

위축성 위염의 선별을 위한 혈청 Pepsinogen 검사의 유용성

채효진¹ · 이제훈¹ · 임지향¹ · 김명신¹ · 김용구¹ · 한경자¹ · 강창석² · 심상인² · 김진일³ · 박수현³

가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 병원병리학교실², 내과학교실³

Clinical Utility of Serum Pepsinogen Levels as a Screening Test of Atrophic Gastritis

Hyojin Chae, M.D.¹, Je-Hoon Lee, M.D.¹, Jihyang Lim, M.D.¹, Myungshin Kim, M.D.¹, Yonggoo Kim, M.D.¹, Kyungja Han, M.D.¹, Chang-Suk Kang, M.D.², Sang-In Shim, M.D.², Jin-Il Kim, M.D.³, and Soo-Heon Park, M.D.³

Departments of Laboratory Medicine¹, Hospital Pathology² and Internal Medicine³, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : Atrophic gastritis is a well known risk factor for gastric adenocarcinoma. Its confirmatory diagnosis requires histology via endoscopy, which is an invasive method; therefore, periodic follow up evaluation as a screening method is difficult to perform. We evaluated the clinical utility of serum pepsinogens (PG) as a biomarker for screening of atrophic gastritis.

Methods : The study population consisted of 130 selected dyspeptic patients (M:F=52:78; age, 16-105 yrs; mean age, 50.8 yrs) who had undergone a diagnostic endoscopy. The serum pepsinogen test was performed by a latex turbidimetric immunoassay method (HBI, Korea) using Toshiba-200FR automatic analyzer. The PGI, II level and PGI:PGII ratio of non-atrophic gastritis group were compared with those of atrophic gastritis group, and a correlation with *Helicobacter pylori* infection was examined. Cut-off points for screening of atrophic gastritis were determined.

Results : The mean serum concentration of PGI showed a decline from normal (60.7 ng/mL), non-atrophic gastritis (54.2 ng/mL), and atrophic gastritis (51.8 ng/mL) to gastric adenocarcinoma (32.6 ng/mL). The mean ratio of PGI:PGII was lower in atrophic gastritis (3.2) compared to non-atrophic gastritis (4.7) ($P=0.021$). In patients with *H. pylori* infection, the mean serum PGII level was higher and the PGI:PGII ratio was lower than those in patients without *H. pylori* infection, and the differences were statistically significant. For screening of atrophic gastritis, the best cut-off point of PGI:PGII ratio was 4, with a sensitivity of 82.6% and specificity of 91.7%.

Conclusions : The serum pepsinogen test is a useful biomarker for screening of atrophic gastritis, a well-known precancerous lesion of gastric adenocarcinoma. Measuring both pepsinogen I and II concentrations simultaneously to obtain pepsinogen I/II ratio provides a clinically useful information for the detection of atrophic gastritis. (*Korean J Lab Med* 2008;28:201-6)

Key Words : Atrophic gastritis, Pepsinogen, Pepsinogen I/II ratio, Gastric cancer

서 론

접 수 : 2008년 1월 31일

접수번호 : KJLM2115

수정본접수 : 2008년 4월 22일

게재승인일 : 2008년 5월 7일

교신저자 : 임 지 향

우 150-713 서울시 영등포구 여의도동 62

가톨릭대학교 성모병원 진단검사의학과

전화 : 02-3779-2158, Fax : 02-3779-2285

E-mail : ljh117@catholic.ac.kr

위암은 우리나라에서 전체 암 발생 중 남자에서는 24.0%, 여자에서는 15.3%를 차지하여, 남자에서는 발생률 1위, 여자에서는 발생률 2위이며[1], 위암의 위험도는 위축성 위염의 등급(grade)과 범위에 비례하여 증가하기 때문에[2], 위축성 위염을 진단하

고 추적하는 것은 위암의 조기 선별에 매우 중요하다[3].

