

## 내시경 점막하 박리술 시행 전 위선종과 점막암종에서 혈청 IL-6, VEGF, CRP의 예측인자로서의 중요성

동아대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*, 외과학교실<sup>†</sup>

장진석 · 최석렬 · 한상영 · 노명환 · 이종훈 · 이성욱 · 정진숙\* · 김민찬<sup>†</sup> · 손영기 · 백양현

### Predictive Significance of Serum IL-6, VEGF, and CRP in Gastric Adenoma and Mucosal Carcinoma before Endoscopic Submucosal Dissection

Jin Seok Jang, M.D., Seok Reyol Choi, M.D., Sang Young Han, M.D.,  
Myung Hwan Roh, M.D., Jong Hoon Lee, M.D., Sung Wook Lee, M.D.,  
Jin Sook Jeung, M.D.\*, Min Chan Kim, M.D.<sup>†</sup>,  
Young Ki Son, M.D., and Yang Hyun Baek, M.D.

Departments of Internal Medicine, Pathology\*, and Surgery<sup>†</sup>, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

**Background/Aims:** Endoscopic submucosal dissection (ESD) is commonly used for radical resection of gastric adenoma and mucosal cancer, but there is about 30% of discrepancy rate between the histology of the endoscopic biopsy and that of the resected specimen obtained from the same lesion by ESD. The aim of this study was to clarify the clinical significance of IL-6, VEGF, CRP before ESD. **Methods:** We investigated the correlation between serum IL-6, VEGF, CRP level and discrepancy rate of gastric neoplastic lesions (10 low-grade dysplasias, 18 high-grade dysplasias, and 25 early gastric cancers). **Results:** Serum levels of IL-6 in gastric adenoma and mucosal cancer patients were significantly higher than in healthy controls ( $p < 0.05$ ). Especially, serum IL-6 level of high-grade dysplasia patient was significantly higher than low-grade dysplasia and mucosal cancer patients, and the positive rate, sensitivity, and negative predictive value of serum IL-6 levels were higher in high-grade dysplasia patient compared to low-grade dysplasia patient and mucosal cancer patient. Serum levels of VEGF in patients with gastric adenoma and mucosal cancer were significantly higher than healthy controls ( $p < 0.01$ ). Serum levels of CRP in patients with mucosal cancer were significantly higher than in the controls ( $p < 0.05$ ), and the positive rate, sensitivity, and positive predictive value of serum CRP levels were higher in high-grade dysplasia and mucosal cancer patients compared to low-grade dysplasia patient. **Conclusions:** Serum levels of IL-6, VEGF, and CRP in patients with gastric neoplastic lesions were significantly higher than healthy controls, especially, serum IL-6 level of high grade dysplasia patient was significantly higher than low-grade dysplasia and mucosal cancer patients. (Korean J Gastroenterol 2009;54:99-107)

**Key Words:** Serum IL-6; VEGF; CRP; Adenoma; Cancer

접수: 2008년 10월 10일, 승인: 2009년 1월 16일  
연락처: 최석렬, 602-715, 부산시 서구 동대신동 3가 1번지  
동아대학교병원 내과  
Tel: (051) 240-2970, Fax: (051) 240-2087  
E-mail: sychoi@dau.ac.kr

\* 이 논문은 동아대학교 학술 연구비 지원에 의하여 연구  
되었음.

Correspondence to: Seok Reyol Choi, M.D.  
Department of Internal Medicine, Dong-A Medical Center, 1,  
Dongdaesin-dong 3-ga, Seo-gu, Busan 602-715, Korea  
Tel: +82-51-240-2970, Fax: +82-51-240-2087  
E-mail: sychoi@dau.ac.kr

## 서 론

위암 발병 요인 중 식습관, 외부의 화학물질, 위내 발암물질 생산이 중요한데, 탄음식, 짬음식, 절인음식 등을 많이 섭취하거나 과일, 야채, 우유 등을 적게 섭취하는 것이 위암 발생 위험을 증가시킨다.<sup>1,2</sup> 위암의 생물학적인 병인에서 유전적인 불안정성, 종양 억제 유전자의 불활성화, 종양 유발 유전자의 활성화, 사이토카인, 성장 인자의 발현, 혈관 생성 인자 등이 종양의 진행과 침습을 조장한다.<sup>3,4</sup> 그리고 지속되는 만성적인 감염과 염증 반응이 다양한 종류의 종양 발생 위험 요인으로 생각되고 있다. 특히, 위암의 발병원인 중 헬리코박터(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)가 위암 발병의 중요한 원인으로, *H. pylori*로 인한 위암의 발병은 위암 발생에서 *H. pylori*가 아주 중요한 역할을 하여 만들어지는 감염과 염증 매개 병리 변화의 전형이라 할 수 있다. *H. pylori*에 대한 면역 반응은 IL-8, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  등을 포함하는 염증 매개 물질 사이의 복잡한 반응이다.<sup>5-8</sup> 위암 발생은 장형화생(intestinal metaplasia), 형성이상(dysplasia), 선암종(adenocarcinoma)으로 이어지는 일련의 과정으로,<sup>9</sup> 이런 병변이 정상 위조직보다 만성 위축 위염 혹은 위선암종에서 의미 있게 증가되고, 이것이 위암발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각한다. 몇몇 연구에서 *H. pylori* 감염이 위점막 상피세포, 대식세포에서 다양한 종류의 사이토카인 생산과 발현을 유발하는데 IL-6가 최근에 *H. pylori* 감염 시 위점막세포에서 발현이 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>10-13</sup>

