (P-value)
Total	4.1	74	57	0.700 (<0.001)
<i>H. pylori</i> -ve	6.0	69	53	0.681 (<0.001)
<i>H. pylori</i> +ve	3.0	59	70	0.656 (<0.001)

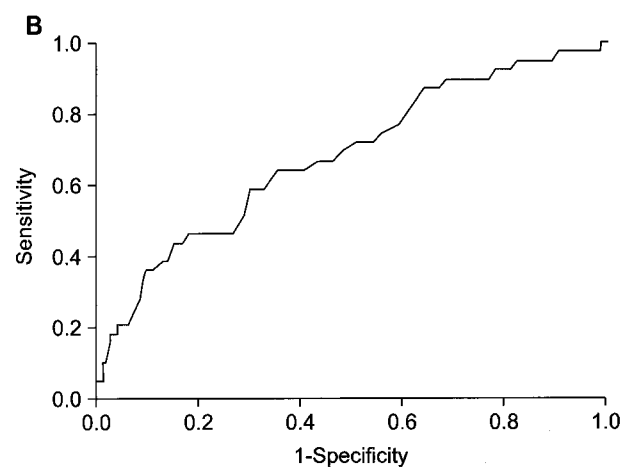
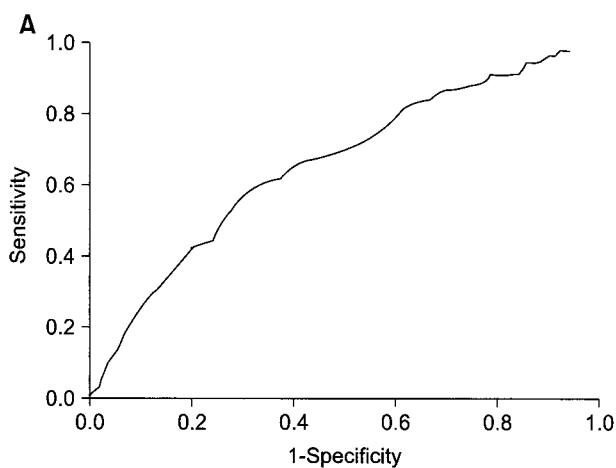


Fig. 6. Receiver operator characteristic (ROC) curves of the PG I/II ratio, 3.0 in *H. pylori*-positive subjects (A) and 6.0 in *H. pylori*-negative subjects (B) for the diagnosis of atrophic gastritis. The longitudinal axis shows sensitivity and the horizontal axis the false positive rate (1-specificity).

PG II, PG I/II ratio는 *H. pylori* 감염에 의해 매우 달랐는데, 즉 *H. pylori* 감염 양성에서의 PG I과 PG II 수치는 감염 음성보다 의미 있게 높고 PG I/II ratio는 의미 있게 낮았다 (Table 6). PG I, PG II 생성이 *H. pylori* 감염과 같은 염증상태에서 의미 있게 증가한다는 이상의 결과는 다른 보고에서와 같은데(32-34) PG II 수치가 PG I보다 그 증가의 폭이 커서 결국 PG I/II ratio는 *H. pylori* 양성에서 감소함을 알 수 있다. 다음으로 *H. pylori* 감염 이외의 연령 및 성별, 체질량계수(body mass index, BMI)가 이들 혈청 펩시노겐 분포에 미치는 영향을 알아보았다. 그 결과 PG I과 연령은 별다른 관계를 갖지 않은 반면 PG II는 연령이 증가할수록 의미 있게 증가하여 결과적으로 PG I/II ratio는 연령이 증가할수록 감소하는 경향을 보였다(Table 7, Fig. 4). *H. pylori* 감염이 혈청 펩시노겐에 미치는 영향이 비교적 크고 연령에 따라 *H. pylori* 유병률이 증가하기에(35) 연령이 펩시노겐에 미치는 영향을 *H. pylori* 감염 여부와 같이 살펴봤다. 그 결과 연령이 PG II와 PG I/II ratio에 미치는 영향은 *H. pylori*

