

폐결핵 환자에서 종양표지자 CYFRA 21-1의 특이도 분석

국립마산결핵병원*, 고신대학교 의과대학 흉부외과학교실 †, 부산대학교 의과대학 내과학교실 ‡

하현철*, 이재성 †, 송선대*, 김철민*, 이민기 ‡, 김인주 ‡

= Abstract =

Analysis of Specificity for Tumor Marker CYFRA 21-1 in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Hyun Cheol Ha, M.D.,* Jae Sung Lee, M.D., † Sun Dae Song, M.D.,*
Cheol Min Kim, M.D.,* Min Gi Lee, M.D., ‡ In Joo Kim, M.D. ‡

*National Masan Tuberculosis Hospital, Masan

† Department of Thoracic Surgery, College of Medicine, Kosin University, Pusan, Korea

‡ Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Pusan

Background : CYFRA 21-1 is a tumor marker which measures a fragment of cytokeratin 19 expressed by epithelial cells in bronchus. It is known that cytokeratin 19 is abundant in squamous epithelial cell cancer of the lung. However, if the incidence of elevated serum CYFRA 21-1 level in patients with benign lung diseases or pulmonary tuberculosis with severe parenchymal damage is high the specificity of CYFRA 21-1 could be decreased. The purpose of this study is to investigate the changes of serum CYFRA 21-1 according to the degree of parenchymal damage and the usefulness of CYFRA 21-1 for diagnosing possibly combined lung cancer in patients with pulmonary tuberculosis.

Method : We studied the changes of serum CYFRA 21-1 according to the sputum AFB stain, radiologic manifestation and history of treatment in 81 patients with pulmonary tuberculosis, and 20 healthy persons, 25 patients with lung cancer, as a control group. CYFRA 21-1 concentration in serum was quantified by the immunoradiometry assay(Centocor[®]).

Result : The results were as follow ; Serum CYFRA 21-1 level was significantly lower in patients with pulmonary tuberculosis($1.54 \pm 1.19\text{ng/mL}$, $p < 0.01$) as compared to patients with lung cancer($12.25 \pm 15.97\text{ng/mL}$), and was slightly higher than the level in healthy persons($0.90 \pm 0.49\text{ng/mL}$) but there was no significant difference. Serum CYFRA 21-1 level was below the cut-off value of 3.3ng/mL in 95 percent of patients with pulmo-

nary tuberculosis but it was above the cut-off value in 64 percent of patients with lung cancer. Serum CYFRA 21-1 level was significantly higher in the initial treatment group ($1.91 \pm 1.55 \text{ ng/mL}$, $p < 0.05$) as compared to the treatment failure group ($0.92 \pm 0.30 \text{ ng/mL}$). According to the sputum AFB smear, serum CYFRA 21-1 level in patients with negative result was slightly higher than the level in patients with positive result but there was no significant difference. According to the radiologic manifestation, serum CYFRA 21-1 level was significantly higher in patients with infiltrative lesion ($2.15 \pm 1.63 \text{ ng/mL}$, $p < 0.01$) as compared to patients with destructive lesion ($1.04 \pm 0.54 \text{ ng/mL}$). As the size of cavity or destructive lesion was larger, the level was significantly lower ($p < 0.05$).

Conclusion : As serum CYFRA 21-1 level was significantly higher in the initial treatment group and patients with infiltrative lesion, it suppose to be closely related with the degree of parenchymal damage of the lung of the pulmonary tuberculosis. However CYFRA 21-1 could be useful method for diagnosing lung cancer even in patients with pulmonary tuberculosis combined with lung cancer because of the fact that it was below the cut-off value of 3.3 ng/mL in 95 percent of patients with pulmonary tuberculosis.

Key words : Tuberculosis, CYFRA 21-1, Tumor marker

서 론

CYFRA 21-1은 기관지 상피 세포와 같은 가중층 상피 세포를 포함한 단순 상피 세포 및 상피 종양 세포의 세포질에 존재하는 cytokeratin subunit 19분절을 검출하는 종양표지자로서^{1,2)}, 상피 세포의 분해 및 상피 종양 세포의 파괴시 혈청 내로 유리되는 cytokeratin 분절의 혈중 농도를 면역방사계수법으로 측정하여 폐암의 진단, 조직학적 분류, 치료효과 판정 및 추적관찰 그리고 재발의 조기발견 등에 보조적으로 사용하고있는 임상검사 지표이다³⁻⁵⁾.

최근 CYFRA 21-1의 진단적 민감도 및 특이도가 폐암의 편평 상피 세포암에서 다른 종양표지자에 비해 우수하다는 보고들이 있으나^{6,7)}, 폐암이외의 양성질환 특히 폐실질의 손상이 심하여 cytokeratin 분절이 혈청 내로 많이 유리될 것으로 예상되는 진행성 폐결핵환자 혹은 흉부 방사선 소견상 공동을 보이는 양성 폐종양 등의 환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 진단 양성 기준치 보다 높게 나타내는 경우가 많다면 이 검사법의 특이도는 감소할 것이며, 이와 같은 환자에서 폐암이 동반되었을 때 폐암진단의 보조적 수단으로서 CYFRA 21-1의 측정은 의미가 없을 것이다.