펩시노젠은 위액 중 단백 분해 효소인 펩신의 효소 전구체로서 I형과 II형의 두 가지 형태가 존재하며, 위에서 분비되는 총 펩시노젠의 약 1%정도가 혈관으로 배출되므로 혈청 펩시노젠 검사로 위 세포의 분비능을 간접적으로 평가할 수 있다[4]. 펩시노젠 I은 위기저부(fundus) 점막의 으뜸세포(chief cell) 및 mucous neck cell에서 분비되고[5], 펩시노젠 II는 으뜸세포뿐 아니라 무문샘(pyloic gland)이나 근위부 십이지장 점막의 Brunner's gland에서도 분비되므로[6] 위축성 위염에서는 혈청 펩시노젠 I 농도와 펩시노젠 I/II비가 감소하여[7] 혈청 펩시노젠 I 농도와 펩시노젠 I/II비가 위점막의 위축의 정도를 반영하는 유용한 지표라는 보고들이 있다[8].

본 연구에서는 위암 발생 위험률을 증가시키는 전구병변으로 잘 알려져 있는 위축성 위염 선별을 위한 혈청 표지자로서 펩시노젠 검사의 유용성을 평가해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

소화불량, 상복부통증 등의 위장증상으로 가톨릭의대 성모병원 소화기내과에 내원하여 위내시경을 시행하였던 환자 중 혈청 펩시노젠 I, II 농도 측정이 가능했던 130명에서 후향적으로 의무기록지를 조사하였다. 남자가 52명, 여자가 78명이었으며, 나이는 16-105세, 평균 연령은 50.8세였다.

위내시경 소견상 장내 화생(intestinal metaplasia), 이형성(dysplasia) 또는 위암이 의심되는 병변이 있을 경우 조직 검사를 시행하였으며, 조직학적 분류는 updated Sydney system classification of gastritis를 따랐다. 위내시경 소견 및 조직학적 결과를 종합하여 대상군을 정상군(n=16명), 비위축성 위염군(n=51명), 위축성 위염군(n=59명) 및 위암군(n=4명)으로 분류하였다. 비위축성 위염군에는 홍반성 위염(erythematous gastritis), 미란성 위염(erosive gastritis), 출혈성 위염(hemorrhagic gastritis) 등이 포함되었으며, 진행된 위축 또는 장내 화생 소견이 없는 위염이 이에 포함되었다.

2. 방법

혈청 펩시노젠 검사는 위내시경 시행 후 일반화학검사가 의뢰되었던 환자의 잔여 혈청 검체를 사용하였으며, 검체는 검사 시행전까지 -70°C 이하에서 냉동보관하였다. 혈청 펩시노젠 검사에는 라텍스응집면역비탁법(latex turbidometric immu-

noassay, LTIA)을 이용한 HiSens 펩시노젠 시약(HBI Co., Anyang, Korea)을 사용하였고 Toshiba-200FR (Toshiba Medical Systems Co., Tokyo, Japan) 자동화 장비를 이용하여 펩시노젠 I, II 농도를 측정하였으며 펩시노젠 I/II비를 산출하였다.

혈청 펩시노젠 I, II 농도 및 펩시노젠 I/II비를 정상군, 비위축성 위염군, 위축성 위염군 그리고 위암군으로 나누어 비교하였고, 또한 이들 대상자 중에서 요소호기검사(urea carbon breath test) (n=8) 또는 위내시경 생검 조직으로 Warthin-Starry silver stain을 시행하였던(n=25) 33명 환자들에서 혈청 펩시노젠 농도와 *H. pylori* 감염과의 상관성을 평가해보았다.