VEGF는 위장관계 종양에서 생성, 분비되는 것으로 알려져 있는데, 위암에서 VEGF가 종양의 성장, 원격전이, 불량한 예후 등과의 관련성에 대한 최근 보고가 많다.<sup>14-16</sup> 또 다른 보고에서 IL-6, VEGF의 지속적인 상승이 다른 소화기암에서 더욱 현저하다는 보고가 있었다.<sup>17</sup>

감염 marker로 C reactive protein (CRP)는 임상에서 가장 광범위하게 이용된다. CRP는 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  등과 같은 proinflammatory cytokine에 의해 상승조절되어 종양에 대한 자가분비 성장인자(autocrine growth factor)가 작용하여 종양이 재발하거나 진행 시 급성반응 단백으로 작용한다.<sup>18</sup> 저자는 내시경 조직검사서 위선종 혹은 점막암종으로 진단된 후 실제 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection) 시행 후 진단의 불일치율이 높기 때문에 혈청학 검사를 통해 어느 정도 예측 가능한지를 보고자 이번 연구를 시행하였는데, 내시경 점막하 박리술 시행 전 정상 대조군, 위선종, 점막암종 환자에서 혈청 IL-6, VEGF, CRP를 측정하여 이들 간의 차이와 상관관계 등을 조사하였고, 특히 저도 위선종, 고도 위선종과 점막암종을 구별할 수 있는 예측인자를 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

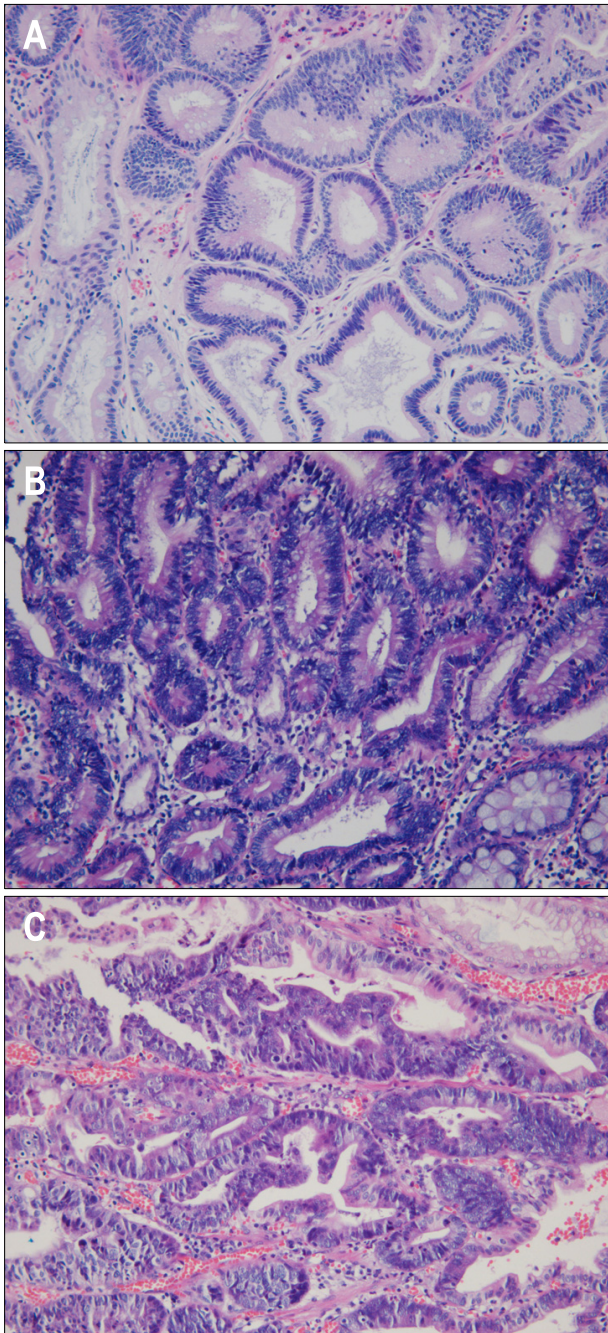
### 1. 대상

2004년 7월부터 2006년 12월까지 본원에서 조직검사를 통해 진단된 위선종 환자 45명, 점막암종 환자 총 35명 중 내시경 점막하 박리술을 시행 받은 위선종 환자 28명, 점막암종 환자 25명과 정상 대조군 60명을 대상으로 하였다. 정상 대조군은 당뇨, 동맥경화증, 급성 병력이 없고, 최근 2년간 다른 질환으로 입원한 적이 없는 건강한 사람으로 정의하였다. 위선종 환자 28명, 점막암종 환자 25명과 정상 대조군 60명은 내시경 점막하 박리술 시행 전 혈청 IL-6, VEGF, CRP를 측정하였다. 위선종 환자와 점막암종 환자는 이전에 수술이나 약물치료 등을 받지 않았고, 위내시경, 복부 전산화단층촬영검사, 일반혈액검사, 흉부 X-선 검사를 하였다. 저도 위선종환자 10명의 평균 나이는 61.5세(범위, 40-68), 남자 6명, 여자 4명이었고, 고도 위선종 환자 18명의 평균 나이는 61.7세 (범위, 42-69), 남자 10명, 여자 8명이었다 (Table 1). 저도 위선종 환자 10명 중 *H. pylori* 양성 6명, 음성 4명, 고도 위선종 환자 18명 중 *H. pylori* 양성 11명, 음성 7명, 점막암종 환자 25명의 평균 나이는 59.6세(범위, 37-76), 남자 15명, 여자 10명이었고, *H. pylori* 양성 16명, 음성 9명으로 위선종 환자와 점막암종 환자에서 *H. pylori* 양성률은 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 정상 대조군 60명의 평균 나이는 58.1세(범위, 34-75), 남자 37명, 여자 23명이었고, *H. pylori*는 모두 음성이었다. 위선종, 점막암종 환자의 병리 진단 및 분류는 일본 위암학회 분류에 따라 분류하였다.<sup>19</sup> 조직염색은 hematoxylin and eosin stain법을 이용하였다(Fig. 1). 혈액 채취는 일반 혈액화학 검사 시 사용하는 튜브를 이용하여 IL-6, VEGF, CRP를 검사하였는데, 3가지 검사의 정상 한계 범위는 정상 대조군 값의 95% 내로 정의하였고, 각 측정의 하한은 6.14 pg/mL, 48.6 pg/mL, 5.46 mg/L이었다. 이번 연구는 모든 환자에서 연구의 목적과 방법, 절차에 대한 설