이에 저자는 폐실질의 손상정도와 공동 및 폐허탈의 유무에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치의 변화를 보기 위해 국립 마산 결핵병원에 입원중인 폐결핵 환자 81명을 대상으로 객담 결핵균 도말 검사 및 흉부 방사선 소견에 따른 병변의 양상과 질병 이환기간, 치료기간 및 치료반응 등의 임상적 특성에 따라 구분하여 혈중 CYFRA 21-1의 측정치를 비교 분석해 봄으로써 CYFRA 21-1의 측정이 폐암이 동반된 폐결핵환자에서 폐암진단에 유용한 검사법이 될 수 있을지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1997년 5월 1일부터 국립 결핵 병원에 입원하여 세균학 검사상 폐결핵으로 진단된 환자 400명중 단순흉부방사선 소견상 침윤성 병변만을 보이거나, 단일 공동성 병변 또는 폐 파괴성 병변을 보인 환자 81명을 대상으로 하였고, 대상환자를 객담 결핵균 도말 검사, 흉부 방사선 소견, 과거 치료력, 사회력 및 동반질환 유무에 따라 구분하여 혈중 CYFRA 21-1의

Table 1. Clinical materials

Group	Number of cases	Mean age (Range, year)	Sex male/female
Pulmonary tuberculosis	81	40.8 (19-65)	66/15
Lung cancer	25	57.3 (34-78)	20/5
Normal control	20	51.4 (32-68)	13/7

측정치를 비교분석 하였다. 대조군으로는 고신대학교 복음병원 및 부산대학교 부속병원에서 조직학적으로 폐암으로 진단된 폐암 환자 25명과 건강 검진인 20명으로 하였다.

대상군인 폐결핵 환자의 연령 분포는 19세에서 65세로 평균은 40.8세 였으며, 남자가 66명 여자가 15명이었고, 대조군인 폐암 환자에서는 34세에서 78세로 평균은 57.3세 였으며, 남자가 20명 여자가 5명이었다. 정상 대조군의 연령 분포는 32세에서 68세로 평균은 51.4세 였으며, 남자가 13명 여자가 7명이었다(Table 1).

2. 연구 방법

1) 혈중 CYFRA 21-1의 측정법

혈중 CYFRA 21-1의 측정은 연구 대상으로 분류된 환자의 혈액을 채혈하여 혈청을 분리한 후 -70℃의 초저온 냉동고에 보관하여 두었다가 검사 대상 집단 내에서 검체를 무작위로 선정하여 CIS Bio international(France)사의 시약을 이용, two site sandwich 법의 일종인 면역방사계수법(radioimmunoassay)으로 측정하였다.

혈청을 MCF7 세포주를 이용하여 쥐로부터 만들어진 일차 항체(KS 19-1)로 coat된 polystyrene spheres에 2~8℃에서 20시간 동안 유지시킨 후 증류수로 씻어 내고, 동위원소를 tagging한 일차 항체 (¹²⁵I-labeled BM 19-21)를 넣어 2~8℃에서 3시

간 동안 반응시켜 well type gamma counter를 이용하여 방사선량을 측정하였다.

측정된 방사선량을 표준혈청의 검량선을 이용하여 혈중농도(ng/mL)로 환산하였으며, 실험 오차를 줄이기 위하여 각 검체를 세차례 반복 검사하여 평균값을 취하였다.

2) 혈중 CYFRA 21-1의 측정치 기준 판정

본 연구에서 혈중 CYFRA 21-1의 진단 양성 기준치(cut-off value)는 3.3ng/mL로 하였고, 기준치 이상으로 나온 폐결핵 환자에서는 폐암 확진 및 폐암 동반 유무를 밝히기 위하여 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 기관지 내시경 및 기관지 세척 액의 세포학적 검사 등을 시행하였으며, 6개월간 폐결핵 치료에 따른 임상적 및 방사선학적 변화를 추적 관찰하여 폐암의 동반 가능성을 배제하였다.

3) 객담 결핵균 도말 검사에 따른 측정

폐결핵 환자의 객담 결핵균 도말 검사 결과에 따라 결핵균 양성 판정을 받은 환자는 양성균, 음성 판정을 받은 환자는 음성균으로 분류하여 혈중 CYFRA 21-1 측정치를 비교 분석하였다.

4) 흉부방사선 소견에 따른 측정

폐실질의 손상정도를 보기 위하여 흉부 방사선 소견상 단순한 결핵성 폐침윤 소견은 침윤성균, 등글고 경계가 분명하며 폐실질내 공동을 보이는 소견은 공동균,

형태가 일정하지 않고 경계가 불분명하며 섬유성 변화를 보이는 소견은 폐파괴군으로 분류하여 혈중 CYFRA 21-1 측정치를 비교 분석하였다.

또한, 흉부 방사선 사진상 보이는 공동 및 폐파괴 부위중 가장 긴 축을 자로 재어 공동 및 폐파괴 부위의 크기와 측정치와의 상관관계를 비교 분석하였다.