3. 통계 분석

혈청 펩시노젠 I, II 농도와 펩시노젠 I/II비의 위 질환별 비교에는 Kruskal-Wallis test와 사후검정으로 Mann-Whitney U test를 사용하였으며 *H. pylori* 감염과의 상관성 여부는 Mann-Whitney test를 사용하여 평가하였다. 위 질환별 연령 비교는 Kruskal-Wallis test와 사후검정으로 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 각각의 질환에서 연령과 펩시노젠 I, II 농도 및 펩시노젠 I/II비와의 상관성 검증에는 Pearson correlation을 사용하였다. 위축성 위염 선별을 위한 펩시노젠 I/II비의 경계치(cut-off)는 receiver operating characteristic (ROC) curve를 이용하여 계산하였다. 통계분석에는 MedCalc software (MedCalc®, Mariakerke, Belgium)를 사용하였다.

결 과

위내시경 소견 및 조직 검사 소견상 59명이 위축성 위염(나이 22-71세, 평균 연령 54.1세, M:F 23:36), 51명이 비위축성 위염(나이 14-105세, 평균 연령 49.4세, M:F 20:31), 16명이 정상(나이 16-75세, 평균 연령 39.8세, M:F 4:12) 그리고 4명이 위암(나이 56-74세, 평균 연령 64.5세, M:F 4:0)으로 진단을 받았다(Table 1). 질환 간 연령 비교 결과 위축성 위염군과 정상군 간 그리고 위암군과 정상군 간에 유의한 차이를 보였으나($P=0.006$, $P=0.016$) 각각의 질환군에서 연령과 펩시노젠 I, II 농도 및 펩시노젠 I/II비와의 상관성은 통계적인 유의성이 없었다. 혈청 펩시노젠 I의 평균 농도는 정상군에서 60.7 ng/mL, 비위축성 위염군에서 54.2 ng/mL, 위축성 위염군에서 51.8 ng/mL, 위암군에서 32.6 ng/mL로(Table 2) 정상군, 비위축성 위염군, 위축성 위염, 위암군으로 갈수록 낮아지는 경향을 보였다. 펩시

Table 1. Characteristics of the study population

	N	Age mean±SD	Age distribution, N (%)				Male, N (%)
			<49	50-59	60-69	>70	
NM	16	39.8±17.7	11 (68.8)	3 (18.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	4 (25.0)
AG	59	54.1±10.7	18 (30.5)	20 (33.9)	20 (33.9)	1 (1.7)	23 (39.0)
NAG	51	49.4±18.0	27 (52.9)	12 (23.5)	6 (11.8)	6 (11.8)	20 (39.2)
CA	4	64.5±9.3	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	4 (100)

Abbreviations: NM, normal gastric mucosa; AG, atrophic gastritis; NAG, non-atrophic gastritis; CA, gastric adenocarcinoma.

Table 2. Serum concentrations of pepsinogen I, II and pepsinogen I/II ratios in subjects with normal gastric mucosa (NM), non-atrophic gastritis (NAG), atrophic gastritis (AG) and gastric adenocarcinoma (CA) (mean±SD)

	NM (n=16)	NAG (n=51)	AG (n=59)	CA (n=4)
PGI (ng/mL)	60.7±41.3	54.2±33.2	51.8±33.2	32.6±40.0
PGII (ng/mL)	9.3±6.2	13.5±7.9	16.2±7.9	14.8±10.0
PGI:PGII	6.5±2.5	4.7±1.5	3.2±1.5	2.2±2.0

Abbreviations: PG, pepsinogen; See Table 1.

Table 3. Mean serum concentrations of pepsinogen I, II and pepsinogen I/II ratios in subjects with non-atrophic gastritis (NAG) and atrophic gastritis (AG)

	NAG (n=51)	AG (n=59)	P-value
PGI (ng/mL)	54.2	51.8	0.578
PGII (ng/mL)	11.5	16.2	0.074
PGI:PGII	4.7	3.2	0.021

Abbreviations: See Table 2.