양성에서나 음성에서 비슷하게 나타났다(Fig. 5). 다음으로 PG I, PG II, PG I/II ratio를 성별 측면에서 살펴보면 혈청 PG II나 PG I/II ratio에는 성별 차이가 없는 반면 PG I 수치는 남자에서 54.7 ng/ml로 여자의 48.4 ng/ml보다 의미 있게 높았다. 성별에 따른 *H. pylori* 감염이나 연령의 분포 및 위축성 위염 빈도나 BMI에 차이가 없어(Table 8) 남녀에 있어서 PG I 치수의 차이는 성호르몬과 관련성이 있지 않나 추측되었다. 마지막으로 혈청 PG I, PG II, PG I/II ratio와 내시경적 위축성 위염 진단과의 관계를 알아본 결과 PG I과 PG II는 유의한 상관관계를 가지고 있지 않았고 PG I/II ratio만이 도움이 되는 것으로 나타났다. 하지만 이러한 예민도가 *H. pylori* 감염 유무에 따라 달라질 수 있을 것으로 보여 *H. pylori* 감염에 따라 분석해보았다. 그 결과 국제적으로 인정되는 기준인 PG I/II ratio≤3은 *H. pylori* 감염 양성일 때 예민도 59%, 특이도 70%로 비교적 높았지만 *H. pylori* 감염 음성일 때는 3보다는 6에서 예민도, 특이도가 높았고, *H. pylori* 감염과 무관하게 판정할 때는 4.1이 좋다는 결과가

나왔다(Table 9, Fig. 6). 이상의 결과가 시사하는 바는 위축성 위염이나 위암 진단의 biomarker로서 혈청 PG I/II ratio를 사용할 때는 *H. pylori* 감염 여부에 따라 그 기준에 차이가 있을 수 있음을 고려해야 한다는 것이다.

결론

이상 소화기질환을 가지고 있는 환자군과 건강검진센터 수진자를 대상으로 한 두 가지 연구 결과로 볼 때 *H. pylori* 감염은 혈청 PG I이나 PG II 수치를 증가시킨 반면 PG I/II ratio는 감소시킴을 알 수 있었다. 성별, 연령이 이들 PG I과 PG II 치수에 영향을 미쳤는데 이러한 성별, 연령은 *H. pylori* 감염 상태와 관련성이 있다. 결과적으로 한국인에서의 내시경적 위축성 위염 진단에 있어서의 PG I/II ratio 기준은 *H. pylori* 감염 여부에 따라 달랐는데 *H. pylori* 감염이 없는 경우는 PG I/II ratio 6이, *H. pylori* 감염이 있는 경우는 국제적 기준인 PG I/II ratio 3이 예민도와 민감도에서 우수했다. 또한 한국인에서의 위암이나 위축성 위염 진단에 있어 PG I이나 PG II는 별로 유용하지 않는 반면 PG I/II ratio는 비교적 유용함을 알 수 있고, 특히 *H. pylori* 감염이 있는 경우 PG I/II ratio ≤ 3 이하가 위암 발생 위험도 예측에 도움이 되었다. 결과적으로 혈청 펩시노겐을 위암이나 위축성 위염 진단 biomarker로 사용할 때는 기존의 국제적인 기준도 중요하지만 각 나라의 현실에 맞는 기준치 적용을 위해 validation study를 하고 사용하는 것이 바람직한 것으로 보인다.