5) 과거 치료력에 따른 측정

폐결핵 환자의 질병 이환기간 및 치료기간에 따른 혈중 CYFRA 21-1 측정치와 상관관계를 보기 위하여 처음 폐결핵으로 진단 받은 때부터 CYFRA 21-1 측정 당시까지의 기간을 이환기간, 치료 개시 후 환자가 결핵약제를 복용한 총기간을 치료기간으로 정하였다.

폐실질의 파괴 정도와 결핵치료에 따른 측정치의 변화를 관찰하기 위하여 검사당시 1차 단기요법중인 환자를 초치료군, 1차 치료 후 2차 치료중인 환자를 재치료군, 3차 이상의 치료를 받고 있는 환자를 난치성군으로 분류하여 측정치를 비교 분석하였다.

6) 사회력 및 동반질환 유무에 따른 측정

폐결핵 환자를 음주 및 흡연 등의 사회력 및 간 질환, 당뇨, 신 질환, 고혈압 등의 동반질환 유무에 따라 분류하여 혈중 CYFRA 21-1의 측정치를 비교 분석하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSSWIN(statistical package for social sciences) 프로그램을 사용하였으며 전체 및 각 군에서 혈중 CYFRA 21-1 측정치의 정규 분포 여부를 확인하고, t-분석, 반복 분산분석(ANOVA) 및 상관분석을 시행하였다.

통계학적 의의는 p 값이 0.05 이하일 때 그 유의성을 인정하였다.

결 과

81명의 폐결핵 환자를 대상으로 객담 결핵균 도말 검사, 흉부 방사선 소견, 과거 치료력, 사회력 및 동반질환 유무에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치를 비교분석 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 폐결핵 환자와 대조군에서의 혈중 CYFRA 21-1의 측정치 비교

폐결핵 환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 0.37ng/mL에서 9.06ng/mL으로 평균치는 1.54 ± 1.19 ng/mL였고, 폐암 환자는 0.67ng/mL에서 58.0ng/mL로 평균치는 12.25 ± 15.97 ng/mL였으며, 정상인은 0.21ng/mL에서 1.88ng/mL로 평균치는 0.90 ± 0.49 ng/mL였다. 폐결핵 환자의 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 폐암환자의 측정치에 비하여 유의하게 낮았으며($P < 0.01$), 정상인의 측정치보다는 높았으나 유의한 차이는 없었다(Table 2).

연령 및 성별에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정

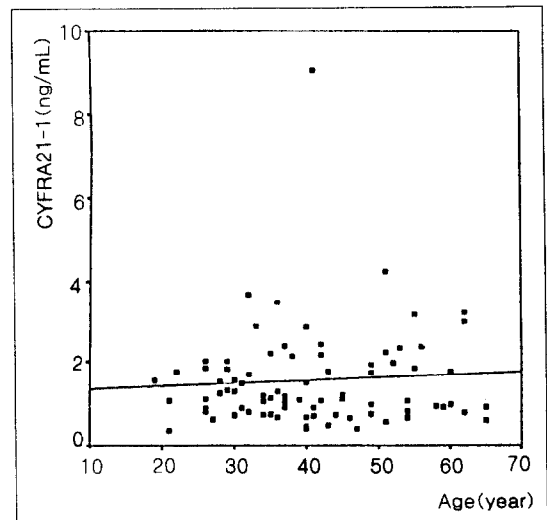


Fig. 1. Correlation between age and CYFRA21-1.

Table 2. Comparison of serum CYFRA 21-1 level between patient with pulmonary tuberculosis and control groups

Group	Serum CYFRA 21-1 level(ng/mL)		
	Mean \pm S.D.	Range	Median
Pulmonary tuberculosis	1.54 \pm 1.19	0.37 - 9.06	1.16
Male	1.70 \pm 1.26*		
Female	0.82 \pm 0.39		
Lung cancer	12.25 \pm 15.97 †	0.67 - 58.0	6.85
Normal control	0.90 \pm 0.49	0.21 - 1.88	0.71

* $p < 0.01$ vs female

† $P < 0.01$ vs Pulmonary tuberculosis and normal control

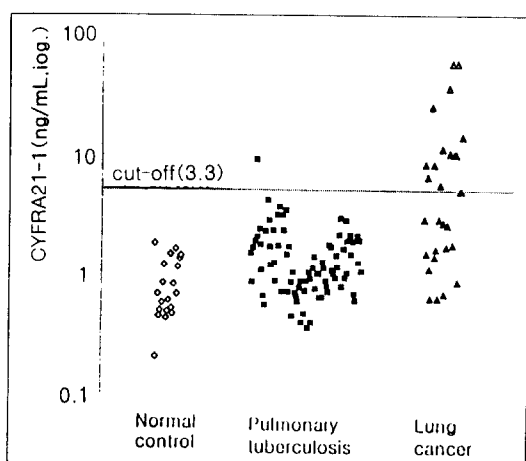


Fig. 2. Distribution of serum CYFRA 21-1 level in normal control and patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer.