Table 4. Mean serum concentrations of pepsinogen I, II and the pepsinogen I/II ratios in subjects with non-atrophic gastritis (NAG) and atrophic gastritis (AG) according to *Helicobacter pylori* infection status

	Total (n=33)			NAG (n=12)			AG (n=21)		
	HP+ (n=21)	HP- (n=12)	P-value	HP+ (n=6)	HP- (n=6)	P-value	HP+ (n=13)	HP- (n=13)	P-value
PGI (ng/mL)	64.8	65.6	0.425	75.3	81.2	0.848	55.1	53.8	1.3
PGII (ng/mL)	19	14.2	0.029	17.8	14.7	0.604	19.7	11.3	0.008
PGI:PGII	3.8	5	0.028	4.6	5.3	0.257	3	5.3	0.037

Abbreviations: HP+, confirmed *H. pylori* positive cases by urea carbon breath test or Warthin-Starry silver stain in histology, HP-, *H. pylori* negative cases; See Table 2.

노겐 I/II비 또한 평균값이 정상군에서 6.5, 비위축성 위염군에서 4.7, 위축성 위염군에서 3.2, 위암군에서 2.2의 값을 보여 정상군, 비위축성 위염군에 비해 위축성 위염군, 위암군에서 낮은 경향을 보였다. 특히, 비위축성 위염군에 비해 위축성 위염군에서 펩시노겐 I/II비가 낮은 것은 통계적으로 유의하였다(P=0.021) (Table 1-3).

H. pylori 감염과 펩시노겐의 상관성 평가를 위해 *H. pylori* 감염 여부를 확인하였던 33명 중 21명이 *H. pylori* 감염으로 판명되었으며 이 중 13명이 위축성 위염군(평균 연령 53.9세, M:F 5:8), 6명이 비위축성 위염군(평균 연령 41.5세, M:F 2:4), 2명이 정상군(평균 연령 62.5세, M:F 1:1)에 속해 있었다. *H. pylori* 감염 여부를 확인하였던 33명을 대상으로 하였을 때 *H. pylori* 양성인 군에서 펩시노겐 II 농도가 *H. pylori* 음성인 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며(P=0.029) 펩시노겐 I/II비는 통계적으로 유의하게 낮았다(P=0.028). 질환별로 살펴보면 비위

축성 위염군 내에서는 *H. pylori* 양성인 군과 *H. pylori* 음성인 군 사이에 펩시노겐 I, II 농도와 펩시노겐 I/II비는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 위축성 위염군 내에서는 *H. pylori* 양성인 군에서 *H. pylori* 음성인 군보다 펩시노겐 II 농도가 통계적으로 유의하게 높아(P=0.008), 펩시노겐 I/II비가 *H. pylori* 음성인 군보다 낮게(P=0.037) 측정되었다(Table 4).

위축성 위염군 59명과 정상군과 비위축성 위염군을 합친 57명의 대조군을 대상으로 ROC 곡선을 이용하여 위축성 위염 선별을 위한 가장 적절한 기준치를 구한 결과, 펩시노겐 I/II비 4 미만을 기준으로 설정하였을 때, 민감도 82.6%, 특이도 91.7%의 결과를 보였다(Fig. 1).