Table 1. Dermographic Data of Patients

	LGD	HGD	M cancer	Control
No. of patients	10	18	25	60
Age				
Median (range)	61.5 (40-68)	61.7 (42-69)	59.6 (37-76)	58.1 (34-75)
Sex				
Male	6	10	15	37
Female	4	8	10	23

LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; M cancer, mucosal cancer.



**Fig. 1.** Pathologic findings after endoscopic sbumucosal dissection: low-grade dysplasia (A), high-grade dysplasia (B), and mucosal cancer (C) (H&E stain,  $\times 400$ ).

명 후, 연구 참여에 대한 동의를 받았으며, 동아대학교병원 임상연구윤리위원회의 승인을 받았다.

## 2. 방법

### 1) *H. pylori* 진단

*H. pylori*의 감염 유무를 확인하기 위해 상부위장관 내시경 검사 시 유문륜에서 2-3 cm 떨어진 전정부에서 3점의 조

직을 채취하였다. 생검조직 1점은 신속요소분해효소검사 (rapid urease test, CLO test, Asan Pharm Co., Ltd., Korea)를 하였으며, 나머지 조직은 10%의 중성 포르말린에 고정시키고 파라핀에 포매하여 H&E 염색 및 Warthin-Starry 은염색을 시행하였다. *H. pylori* 감염은 신속요소분해효소검사와 Warthin-Starry은 염색 중 하나 이상에서 세균의 존재를 확인하면 양성으로, 그리고 두 가지 검사 모두가 음성일 때 *H. pylori* 감염이 없는 것으로 판정하였다.

### 2) 혈청 IL-6, VEGF 및 CRP 측정

내시경 점막하 박리술 시행 전 환자 혈청을 분리하여  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다가 IL-6, VEGF, CRP를 측정하였는데, IL-6는 enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Bender MedSystem, MedSystem Diagnostics, Vienna, Austria)를 사용하여 제조사의 가이드라인에 따라 측정하였다. VEGF는 제조사의 가이드라인에 따라 quantitative sandwich enzyme immunoassay technique (Quantikine R&D System, Minneapolis, Minn, USA) 방법을 사용하였고, 이 방법은 solid phase monoclonal antibody를 사용하여 recombinant human VEGF에 대한 enzyme linked polyclonal antibody rose를 이용한 것으로 혈청  $100\mu\text{L}$ 에 대한 분석을 하였다. 모든 분석과 측정은 두 번 시행되었고, 결과는 four parameter logistic curve-fit에 의해 산출되어진 표준 곡선에서 계산되었고, pg/mL로 표현되었다. 이렇게 표현된 VEGF 농도는  $40\text{--}1,000\text{ pg/mL}$ 이었다. CRP는 latex immunoassay (Toshiba 200FR, Toshiba Medical systems Co., Tokyo, Japan)법으로 측정하였다.

### 3) 통계

통계 분석은 SPSS version 13.0 (Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 위선종과 점막암종을 진단하기 위한 IL-6, VEGF, CRP의 민감도와 특이도는 가장 진단적 정확도를 높이기 위한 측정의 하한을 이용하여 계산하였다. IL-6, VEGF, CRP에 대한 분석은 Tukey-Karner multiple comparison test, Mann-Whitney U-test와 Pearson's rank correlation test를 이용하여 비교하였고, 상관관계는 chi-square test를 이용하였다. 그리고 p-value  $< 0.05$ 를 의의가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 위선종 및 점막암종 환자에서 IL-6

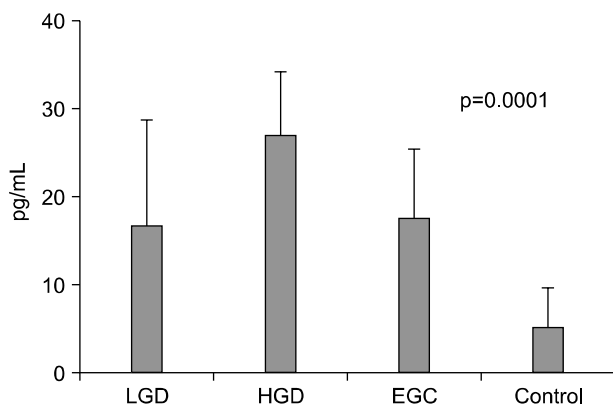
정상 대조군 60명의 혈청 IL-6는  $3.8 \pm 2.4\text{ pg/mL}$ , 저도 위선종 환자 10명의 IL-6는  $7.3 \pm 1.9\text{ pg/mL}$ , 고도 위선종 환자 18명의 IL-6는  $12.9 \pm 1.9\text{ pg/mL}$ , 점막암종 환자 25명의 IL-6는