치를 보면 폐결핵 환자의 연령과 혈중 CYFRA 21-1 측정치와의 유의한 상관관계는 없었으나, 남자의 혈중 CYFRA 21-1 측정치는 $1.70 \pm 1.16 \text{ ng/mL}$ 로, 여자의 $0.82 \pm 0.39 \text{ ng/mL}$ 에 비하여 유의하게 높았다 ($P < 0.01$) (Fig. 1, Table 2).

2) 진단 양성 기준치에 따른 비교

폐결핵 환자중에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 4명을 제외하고 대부분(95%) 진단 양성 기준치 3.

3 ng/mL 미만이었다. 반면에, 폐암 환자에서는 16명(64%)에서 진단 양성 기준치 이상이었으며, 정상인에서는 모두 기준치 미만이었다 (Fig. 2).

폐결핵 환자중 기준치 이상인 환자 4례에서는 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 기관지 내시경 및 기관지 세척액의 세포학적 검사 등을 시행하였으나 모두 악성 종양의 소견은 없었고, 환자를 6개월간의 추적 관찰한 결과 4례중 3례에서는 결핵 치료에 의해 임상적 및 방사선학적 호전을 보였고, 1례에서는 방사선학적 변화는 경미하였으나 임상적으로는 호전이 있어 폐암의 동반 가능성이 배제되었다.

3) 객담내 결핵균 도말 검사에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치 비교

채혈 당시 객담내 결핵균 도말 검사 상태에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 양성인 경우가 $1.33 \pm 0.79 \text{ ng/mL}$, 음성인 경우가 $1.72 \pm 1.45 \text{ ng/mL}$ 로 음성인 경우에서 높았으나 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

4) 흉부 방사선학적 소견에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치 비교

흉부 방사선학적 소견에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 결핵성 폐 침윤만 있는 환자가 $2.15 \pm 1.63 \text{ ng/mL}$, 공동이 동반된 환자가 $1.50 \pm 0.69 \text{ ng/mL}$, 심한 폐파괴가 동반된 환자가 $1.04 \pm 0.54 \text{ ng/mL}$ 로 폐

Table 3. Comparison of serum CYFRA 21-1 level according to result of sputum AFB smear and radiologic manifestation of patient with pulmonary tuberculosis

Characteristics	Number of cases	CYFRA 21-(ng/mL) (Mean \pm S.D)
Sputum AFB smear		
Positive	38	1.33 \pm 0.79
Negative	43	1.72 \pm 1.45
Lesion		
Infiltrative	30	2.15 \pm 1.63*
Cavitary	15	1.50 \pm 0.69
Destructive	36	1.04 \pm 0.53

* $p < 0.01$ vs destructive lesion

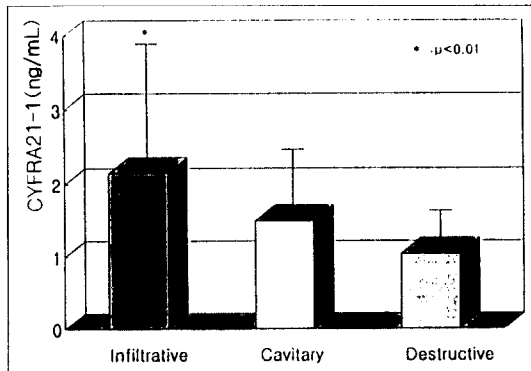


Fig. 3. Comparison of serum CYFRA 21-1 level according to radiological manifestation of patient with pulmonary tuberculosis.

* : $p < 0.01$ vs destructive lesion

침윤만 있는 환자에서 폐파괴가 동반된 환자보다 유의하게 높았으며($P < 0.01$)(Table 3, Fig. 3), 공동 및 폐파괴의 크기는 평균 104.4 ± 48.2 mm로 크기가 클수록 측정치가 유의하게 낮았다($P < 0.05$)(Fig. 4).

5) 과거 치료력에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치 비교

환자의 과거 병력 및 치료력에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치를 비교해 보면, 폐결핵의 이환기간은

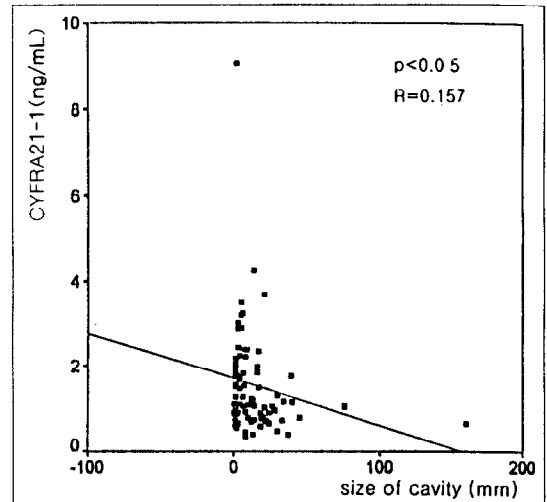


Fig. 4. Correlation between size of cavity and CYFRA 21-1.

평균 71 ± 98.6 개월이었고, 치료 기간은 평균 14.5 ± 22.2 개월이었으며, 이환기간이나 치료 기간이 증가할수록 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 감소하였으나 각 기간과 혈중 CYFRA 21-1의 측정치와의 유의한 상관관계는 없었다(Fig. 5, 6).