고 찰

위축성 위염은 염증반응에 의해 위선(gland)의 수가 감소하

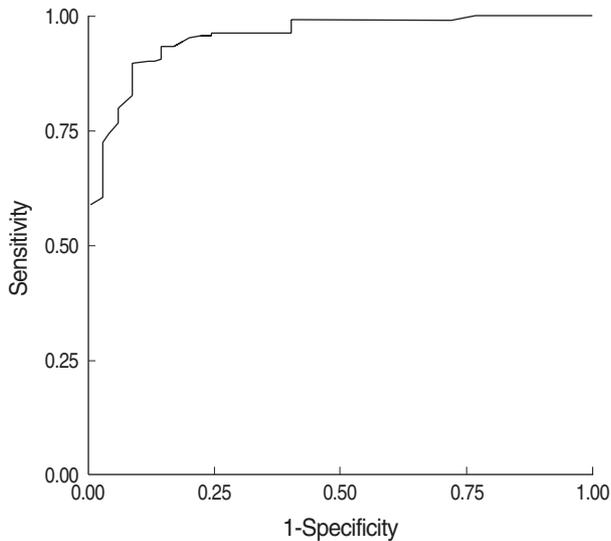


Fig. 1. Receiver operating curve (ROC) for pepsinogen I/II ratio for screening of atrophic gastritis (cut-off value: pepsinogen I/II ratio <4, sensitivity: 82.6%, specificity: 91.7%).

므로 으뜸세포의 수도 감소하게 되고 이는 유문샘이나 장내 화생으로 대체된다. 따라서 위기저부 점막의 으뜸세포 및 mucous neck cell에 의해 분비되는 혈청 펩시노겐 I의 농도는 낮아지고 [4], 으뜸세포뿐만 아니라 유문샘이나 근위부 십이지장 점막의 Brunner's gland에서도 분비되는 [5] 펩시노겐 II의 수치는 변화가 없거나 소량 감소, 또는 증가할 수 있다. 그러므로 혈청 펩시노겐 I 농도나 펩시노겐 I/II비는 위기저부 점막의 세포와 선의 수를 반영하므로, 위점막의 위축 정도와 관련이 있다고 볼 수 있다. 본 연구 결과에서도 위축성 위염군에서 혈청 펩시노겐 I 농도와 펩시노겐 I/II비가 정상군이나 비위축성 위염군에 비해 낮은 경향을 보였다. 특히 위축성 위염군에서 비위축성 위염군에 비해 펩시노겐 I/II비가 낮은 것은 통계적으로 유의하였다 ($P=0.021$).

위암의 위험인자 중 하나인 *H. pylori* 감염은 펩시노겐 II의 증가를 가져오는 것으로 알려져 있고 이것은 염증반응과 cytokine 분비에 의한 것으로 생각되고 있으며 [9, 10], 그 결과로 *H. pylori* 감염이 있는 군은 감염이 없는 군에 비해 펩시노겐 I/II비가 감소하게 된다 [11]. 본 연구에서도 *H. pylori* 감염이 있는 군은 *H. pylori* 감염이 없는 군에 비해 펩시노겐 II 농도가 유의하게 높았으며, 이로 인해 펩시노겐 I/II비가 통계적으로 유의하게 감소하였다. 질환별로 살펴보면 비위축성 위염군에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 위축성 위염군 내에서 *H. pylori* 감염이 있는 군은 *H. pylori* 감염이 없는 군에 비해 펩시노겐 II 농도가 유의하게 높았으며, 펩시노겐 I/II비가 통계적으로 유의하게 감소하였다.

국내에서 529명의 상부위장관 질환 환자를 대상으로 한 백 등 [12]의 보고에서도 본 연구 결과와 마찬가지로 *H. pylori* 양성군에서 펩시노겐 II 농도가 높았으며, 펩시노겐 I/II비가 낮았다. 다만 위축성 위염군의 평균 펩시노겐 II 농도는 20.0 ng/mL로 본 연구 결과와 유사하나 평균 펩시노겐 I 농도가 69.6 ng/mL로 본 연구 결과보다 높았으며 펩시노겐 I/II비도 4.2로 본 연구 결과보다 높은 수치를 나타내었다. 이와 같은 차이는 백 등의 보고에서는 위축성 위염의 진단을 내시경 소견 단독으로 판단하였으며, 본 연구에서는 내시경 소견과 조직학적 소견을 종합하여 진단하였기 때문에 진단방법에 의한 차이를 보이는 것으로 여겨진다. 그러나 백 등의 보고에서도, *H. pylori* 양성인 위축성 위염군에서 펩시노겐 I/II 비가 위궤양, 십이지장궤양, 역류식도염 중 가장 낮은 수치를 보여, 위축성 위염과 *H. pylori* 감염의 2가지 요인이 모두 동반되었을 경우 펩시노겐 I/II비가 낮은 수치를 보이는 점은 동일하였다.