**Table 2.** Serum Levels of IL-6, VEGF, CRP in the Controls, Adenoma, Cancer Groups

	Mean±SD				p
	Control	Low grade	High grade	M cancer	
IL-6 (pg/mL)	3.8±2.4	7.3±1.9	12.9±10.3	7.1±1.7	<0.01
VEGF (pg/mL)	36.6±32.9	317.1±144.7	371.3±192.7	423.4±230.9	<0.01
CRP (mg/L)	6.0±4.8	3.5±1.5	11.4±10.9	12.2±12.1	<0.05

**Table 3.** Serum Levels of IL-6 in the Controls, Adenoma, Cancer Groups according to Age

Age (yrs)	Mean±SD (pg/mL)				p
	Control	Low grade	High grade	M cancer	
30	2.9±2.8			7.7±0.4	0.23
40	3.1±2.9	8.4±2.7	9.7±3.2	7.3±2.3	0.32
50	3.9±2.5	8.0±2.1	9.5±3.5	5.9±0.7	0.10
60	3.5±2.9	9.5±2.6	10.6±3.1	7.1±1.4	0.07
70	3.9±3.1	8.5±2.4	9.2±3.0	6.6±0.7	0.14

**Fig. 2.** Serum levels of IL-6 in controls, gastric adenoma and mucosal cancer patients.

LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; EGC, early gastric cancer.

7.1±1.7 pg/mL으로 정상 대조군에 비해 위선종 환자와 점막암 환자에서 의미 있는 증가를 보였다( $p<0.01$ ) (Table 2, Fig. 2). 연령별로 혈청 IL-6를 분석한 결과 정상 대조군이나 위선종, 점막암 환자에서 유의한 차이는 없었다(Table 3). 혈청 IL-6의 측정의 하한을 6.14 pg/mL로 볼 때 각 군의 양성률은 정상 대조군 17.0%, 저도 위선종 환자 60.0%, 고도 위선종 환자 77.8%, 점막암 환자 44.0%였다( $p=0.13$ ) (Table 4). 그리고, 저도 위선종 환자 대 고도 위선종과 점막암 환자의 양성률은 60.00%, 58.14%로 유의한 차이를 보이지

**Table 4.** Positive Rate of Serum IL-6, VEGF, CRP in Gastric Adenoma Patients and Cancer Patients

	Positive rate (%)				p
	Control	LGD	HGD	M cancer	
IL-6	17.0	60.0	77.8	44.0	0.13
VEGF	13.3	100	100	100	0.24
CRP	36.7	10.0	77.8	60.0	0.04
IL-6+VEGF	13.3	60.0	77.8	44.0	0.33
IL-6+CRP	17.0	0	50.0	28.0	0.37
VEGF+CRP	13.3	10.0	77.8	60.0	0.25
IL6+VEGF+CRP	13.3	0	50.0	28.0	0.10

LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; M cancer, mucosal cancer.

**Table 5.** The Sensitivity and Specificity of Three Parameters in Patients with Gastric Adenoma and Cancer Patients

	IL-6	VEGF	CRP
Sensitivity (%)			
LGD	60.0	100	10.0
HGD	77.8	100	77.8
M cancer	44.0	100	60.0
Specificity (%)			
LGD	20.0	63.3	60.0
HGD	20.0	63.3	60.0
M cancer	20.0	63.3	60.0

LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; M cancer, mucosal cancer.

않았다( $p=0.33$ ). 검사의 정확도를 보기 위한 혈청 IL-6의 각 군별 민감도, 특이도는 저도 위선종 환자 60.0%, 20.0%, 고도 위선종 환자 77.8%, 20.0%, 점막암 환자 44.0%, 20.0%였다(Table 5). 각 군별 양성예측치, 음성예측치는 저도 위선종 환자 11.0%, 75.0%, 고도 위선종 환자 22.6%, 75.0%, 점막암 환자 18.3%, 50.0%였다(Table 6). 각 군별 개연도는 각 군별로 유의한 차이가 없었다(Table 7).

## 2. 위선종 및 점막암에서 VEGF

정상 대조군 60명의 혈청 VEGF는 36.6±32.9 pg/mL, 저도 위선종 환자 10명은 317.1±144.7 pg/mL, 고도 위선종 환자 18명은 371.3±192.7 pg/mL, 점막암 환자 25명은 423.4±230.9 pg/mL으로, 정상 대조군에 비해 위선종 환자나 점막암 환자에서 유의하게 증가소견을 보였다( $p<0.01$ ) (Table 2, Fig. 3). 연령별 혈청 VEGF 양성률은 측정의 하한을 48.60 pg/mL로 볼 때 정상 대조군 13.3%, 저도 위선종 환자 100.0%, 고도 위선종 환자 100.0%, 점막암 환자 100.0%였다(Table 8). 그리고, 저도 위선종 환자 대 고도 위선종과 점

**Table 6.** The Positive Predictive Value and Negative Predictive Value of Serum IL-6, VEGF, CRP in Gastric Adenoma and Cancer Patients

	LGD		HGD		M cancer	
	PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
IL-6	11.00	75.00	22.58	75.00	18.33	50.00
VEGF	31.25	100	45.00	100	53.19	100
CRP	4.00	80.00	36.84*	90.00	38.46*	78.26

LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; M cancer, mucosal cancer; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

\* CRP level was significantly higher in HGD and M cancer compared with LGD.