초치료 환자의 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 1.91 ± 1.55 ng/mL, 재치료 환자는 1.51 ± 0.95 ng/mL,

Table 4. Comparison of serum CYFRA 21-1 level according to social habit and combined disease of patient with pulmonary tuberculosis

Characteristics	Number of cases	CYFRA 21-1(ng/mL) (Mean \pm S.D)
Smoking		
Yes	51	1.66 \pm 1.32
No	30	1.34 \pm 0.94
Drinking		
Yes	52	1.82 \pm 1.33*
No	29	1.04 \pm 0.66
Combined disease †		
Yes	27	1.73 \pm 0.93
No	54	1.44 \pm 1.30

* $p < 0.01$ vs destructive lesion

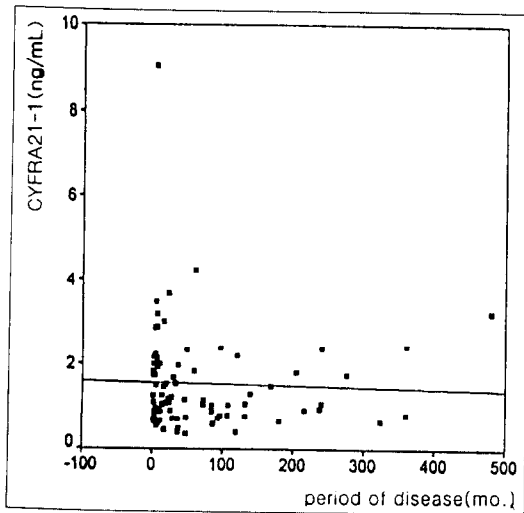


Fig. 5. Correlation between period of disease and CYFRA 21-1.

난치성 환자는 $0.92 \pm 0.30 \text{ ng/mL}$ 로 초치료 환자에서 난치성 환자보다 유의하게 높았다 ($P < 0.05$) (Fig. 7).

6) 사회력 및 동반질환에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치 비교

흡연을 했던 환자의 측정치는 $1.66 \pm 1.32 \text{ ng/mL}$, 흡

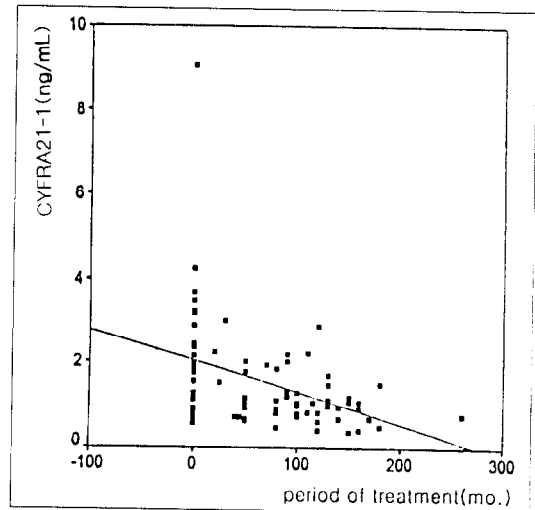


Fig. 6. Correlation between period of treatment and CYFRA 21-1.

연을 하지 않은 환자는 $1.34 \pm 0.94 \text{ ng/mL}$ 로 흡연을 했던 환자에서 측정치가 높았으나 유의한 차이는 없었다.

음주를 했던 환자의 측정치는 $1.82 \pm 1.33 \text{ ng/mL}$, 음주를 하지 않았던 환자는 $1.04 \pm 0.66 \text{ ng/mL}$ 로 음주를 했던 환자에서 측정치가 유의하게 높았다 ($p < 0.01$).

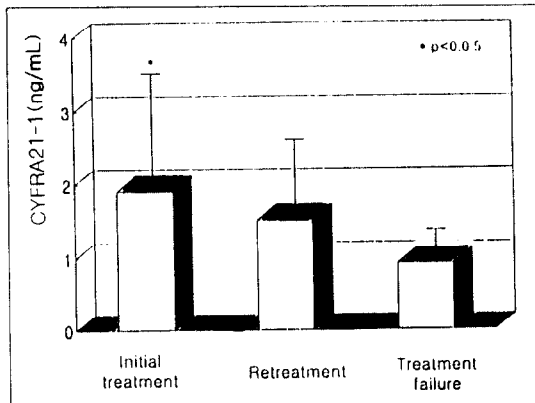


Fig. 7. Comparison of serum CYFRA 21-1 level according to therapeutic history of patient with pulmonary tuberculosis.

* : $p < 0.05$ vs treatment failure

간 질환, 당뇨, 신 질환, 고혈압 등의 질환이 동반된 환자의 측정치는 $1.73 \pm 0.93 \text{ ng/mL}$, 동반질환이 없는 환자는 $1.44 \pm 1.3 \text{ ng/mL}$ 로 동반질환이 있는 환자에서 측정치가 높았으나 유의한 차이는 없었다 (Table 4).