위축성 위염의 선별을 위한 적절한 기준치는, 전 세계적으로 각 나라의 위암 발생률에 따른 차이를 보이는데, 대규모의 유럽 다기관 전향연구에서는 펩시노겐 I/II비 5.6을 65%의 민감도와 77.9%의 특이도를 보이는 적정치로 보고한 바 있다 [13]. 위암의 발생률이 국내와 비슷한 일본에서는 위암의 선별기준으로 혈청 펩시노겐 I 농도 75 ng/mL 미만 [14] 또는 펩시노겐 I/II비 3 미만을 기준으로 채택하고 있다 [15, 16]. 본 연구 결과에서는 위축성 위염의 선별기준으로 ROC curve 상 펩시노겐 I/II비로 4 미만을 설정하였을 때 가장 좋은 민감도(82.6%)와 특이도(91.7%)를 보였다. 펩시노겐 I 농도는 52 ng/mL 미만을 기준으로 설정하였을 경우 57.1%의 민감도와 56.9%의 특이도를 보여 펩시노겐 I 농도 단독으로 위축성 위염의 선별검사지표로 사용하는 것보다는 펩시노겐 I/II비와 함께 보조적인 지표로 이용하는 것이 좀 더 효과적인 위축성 위염의 선별검사가 될 것으로 생각한다.

연령과 펩시노겐의 상관성여부에 관한 일부 보고에서는 연령이 증가함에 따라 위점막의 위축성 변화가 동반되지만 펩시노겐 I은 연령이 증가할수록 증가하는 반면 펩시노겐 I/II비는 감소하는 것으로 보고되고 있으나 [16], 본 연구 결과에서는 각각의 질환별로 분석하였을 때 연령과 펩시노겐 I, II 농도 및 I/II 비와의 상관성은 없었다. 이는 본 연구의 대상군의 수가 적기 때문일 수 있으므로 연령에 따른 기준치가 필요한지에 대한 연구는 더 많은 대조군을 대상으로 하는 추후 연구가 필요하다. 그리고 위축성 위염뿐만 아니라 위암의 선별을 위한 혈청 펩시노겐 측정의 임상적인 유용성에 대한 검토와 적정치 산출에 대한 연구도 필요할 것이라고 생각된다. 또한 위축성 위염의 보다 정확한 선별을 위해서는 사용하는 시약 및 장비에 따른 변이가

고려된 합리적인 기준치를 각 검사실에서 자체 확립하여야 할 것으로 생각한다.

이상으로 혈청 펩시노겐 검사는 위암 발병률이 높은 국내 현실에서 위암의 전구병변인 위축성 위염의 선별에 도움이 되는, 비침습적이고 자동화 검사가 가능한 혈청 표지자이며, 특히 펩시노겐 I, II를 동시에 측정하여 I/II비의 감소 정도를 판정하는 것이 위축성 위염을 선별하는데 유용한 것으로 사료된다.

요 약

배경 : 위축성 위염은 위암의 잘 알려진 위험인자로 확진은 내시경검사를 통한 조직학적 진단이지만 침습적인 방법으로 주기적인 추적 검사가 어려운 경우도 있다. 따라서 저자들은 위축성 위염의 선별을 위한 혈청표지자로서 펩시노겐 검사의 임상적 유용성을 평가해보았다.

방법 : 소화불량 증상으로 위내시경을 시행받은 130명의 환자를 대상으로 하였다. 혈청 펩시노겐 검사에는 HBI사의 라텍스응집면역비탁법 시약으로 Toshiba-200FR 자동화 장비를 이용하여 측정하였다. 위축성 위염군과 비위축성 위염군 간의 펩시노겐 I, II 농도와 펩시노겐 I/II비를 평가하였으며 *Helicobacter pylori* 감염과의 연관성도 분석하였다. 또한 위축성 위염의 선별을 위한 기준치를 산출하였다.