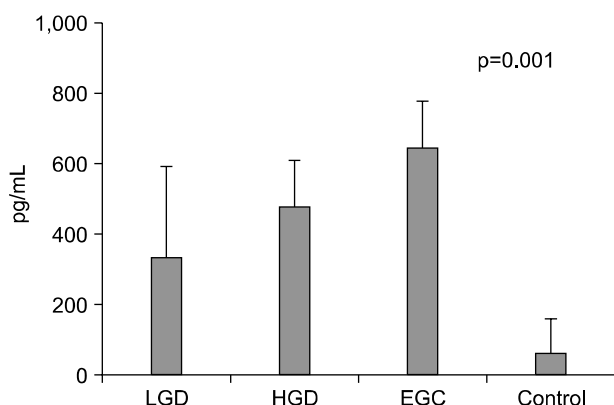
**Table 7.** The Probability of Serum IL-6, VEGF, CRP in Gastric Adenoma and Cancer Patients

	Probability (%)		
	LGD	HGD	M cancer
IL-6	25.71	33.33	12.94
VEGF	68.57	71.80	74.12
CRP	60.00	73.53	60.00

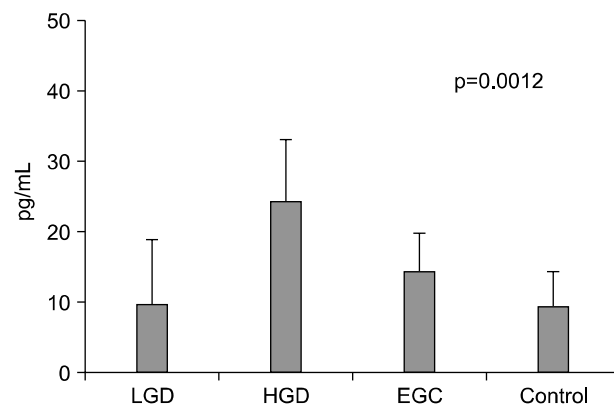
LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; M cancer, mucosal cancer.

**Table 8.** Serum Levels of VEGF in the Controls, Adenoma, Cancer Groups according to Age

Age (yrs)	Mean±SD (pg/mL)				p
	Control	Low grade	High grade	M cancer	
30	29.3±14.0			417.7±210.4	0.34
40	30.5±25.6	310.3±110.7	319.7±113.2	417.3±222.1	0.24
50	37.9±33.5	318.0±122.1	309.4±127.7	455.9±200.8	0.19
60	38.5±32.3	399.5±109.6	380.5±113.1	467.1±251.2	0.07
70	40.6±31.1	367.7±140.4	399.4±171.0	496.1±277.8	0.19

**Fig. 3.** Serum levels of VEGF in controls, gastric adenoma and mucosal cancer patients.

LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; EGC, early gastric cancer.

**Fig. 4.** Serum levels of CRP in controls, gastric adenoma, and mucosal cancer patients.

LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; EGC, early gastric cancer.

막암종 환자의 양성률은 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈청 VEGF의 각 군별 민감도, 특이도는 각 군에서 유의한 차이가 없었다(Table 5). 각 군별 양성예측치, 음성예측치 역시 유의한 차이가 없었다(Table 6). 그러나, 저도 위선종에 비해 고도 위선종과 점막암종 환자는 66.2%, 100.0%로 의미 있는 증가를 보였다( $p=0.01$ ).

### 3. 위선종 및 점막암종에서 CRP

정상 대조군 60명의 혈청 CRP는  $6.0 \pm 4.8$  mg/L, 저도 위선

종 환자 10명은  $3.5 \pm 1.5$  mg/L, 고도 위선종 환자 18명은  $11.4 \pm 10.9$  mg/L, 점막암종 환자 25명은  $12.2 \pm 12.1$  mg/L으로 정상 대조군에 비해 위선종 환자나 점막암종 환자에서 유의하게 증가 소견을 보였다( $p < 0.05$ ) (Table 2, Fig. 4). 연령별로 혈청 CRP를 분석한 결과 정상대조군이나 위선종, 점막암종 환자에서 유의한 차이는 없었다(Table 9). 혈청 CRP의 측정의 하한을 5.16 mg/L로 볼 때 각 군의 양성률은 정상 대조군 36.7%, 저도 위선종 환자 10.0%, 고도 위선종 환자 77.8%, 점막암종 환자 60.0%였다( $p=0.76$ ) (Table 4). 그리고,

**Table 9.** Serum Levels of CRP in Controls, Adenoma, Cancer Groups According to Age

Age (yrs)	Mean±SD (pg/mL)				P
	Control	Low grade	High grade	M cancer	
30	4.9±3.8			11.7±10.4	0.32
40	6.3±4.0	8.2±6.9	8.6±5.6	12.2±10.2	0.29
50	5.9±4.2	8.3±6.0	8.2±5.1	10.9±10.4	0.51
60	5.5±4.0	9.1±5.7	9.2±5.5	13.1±11.4	0.09
70	7.0±5.1	9.2±6.2	9.2±6.1	13.7±11.0	0.32

저도 위선종 환자 대 고도 위선종과 점막암종 환자의 양성률은 유의한 차이를 보였다( $p<0.05$ ). 혈청 CRP의 각 군별 민감도, 특이도는 유의한 차이가 없었고(Table 5), 고도 위선종 환자와 점막암종 환자에서 양성 예측치가 유의하게 높았다(Table 6).