고 찰

Cytokeratin은 세포골격을 이루는 intermediate filament의 주성분으로 신경 내분비 계통의 내분비 세포를 포함하는 모든 상피 세포에서 발현되는 단백질로서, 정상 상피 세포가 증식될 때 생산되며 혈중으로 유리되어 상피 세포 분화 및 변형의 유용한 표지자로 알려져 있다^{1, 21}. 그리고 상피 세포가 악성으로 변형된 경우에도 cytokeratin의 표현이 없어지지 않기 때문에, 분화 및 증식이 왕성한 암 조직에서 더욱 많이 발현되어, 세포 분해나 종양 괴사시 혈청 내로 유리되므로 종양 표지자로 이용 될 수 있다^{8, 9}.

CYFRA 21-1은 기관지 상피 세포와 같은 가중층 상피 세포를 포함한 단순 상피 세포에서 표현되는 cytokeratin 7, 8, 18, 19 중 cytokeratin 19분절을 검출하기 위해 개발된 면역 방사 계수 검사법으로, 상

피세포 분화 증식이 왕성한 폐암 특히 편평 상피 세포암 조직에서 많이 발현되는 것으로 알려져 있다⁹⁻¹¹.

그러나 폐암 이외의 양성 폐질환 특히 병변의 양상이나 진행정도가 다양하고 폐실질의 손상이 심하여 cytokeratin 19분절이 혈청내로 많이 유리될 것으로 예상되는 폐결핵환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 진단양성 기준치보다 높다면 폐암진단의 보조적 검사법인 CYFRA 21-1의 측정은 의미가 없을 것이다.

저자가 대상군으로 정한 폐결핵환자에서의 혈중 CYFRA 21-1의 평균 측정치는 1.54 ng/mL 로 4명을 제외한 대부분이 진단 양성 기준치 이하였고, 윤 등¹²과 이 등¹³이 보고한 양성 폐질환에서의 혈중 CYFRA 21-1의 평균 측정치 1.72 ng/mL , 1.77 ng/mL 과 유사한 결과를 보였다.

측정치가 진단 양성 기준치 이상인 폐결핵환자 4례에서는 흉부방사선 소견상 모두 침윤성 병변을 가진 환자였고, 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 기관지 내시경 및 기관지 세척 액의 세포학적 검사 등을 시행하여 폐암의 동반 가능성을 배제시켰다. 이러한 소견은 김 등¹⁴의 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 폐결핵 환자 모두에서 진단양성 기준치 3.3 ng/mL 이하였다는 보고와 다소 차이가 있었다.

Lai 등¹⁵은 CYFRA 21-1 측정치와 환자의 연령 및 성별과의 상관관계는 없다고 하였으나, 저자의 경우 남자에서 측정치가 유의하게 높았는데, 이는 여자 환자의 경우 가사 문제로 초치료시 입원치료보다는 통원치료를 선호하는데 입원 환자를 검사 대상으로 한 본 연구에서는 CYFRA 21-1 측정치가 높은 초치료 환자가 상대적으로 남자에서 많았기 때문으로 생각 한다.

객담내 결핵균 도말 검사상 양성인 환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 높을 것으로 예상하였으나, 두 군간의 유의한 차이는 없었지만 오히려 음성인 환자의 측정치가 더 높게 나타났다. 이러한 결과는 측정치가 높은 초치료환자 군에서는 결핵 치료에 반응이 좋아 균 음전화가 조기에 이루어지나 그와 반대로 측정치가 낮은 난치성환자 군에서는 치료에 반응이 좋지

않아 지속적으로 균 양성을 보였다는 사실을 간접적으로 알 수 있었다.

병변의 흉부 X-선 소견상 침윤성 병변을 가진 환자에서의 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 공동성 병변 및 폐 파괴성 병변을 가진 환자들보다 유의하게 높았으며, 공동 및 폐파괴의 크기가 클수록 유의하게 감소하는 소견을 보였는데, 이는 폐암 및 폐결핵 환자에서 공동성 병변이 있는 경우가 없는 경우보다 측정치가 유의하게 높았다는 김 등¹⁶⁾의 보고와는 다소 차이가 있었다. 이러한 소견은 침윤성 환자에서는 염증성 폐침윤이 진행되어 현재 폐실질의 파괴 및 용해가 일어나고 있어 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 높으며, 폐 실질의 파괴가 이미 진행되어 공동을 형성하였거나 폐파괴가 이루어진 환자에서는 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 낮게 나타나 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 폐실질의 파괴와 밀접한 관계가 있다고 추정된다.

폐암의 경우에서도 이러한 추정을 뒷받침하는 보고가 있는데, 김 등¹⁷⁾은 절제된 폐암 조직과 정상조직을 분쇄하여 CYFRA 21-1의 측정치를 비교한 결과 세포질이 위축된 암세포에서보다 정상세포에서 측정치가 증가하였다고 하였다.