결과 : 펩시노겐 I의 평균 혈청 농도는 정상군(60.7 ng/mL), 비위축성위염군(54.2 ng/mL), 위축성 위염군(51.8 ng/mL), 위암군(32.6 ng/mL) 순으로 낮았으며, 펩시노겐 I/II비는 비위축성 위염군에(4.7) 비해 위축성 위염 환자군에서(3.2) 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.021$). *H. pylori* 감염이 동반된 경우에는 감염이 없는 군에 비해 펩시노겐 II 농도가 높고 펩시노겐 I/II 비는 낮았으며 이는 모두 통계적으로 유의하였다. 위축성 위염의 선별에는 펩시노겐 I/II비 4 미만을 기준으로 설정하였을 때 가장 좋은 민감도(82.6%)와 특이도(91.7%)를 보였다.

결론 : 혈청 펩시노겐 검사는 위암의 전구병변인 위축성 위염의 선별에 유용한 혈청 표지자이며, 펩시노겐 I, II를 동시에 측정하여 I/II비의 감소 정도를 판정하는 것이 위축성 위염을 검출하는데 있어 임상적으로 유용한 것으로 생각된다.

참고문헌

- Shin HR, Jung KW, Won YJ, Park JG. 2002 annual report of Korea central cancer registry: based on registered data from 139 hospitals. *Cancer Res Treat* 2004;36:103-14.
- Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihämäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985;35:173-7.
- Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1714-9.
- Samloff IM. Cellular localization of group I pepsinogens in human gastric mucosa by immunofluorescence. *Gastroenterology* 1971;61:185-8.
- Samloff IM and Liebman WM. Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. *Gastroenterology* 1973;65:36-42.
- Korstanje A, den Hartog G, Biemond I, Lamers CB. The serological gastric biopsy: a non-endoscopical diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;236(S):S22-6.
- Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, Ariei K, Tamai H, Oka M, et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med* 2007;46:261-6.
- Sipponen P, Härkönen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab* 2002;28:505-15.
- Lorente S, Doiz O, Trinidad Serrano M, Castillo J, Lanás A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002;50:13-8.
- Fukuda H, Saito D, Hayashi S, Hisai H, Ono H, Yoshida S, et al. *Helicobacter pylori* infection, serum pepsinogen level and gastric cancer: a case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:64-71.
- Miki K and Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J Dig Dis* 2007;8:8-14.
- Paik CN, Chung IS, Nam KW, Kwon JH, Chang JH, Suh JP, et al. Relationship between pepsinogen I/II ratio and age or upper gastrointestinal diseases in *Helicobacter pylori*-positive and negative subjects. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:84-91. (백창렬, 정인식, 남관우, 권정현, 장재혁, 서정필 등. *Helicobacter pylori* 양성, 음성 환자에서 각종 상부위장관 질환과 나이에 따른 펩시노겐 I/II 비. *대한소화기학회지* 2007;50:84-91.)
- Broutet N, Plebani M, Sakarovitch C, Sipponen P, Megraud F; Eurohepygast Study Group. Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics. *Br J Cancer* 2003;88:1239-47.
- Miki K, Ichinose M, Shimizu A, Huang SC, Oka H, Furihata G, et al.

- Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:133-41.
15. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino AM. Accuracy of screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 1995;30:452-60.
16. Aoki K, Misumi J, Kimura T, Zhao W, Xie T. Evaluation of cutoff levels for screening of gastric cancer using serum pepsinogens and distributions of levels of serum pepsinogen I, II and of PG I/PG II ratios in a gastric cancer case-control study. *J Epidemiol* 1997;7:143-51.