## 고 찰

위암은 우리나라에서 가장 흔한 암으로 암을 조기에 발견해서 치료하는 것이 가장 중요하다. 조기위암은 개복수술 혹은 복강경수술로 95% 이상 완치가 가능한데, 일부 조기위암의 경우 근치 절제가 이루어지더라도 시간이 경과하면서 종양의 재발, 잠재된 종양 병변, 원격 미세전이 등을 볼 수 있다. 그리고 림프절 전이, 종양이 장막층을 침범한 경우, 주변 장기로 파급되었을 때 위험성이 더 증가한다. 이전의 대다수의 보고가 위암의 혈청, 림프 전이를 예측하는 인자로써 혈청 VEGF, IL-6, CRP 상승에 대한 것이 많았는데,<sup>16,20</sup> 이번 연구에서는 위암의 전암 병변이라 할 수 있는 위선종과 조기위암에서 특히 점막에만 국한된 점막암종 환자를 대상으로 혈청 IL-6, VEGF, CRP의 차이와 세 가지 지표 간의 상관관계를 보고자 하였다. 우리나라에서 2000년대 초반부터 조기위암-점막암종, 위선종에 대해 수술 치료가 아닌 내시경 점막하 박리술을 통해 근치 치료를 시행하고 있으며, 현재는 점막하층 침범이 없고, 림프절 전이가 없으면서 분화형 조기위암에서 표준 치료로 자리잡고 있는데,<sup>21,22</sup> 이번 논문의 대상 환자는 수술을 시행한 환자가 아니고 내시경 점막하 박리술을 시행 받은 위선종, 점막암종 환자를 대상으로 하였다. Park 등<sup>23</sup>에 의하면 위내시경 시 관찰되는 위선종(저도 위선종 혹은 고도 위선종)이 내시경 점막하 박리술 후 점막암종으로 나오는 경우가 종종 있는데 저도 위선종에서 암으로 나온 조직 불일치율이 14%, 고도 위선종에서 암으로 나온 불일치율이 23%였다. 내시경 당시 병변의 모양이나 크기 등이 불일치를 설명할 수 있지만,<sup>24,25</sup> 위선종이나 조기위암에서 혈청 검사를 이용하여 조직 불일치율을 예측하는 보고는 거의 없는데, Jo 등<sup>26</sup>은 조기위암에

서 혈청 VEGF가 림프선의 미세전이를 예측할 수 있는 좋은 지표가 될 수 있다는 보고를 하였고, Oh 등<sup>27</sup>은 진행 위암에서 혈청 VEGF가 위암의 위벽 침윤 혹은 림프절 전이를 예측하는 지표로 사용될 수 있었다.

*H. pylori*로 인한 위축 변화의 심화, 이와 동반된 장형화생에서 위선종과 위선암으로의 진행은 위암의 병인에서 아주 중요한 일련의 과정이다. Yamaoka 등<sup>11</sup>은 위암부위와 인접 점막조직, 그리고 혈청에서 사이토카인을 측정하였는데, IL-8은 *H. pylori* 감염과 상관없이 독립적으로 위암조직에서 관찰되고, IL-6는 *H. pylori* 감염이 확인된 조기 위암에서 높게 발현되었으며, *H. pylori* 치료 후 의미 있게 IL-6가 떨어졌다는 보고를 하였다. 그리고 혈청 IL-6 level이 대조군에 비해 위암조직에서 유의하게 높았고( $12.2\pm2.2$  pg/mL vs.  $2.1\pm0.2$  pg/mL), *H. pylori* 감염이 확인된 조기 위암에서 수술 혹은 내시경 치료가 혈청 IL-8의 변화를 가져오지는 않지만, IL-6는 의미 있는 변화를 보였다. 또한 혈청 IL-6는 위암에서 전이나 감염의 예견인자로써 진행된 위암일수록 더욱 증가하는 경향을 보인다고 하였다. 실제 임상에서 내시경 소견이나 조직으로 고도 위선종과 점막암종을 구별하기 어려운 경우가 흔한데, 병변이 점막하층에 국한된 경우 일반 조직검사로 침윤도를 정확하게 판단하기 어렵고, 점막암종은 림프절 전이율이 10% 미만으로 알려져 있다. 또 저도 위선종이 위암으로 진행될 확률은 0.9%이지만, 고도 위선종의 경우 10-100%까지 보고된 경우도 있다.<sup>28</sup> 이번 연구에서 정상 대조군에 비해 위선종 환자와 점막암종 환자에서 IL-6의 유의한 증가를 보였지만( $p<0.01$ ), 위선종과 점막암종 환자 사이에는 유의한 차이가 없었다. 각 군의 양성률에서도 저도 위선종 환자 대 고도 위선종과 점막암종 환자의 양성률은 60.0%, 58.1%로 유의한 차이를 보이지 않았다. 검사의 정확도를 보여줄 수 있는 민감도, 특이도, 양성예측치, 음성예측치에서도 각 군의 유의한 차이를 볼 수 없었다. 하지만 고도 위선종 환자에서 혈청 IL-6가 다른 군에 비해 높고, 양성률, 민감도, 음성예측치가 높게 나온 것은 특이할 만 하다. Wu 등<sup>29</sup>은 혈청 IL-6와 혈청 anti-*H. pylori* 항체는 상관관계가 없다는 보고를 하였는데, 위암의 병기를 고려하지 않고, *H. pylori* 감염이 심한 경우의 환자가 전체 환자에서 차지하는 비중이 작았기 때문으로 생각한다. 이번 연구에서도 대상 환자 수가 너무 적고, 혈청 IL-6의 단순 비교만으로 위선종과 점막암종을 구별할 수 없었고, *H. pylori* 감염 정도와의 상관관계를 고려하지 못하였다.