치료에 따른 폐결핵 환자의 혈중 CYFRA 21-1의 측정치 변화를 보면 초치료 환자가 난치성 환자보다 유의하게 높은 결과를 보였는데, 현재 폐실질의 파괴 및 용해가 일어나고 있는 초치료 환자군에서 측정치가 높으며, 폐손상이 활발하게 진행되지 않는 난치성 환자군에서는 측정치가 낮게 나타난 것으로 추정된다. 이러한 사실은 CYFRA 21-1이 폐암치료 후 치료효과를 추적 관찰할 수 있는 좋은 종양 표지자임을 시사하는 다음 보고들과 일치하는데, Quillien 등¹⁸⁾은 종양의 완전 절제 후 CYFRA 21-1의 측정치가 감소하였다고 하였고, Gaast 등¹⁹⁾과 Takei 등²⁰⁾은 항암 화학 요법 후에 치료에 대한 반응의 지표로서의 유용성을 보고하기도 하였으며, Takada 등²¹⁾과 Maedae 등²²⁾은 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 항암 화학 요법 및 방사선 요법 후에 치료에 대한 반응도와 밀접한 관계가 있다고 하였다.

혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 직접적인 폐실질의 손상이 아닌 요소, 즉 흡연 및 음주여부, 동반질환의 유무에 의해 영향을 받을 수 있는데, Clement 등⁷⁾의 보고에 의하면 신 기능이 혈청 CYFRA 21-1의 측정치에 영향을 미치며, 간 경화증의 경우에도 증가하나 간염 및 췌장염은 측정치에 영향을 주지 않는다고 하였다. 저자의 경우에도 음주의 사회력을 가진 환자군에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 유의하게 높았는데 이는 음주로 인한 간 기능의 저하가 측정치에 영향을 미쳤을 것으로 추정된다. 그러나 신 기능 부전, 고혈압, 간 기능 부전, 당뇨 등의 동반질환이 있는 환자에서 혈중 CYFRA 21-1 측정치의 증가는 있었으나 유의한 차이는 발견하지 못하였다.

이상의 결과로 양성 폐질환중 폐실질의 손상이 비교적 심한 폐결핵 환자에서 객담 결핵균 도말 검사, 흉부 방사선 소견 및 과거 치료력에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치를 비교 분석하였을 때 폐실질의 손상이 활발한 초기 침윤성 병변을 가진 초치료 환자에서 측정치가 높게 나타나, 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 폐 손상 정도와 밀접한 관계가 있다는 사실을 증명할 수 있었다. 그러나 대부분(95%)의 폐결핵 환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 진단 양성 기준치 3.3ng/mL 미만이므로 폐암이 동반된 폐결핵 환자에서도 CYFRA 21-1의 측정이 폐암진단에 보조적인 검사법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

연구배경 :

CYFRA 21-1은 기관지 상피 세포에 존재하는 cytokeratin 19분절을 검출하는 종양표지자로서, 폐암 특히 편평 상피 세포암에 많이 발현되는 것으로 알려져 있다. 그러나 양성 폐질환중 폐실질의 손상이 심한 폐결핵 환자에서도 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 진단 양성 기준치 보다 높을 경우 이 검사법의 특이도는 감소되며, 폐암이 동반된 결핵환자에서 CYFRA 21-1이 폐암 진단에 보조적 검사법이 될 수

없을 것이다. 이에 저자는 CYFRA 21-1의 측정이 폐암이 동반된 폐결핵환자에서 폐암진단에 유용한 검사법이 될 수 있을지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

20명의 정상인과 25명의 폐암 환자를 대조군으로 하고, 81명의 폐결핵 환자를 대상으로 객담 결핵균 도말 검사, 흉부 방사선 소견 및 과거 치료력에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 농도 변화를 면역 방사 계수법으로 측정, 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

폐결핵 환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 $1.54 \pm 1.19\text{ng/mL}$ 로 폐암 환자의 $12.25 \pm 15.97\text{ng/mL}$ 에 비하여 유의하게 낮았으며($p < 0.01$), 정상인의 $0.90 \pm 0.49\text{ng/mL}$ 보다는 약간 높았으나 유의한 차이는 없었다. 폐결핵환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 진단양성 기준치 3.3 ng/mL 이하인 경우는 77명(95%) 이었고, 폐암 환자중 측정치가 진단 양성기준치 이상인 경우는 16명(64%) 이었다. 객담내 결핵균 도말 검사에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 음성인 환자가 $1.72 \pm 1.45\text{ng/mL}$ 로 양성인 환자의 $1.33 \pm 0.79\text{ng/mL}$ 보다 높았으나 유의한 차이는 없었다. 흉부 방사선 소견에 따른 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 결핵성 폐 침윤만 있는 환자가 $2.15 \pm 1.63\text{ng/mL}$ 로 폐 허탈이 동반된 환자의 $1.04 \pm 0.54\text{ng/mL}$ 에 비하여 유의하게 높았으며($p < 0.01$), 공동 및 폐 허탈의 크기가 클수록 측정치가 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 초치료 환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치는 $1.91 \pm 1.55\text{ng/mL}$ 로 난치성 환자의 $0.92 \pm 0.30\text{ng/mL}$ 에 비하여 유의하게 높았다($p < 0.05$).