REFERENCES

- Shin HR, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Yim SH, Lee JK, Noh HI, Lee JK, Pisani P, Park JG. Nationwide cancer incidence in Korea, 1999~2001; First result using the national cancer incidence database. *Cancer Res Treat* 2005;37:325-331.
- Kong SH, Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Lee KU, Choe KJ, Yang HK. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:1-7.
- Seo JH, Kim N, Lee DH, Kim JW, Hwang JH, Park YS, Kim SM, Kim HH, Park RY, Lee KS, et al. Clinical features and recent treatment trend of gastric cancer. *Korean J Med* 2006; 71:149-157.
- Miki K, Ichinose M, Kawamura N, Kawamura N, Matsushima M, Ahmad HB, Kimura M, Sano J, Tashiro T, Kakei 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.
- Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JJ. 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.
- 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.
- 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.
- Ren JS, Kamangar F, Qiao YL, Taylor PR, Liang H, Dawsey SM, Liu B, Fan JH, Abnet CC. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. *Gut* 2009;58:636-642.
- Iijima K, Abe Y, Kikuchi R, Koike T, Ohara S, Sipponen P, Shimosegawa T. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol* 2009;15:853-859.
- Borch K, Axelsson CK, Halgreen H, Damkjaer Nielsen MD, Ledin T, Szesci PB. The ratio of pepsinogen A to pepsinogen C: a sensitive test for atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:870-876.
- Yamada S, Matsuhisa T, Makonkawkeyoon L, Chaidatch S, Kato S, Matsukura N. *Helicobacter pylori* infection in combination with the serum pepsinogen I/II ratio and interleukin-1beta-511 polymorphisms are independent risk factors for gastric cancer in Thais. *J Gastroenterol* 2006;41:1169-1177.
- Kitahara F, Shimazaki R, Sato T, Kojima Y, Morozumi A, Fusino MA. Severe atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1:118-124.
- Korstanje A, den Hartog G, Biemond I, Lamers CB. The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;22-26.
- Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245-253.
- 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.
- Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandström R, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:885-891.
- Oksanen A, Sipponen P, Miettinen A, Sarna S, Rautelin H. Evaluation of blood tests to predict normal gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:791-795.
- Schlemper RJ, van der Werf SD, Biemond I, Lamers CB. Seroepidemiology of gastritis in Japanese and Dutch male employees with and without ulcer disease. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatol 1996;8:33-39.
19. Sipponen P, Ranta P, Helske T, Kääriäinen I, Mäki T, Linnala A, Suovaniemi O, Alanko A, Härkönen M. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:785-791.
 20. Westerveld BD, Pals G, Lamers CB, Defize J, Pronk JC, Frants RR, Ooms EC, Kreuning J, Kostense PJ, Eriksson AW, et al. Clinical significance of pepsinogen A isozymogens, serum pepsinogen A and C levels, and serum gastrin levels. *Cancer* 1987;59:952-958.
 21. Ferrand A, Wang TC. Gastrin and cancer: a review. *Cancer Lett* 2006;238:15-29.
 22. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004;11:141-147.
 23. Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, Kiyohira K, Hattori N, Kitadai Y, Komoto K, Tanaka S, Kajiyama G. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1090-1096.
 24. Hattori Y, Tashiro H, Kawamoto T, Kodama Y. Sensitivity and specificity of mass screening for gastric cancer using the measurement of serum pepsinogens. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:1210-1215.
 25. Nardone G. Review article: molecular basis of gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl 2):75s-81s.
 26. 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.
 27. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, Yoshikawa A, Yanaoka K, Arai K, Tamai H, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138-143.
 28. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, Doi H, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005;54:764-768.
 29. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Shiratori Y, Saito K, Yokouchi K, Omata M. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut* 2001;49:335-340.
 30. Kang HY, Kim N, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia driving out *Helicobacter pylori* from the gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2006;51:2310-2315.
 31. Lee JH, Kim N, Chung JI, Kang KP, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, et al. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* IgG serology after eradication and reinfection rate of *H. pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2008;13:288-294.
 32. Serrano MT, Lanas AI, Lorente S, Sáinz R. Cytokine effects on pepsinogen secretion from human peptic cells. *Gut* 1997;40:42-48.
 33. Lorente S, Doiz O, Trinidad Serrano M, Castillo J, Lanas A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002;50:13-18.
 34. Webb PM, Hengels KJ, Moller H, Newell DG, Palli D, Elder JB, Coleman MP, De Backer C, Forman D. The epidemiology of lower serum pepsinogen A levels and an international association with gastric cancer rates. *Gastroenterology* 1994;107:1335-1344.
 35. Yim JY, Kim N, Choi SH, Kim YS, Cho KR, Kim SS, Seo GS, Kim HU, Baik GH, Sin CS, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-340.

= Abstract =

The Role of Serum Pepsinogen and Gastrin Test for the Detection of Gastric Cancer in Korea

Nayoung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Serum pepsinogen (sPG) is a marker of gastric mucosal atrophy, a condition that has been associated with an increased risk of gastric neoplasia. A low sPGI level and a low PG I/II ratio have been associated with severe gastric atrophy, and are frequently found in gastric cancer. Because the prevalence of gastric cancer is high in Korea, it would be convenient if a good biomarker for gastric cancer were developed. Two studies recently investigated the efficacy of sPG along with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) as a screening tool for gastric cancer. In these studies, sPG was measured using a Latex enhanced Turbidimetric Immunoassay. We found that *H. pylori* IgG status, age and gender were associated with serum pepsinogen levels. Thus, to increase the ability of the PG I/II ratio to detect atrophic gastritis, the cutoff value for the PG I/II ratio should be stratified according to the *H. pylori* IgG status. In addition, a PG I/II ratio (≤ 3.0), which has been widely used as an international standard for gastric cancer, was found to be a reliable marker for the detection of gastric dysplasia or gastric cancer, especially of the intestinal type. The efficacy of the test in Korea was lower than the efficacy in Japan. However, the detecting power of a PG I/II ratio (≤ 3.0) was significantly increased in the presence of *H. pylori*. The ratio together with *H. pylori* positivity could provide a means of identifying persons at high risk of developing gastric cancer in Korea. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2009;9:78-87**)

Key Words: Gastric cancer, Pepsinogen, Gastrin, Diagnosis