혈관신생은 종양의 성장과 진행에 필요한 요소인데, 혈관 내피세포의 증식, 새로운 혈관 발생을 지속하고 미세혈관의 투과를 증가시키는 역할을 하는 요소에서 중요한 것 중 하나가 VEGF이다. VEGF는 위장관계 종양에서 생성되고 분비되는 것으로 알려져 있는데, 위암에서 종양의 성장과



VEGF 발현 증가와 관련성, 특히, 위암, 식도암, 유방암, 난소암, 비소세포폐암중에서 환자의 불량한 예후, 원격 전이 등과의 관련성에 대한 최근 보고가 많다.<sup>20,30</sup> 위암에서 VEGF가 과발현되는 것은 종양의 혈관 침범, 림프절 전이, 간 전이와 상관성이 있다. Huang 등<sup>31</sup>은 위암에서 혈청 IL-6와 VEGF와의 상관관계에 대한 보고를 하였는데, 혈청 VEGF는 혼합형 암과 림프절 전이가 있는 경우 혈청에서 의미 있는 증가를 보였고, 혈청 IL-6는 Borrmann type IV형에서 의미 있는 증가를 보였는데, 일반적으로 둘 사이에 상관관계가 없지만, 조기위암이나 혼합형 암에서 의미 있는 상관관계가 있다고 하였다.

이번 연구에서, 고도 위선종 환자와 점막암종 환자에서 저도 위선종 환자에 비해 의미 있는 증가를 보였고, 각 군의 양성률은 차이가 없었고, 저도 위선종 환자 대 고도 위선종과 점막암종 환자의 양성률 역시 유의한 차이를 보이지 않았다. 각 군별 민감도, 특이도 역시 차이가 없었다. 결국, 혈청 VEGF level은 정상 대조군에 비해 위선종 환자나 점막암종 환자에서 유의하게 증가 소견을 보였으나 위선종 환자 간 또는 점막암종 환자에서 유의한 차이가 없었다.

암환자에서 감염을 진단하는 방법으로 CRP를 사용하는 것이 어려운 경우가 종종 있는데, 왜냐하면 기저 종양 간세포에서 CRP 생산을 증가시킬 수 있기 때문이다. 그리고 이런 CRP 생산은 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  등과 같은 proinflammatory cytokine에 의해 증가한다. 결국 CRP는 종양에 대한 자가분비 성장 인자로 작용하여 종양이 재발하거나 진행 시 급성 반응 단백질로 작용한다. 종양환자에 있어 감염은 종종 종양의 괴사나 협착과 연관이 있다.<sup>18,32</sup>

De Mello 등<sup>33</sup>은 술 전 혈청 CRP 상승과 위암의 생존율 감소 간의 관계에 대한 보고를 하기도 하였다. 이번 연구에서 정상 대조군에 비해 위선종 환자와 점막암종 환자에서 유의한 증가를 보였지만, 위선종과 점막암종 환자 사이에는 유의한 차이가 없었다. 연령대별로 혈청 CRP를 분석한 결과 정상 대조군이나 위선종, 점막암종 환자에서 유의한 차이는 없었다. 그러나, 저도 위선종 환자 대 고도 위선종과 점막암종 환자의 양성률은 10.0%, 67.4%로 유의한 차이를 보였고, 양성 예측도 역시 의미 있는 차이를 보였다. 저도 위선종 환자에 비해 고도 위선종 환자와 점막암종에서 높게 나온 것이 다른 감염의 증거는 없다고 하더라도 종양의 괴사나 다른 염증 변화를 반영하는 것인지는 명확하지 않다.

이번 연구에서 정상 대조군에 비해 위선종과 점막암종에서 혈청 IL-6, VEGF, CRP의 의미 있는 차이를 보였고, 고도 위선종 환자에서 저도 위선종, 점막암종 환자에 비해 혈청 IL-6의 의미 있는 증가, 저도 위선종에 비해 고도위선종과 점막암종 환자에서 혈청 CRP의 의미 있는 증가를 볼 수 있었다. 점막암종 환자에 비해 고도 위선종 환자에서 혈청

IL-6가 왜 더 높게 관찰되는지 원인은 명확하지 않지만, *H. pylori* 감염의 심한 정도가 연관성이 있을 것으로 생각한다. 또한 고도 위선종과 점막암종 환자에서 혈청 CRP가 더 높게 관찰되는 것은 위선종 발생에는 국소적인 염증반응과 세포변성이 중요하므로 위선종의 악성화에 따른 염증 반응 증가와 연관이 있을 것으로 생각한다. 이번 연구는 위선종, 점막암종과 여러 가지 혈청인자 사이의 관계에 관한 국내 첫 보고로서 의의를 가지지만 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 단면적인 연구가 가지는 한계점으로 위선종과 점막암종 환자군에서 향후 추적관찰을 통해 실제적으로 혈청 IL-6, VEGF, CRP 변화 추이와 이에 따른 선종과 위암 발생 가능성에 대한 연구가 이루어지지 못하였다. 둘째, 혈청 IL-6, VEGF, CRP에 영향을 줄 수 있는 다양한 인자- 음주, 외상, 스트레스에 대한 충분한 교정이 이루어지지 않았고, 특히 *H. pylori* 감염 정도와의 연관성에 대한 분석이 없었다. 셋째, 대상 환자의 수가 너무 적었다.

내시경 점막하 박리술 시행 전 위선종과 점막암종의 구별은 혈청 검사만으로 구별할 수 없으며, 내시경 점막하 박리술 시행 전 내시경 소견 등을 고려하여 내시경 치료 여부를 결정하여야 하겠다.