결 론 :

폐실질의 손상이 심한 초기 침윤성 병변을 가진 초치료 폐결핵 환자에서 혈중 CYFRA 21-1의 측정치가 높았으나 측정치의 대부분이(95%) 진단 양성 기준치 이하였으므로, 폐암이 동반된 폐결핵 환자에서도 CYFRA 21-1의 측정이 폐암의 진단에 보조적 검사

법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Moll R, Frank WW, Schiller DL, Geiber B, Krepler R : The catalog of human cytokeratins. Patterns of expression in normal epithelial tumors and cultured cells. *Cell*. 31 : 11-24, 1982
2. Hoeffler H, Denk H : Immunohistochemical demonstration of cytokeratins in gastrointestinal carcinoids and their probable precursors cells. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 403 : 235, 1984
3. Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, Thirion B : CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumour marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicenter evaluation. CYFRA 21-1 Multicenter Study Group. *Eur J Cancer*. 30A : 601-6, 1994
4. Niklinski J, Furman M, Chyczewska E, Chyczewski L, Rogowski F, Jaroszewicz E, Laudanski J : Evaluation of CYFRA 21-1 as a new marker for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev*. 3 : 227-30, 1994
5. Pujol JL, Grenier J, Daures JP, Daver A, Pujol H, Michel FB : Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer*. 53 : 61-6, 1993
6. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, Meier W, Fateh-Moghadam A : CYFRA 21-1, A new marker in lung cancer. *Cancer*. 72 : 707-13, 1993
7. Clement M, Thirion B, Rastel D : CYFRA 21-1, The new tumor marker for lung cancer. Oral communication at the 9th meeting of the International Academy of Tumor Marker Oncology, Sep

- 9, 1992
8. Osborn M, Weber K : Intermediate filaments : Cell-type-specific marker in differentiation and pathology. *Cell*. 31 : 303, 1982
9. Broers JL, Ramaekers FC, Rot MK, Oostendorp T, Huysmans A, van Muijen GN : Cytokeratins in different types of human lung cancer as monitored by chain-specific monoclonal antibodies. *Cancer. Res.* 48 : 3221, 1988
10. Moll R, Krepler R, Franke WW : Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation*. 23 : 256, 1983
11. Broers JL, Rot MK, Oostendorp T, Huysmans A, Wagenaar SS, Wiersma-van-Tilburg AJ : Immunohistochemical detection of human lung cancer heterogeneity using antibodies to epithelial, neuronal and neuroendocrine antigens. *Cancer Res.* 47 : 3225, 1987
12. 윤현대, 김기덕, 정진홍, 이형우, 이관호, 이현우, 조인호 : 폐암에서 혈중 CYFRA 21-1의 진단적 가치. 결핵 및 호흡기 질환. 42(2) : 149-55, 1995
13. 이준호, 김경찬, 이상준, 이종국, 조승재, 권건영, 한승범, 전영준 : 폐암환자에서 혈청 CEA, SCC, CYFRA 21-1, TPA-M 측정의 의의. 결핵 및 호흡기 질환. 44(4) : 785-95, 1997
14. 김경아, 이미화, 고운석, 김선희, 임채만, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동, 문대혁 : 폐암에서 혈중 CYFRA 21-1, SCC 항원 및 CEA의 진단적 유용성. 결핵 및 호흡기 질환. 42(6) : 846-54, 1995
15. Lai RS, Hsu HK, Lu JY, Ger LP, Lai NS : CYFRA 21-1 enzyme-linked immunosorbent assay. Evaluation as a tumor marker in non-small lung cancer. *Chest*. 109(4) : 995-1000, 1996
16. Kim YC, Park KO, Choi IS, Lim SC, Bom HS : Cyfra21-1 in Cavitory Lung Lesions(letter). *Chest*. 109(3) : 856, 1996
17. 김대연, 김송명 : 암조직내 CYFRA 21-1과 EGF-R의 측정치에 대한 연구. *대흉외지*. 30(9) : 854-61, 1997
18. Quillien V, Ramee MP, Bansard JY, Meritte H, Briens E, Logeais Y, Langanay T, Corbineau H, Dazord L : Serum and tissue distribution of a cytokeratin 19(CYFRA 21-1) in lung cancer patients. *Anticancer Res.* 15(6B) : 2857-63, 1995
19. Van der Gaast A, Schoenmakers CHH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornillie F, Splinter TAW : Evaluation of a new tumour marker in patients with non-small-cell lung cancer : Cyfra 21-1. *Br J Cancer*. 69 : 525, 1994
20. Takei Y, Minato K, Tsuchiya S, Takise A, Nakano H, Fueki N, Hoshino H, Naruse I, Nomoto T, Makimoto T, Ishihara S, Saito R, Mori M : CYFRA 21-1 an indicator of survival and therapeutic effect in lung cancer. *Oncology*. 54(1) : 43-7, 1997
21. Takada M, Masuda N, Matsuura E, Kusunoki Y, Matui K, Nakagawa K, Yana T, Tuyuguchi I, Oohata I, Fukuoka M : Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay. *Br J Cancer*. 71 : 160, 1995
22. Maeda Y, Segawa Y, Takigawa N, Takata I, Fujimoto N : Clinical usefulness of serum cytokeratin 19 fragment as a tumor marker for lung cancer. *Intern Med*. 35(10) : 764-71, 1996