## 요 약

**목적:** 위선종과 점막암종의 근치 치료로 현재 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)이 광범위하게 사용되고 있다. 하지만 내시경 조직검사서 위선종 혹은 점막암종으로 진단된 후 실제 내시경 점막하 박리술 시행 후 진단의 불일치율이 30% 전후로 높기 때문에 혈청학적 검사-혈청 IL-6, VEGF, CRP를 통해 어느 정도 예측 가능한지를 보고자 이번 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** 2004년 7월부터 2006년 12월까지 내시경 점막하 박리술을 시행하여 위선종, 점막암종으로 확진된 환자 53명(저도 위선종 10명, 고도 위선종 18명, 점막암종 25명)과 정상 대조군 60명을 대상으로 혈청 IL-6, VEGF, CRP를 측정하였다. **결과:** 혈청 IL-6은 정상 대조군에 비해 위선종 환자와 점막암종 환자에서 유의한 증가를 보였다( $p < 0.05$ ). 특히, 고도 위선종 환자가 저도 위선종, 점막암종 환자에 비해 유의한 증가를 보였다( $p < 0.01$ ). 혈청 VEGF는 정상 대조군에 비해 위선종과 점막암종 환자에서 유의하게 증가 소견을 보였으나( $p < 0.01$ ) 위선종 환자 간 또는 점막암종 환자 간에는 유의한 차이가 없었다. 그리고, 고도 위선종 환자와 점막암종 환자에서 저도 위선종 환자에 비해 양성 예측치가 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ). 혈청 CRP는 정상 대조군에 비해 점막암종 환자에서 유의하게 증가 소견을 보였으나( $p < 0.05$ ), 위선종 환자 간 또는 점막암종 환자 간에는 유의한 차이가 없었다.

그리고, 고도 위선종 환자과 점막암종 환자에서 양성률, 민감도, 양성 예측치가 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ). **결론:** 내시경 점막하 박리술 시행 전 정상 대조군에 비해 위선종, 점막암종 환자에서 혈청 IL-6, VEGF, CRP의 의미 있는 증가를 보였고, 특히, 고도 위선종 환자에서 저도 위선종, 점막암종 환자에 비해 혈청 IL-6의 의미 있는 증가를 볼 수 있었다.

**색인단어:** Serum IL-6, VEGF, CRP, 위선종, 점막암종

## 참고문헌

- Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986;8:1-27.
- Zinvy J, Wang TC, Yantiss R, et al. Role of therapy or monitoring in preventing progression to gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:50-60.
- Ohno S, Fujii T, Ueda S, et al. Predictive factors and timing for liver recurrence after curative resection of gastric carcinoma. *Am J Surg* 2003;185:258-263.
- Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, et al. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. *Gut* 1996;38:177-181.
- Bodger K, Crabtree JE. *Helicobacter pylori* and gastric inflammation. *Br Med Bull* 1998;54:139-150.
- Blaser MJ, Parsonnet J. Parasitism by the 'slow' bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J Clin Invest* 1994;94:4-8.
- Forman D. *Helicobacter pylori* infection and cancer. *Br Med Bull* 1998;54:71-78.
- O'Connor F, Buckley M, O'Morain C. *Helicobacter pylori*: the cancer link. *J R Soc Med* 1996;88:674-678.
- Chatelain D, de Lajarte Thirouard AS, Tiret E, Flejou JF. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in heterotopic gastric mucosa: common pathogenesis with Barrett's adenocarcinoma? *Virchows Arch* 2002;441:406-411.
- Tanahashi T, Kita M, Kodama T, et al. Cytokine expression and production by purified *Helicobacter pylori* urease in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2000;68:664-671.
- Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, et al. Relation between cytokines and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Helicobacter* 2001;6:116-124.
- Arii K, Tanimura H, Iwahashi M, et al. Neutrophil functions and cytokine production in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47:291-297.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
- Senger DR, Brown LF, Claffey KP, et al. Vascular permeability factor, tumor angiogenesis and stroma generation. *Invasion Metastasis* 1994;14:385-394.
- Ikeguchi M, Oka S, Saito H, et al. The expression of vascular endothelial growth factor and proliferative activity of cancer cells in gastric cancer. *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384:264-270.
- Maehara Y, Kabashima A, Koga T, et al. Vascular invasion and potential for tumor angiogenesis and metastasis in gastric carcinoma. *Surgery* 2000;128:408-416.
- Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736-741.
- Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, et al. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:889-894.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
- Kim HK, Song KS, Park YS, et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer* 2003;39:184-191.
- Jang JS, Lee EJ, Lee SW, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer and gastric adenoma. *Korean J Gastroenterol* 2007;49:256-263.
- Min BH, Lee JH, Kim JJ, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: comparison with endoscopy mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P). *Dig Liver Dis* 2009; 41:201-209.
- Park EH, Choi SR, Jeong JS, et al. The histologic discrepancy before and after endoscopic submucosal dissection of gastric adenoma and early gastric cancer. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;34:125-131.
- Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy* 2004; 36:390-396.
- Hay LJ. Surgical management of gastric polyp and adenomas. *Surgery* 1956;39:114-119.
- Jo YJ, Lee SJ, Jo JY, et al. The effectiveness of biomarkers to detect micrometastasis of gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:45.
- Oh SY, Kwon HC, Kim SY, et al. Clinicopathologic significance of HIF-1 $\alpha$ , p53, and VEGF expression and preoperative serum VEGF level in gastric cancer. *BMC Cancer*



- 2008;8:123.
  28. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003;52:111-116.
  29. Wu CW, Wang SR, Chao MF, et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1417-1422.
  30. Yonemura Y, Endo Y, Fujita H, et al. Role of vascular endothelial growth factor C expression in the development of lymph node metastasis in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:1823-1829.
  31. Huang SP, Wu MS, Wang HP, et al. Correlation between serum levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1165-1169.
  32. McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, et al. A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery. *Am J Surg* 1995;170:319-322.
  33. De Mello J, Struthers L, Turner R, Cooper EH, Giles GR. Multivariate analyses as aids to diagnosis and assessment of prognosis in gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 1983;48:341-348.
-