

□ 원 저 □

폐암환자 혈청에서 CEA, SCC Ag, NSE 동시 측정의 진단적 의의

고신대학교 의학부 내과학교실

장 태 원 · 정 만 홍

= Abstract =

Diagnostic Usefulness of Simultaneous Measurement of Serum Tumor Markers in Lung Cancer Patients

Tae Won Jang, M.D. and Man Hong Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin Medical Center, Pusan, Korea

Introduction: This study was performed to evaluate the diagnostic usefulness of simultaneous determination of 3 tumor markers [serum carcinoembryonic antigen(CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) and neuron specific enolase(NSE)] in lung cancer patients.

Method: In 113 patients with primary lung cancer(70 with squamous cell carcinoma, 30 with adenocarcinoma, 13 with small cell carcinoma) and 103 patients with benign lung diseases, serum CEA and NSE were measured by enzyme immunoassay, and SCC Ag was measured by microparticle enzyme immunoassay.

Results:

1) The mean serum levels of 3 tumor markers were significantly higher in lung cancer groups than benign lung disease groups respectively($p=0.001$).

2) In squamous cell carcinoma, the SCC Ag was elevated in 67%, in adenocarcinoma CEA was elevated in 77% and in small cell carcinoma NSE was elevated in 77%, but there were no significant differences according to the stage of each cancer cell types.

3) CEA was the most sensitive marker, but nonspecific to cancer types. SCC Ag was less sensitive than other markers, but more specific toward squamous cell carcinoma, and NSE was more specific to primary lung cancer.

4) As the number of positive tumor markers was increased, the relative possibility of lung cancer was also increased. If two markers were positive, it increased to 77%, and if three markers were positive it increased to 90%.

Conclusion: The simultaneous measurement of serum CEA, SCC Ag and NSE would provide additional information for the diagnosis of lung cancer.

Key Words: CEA, SCC Ag, NSE, Lung Cancer

폐암은 19세기 이후부터 꾸준히 증가된 종양으로 전 세계적으로 남성의 종양으로 인한 사망의 가장 많은 원인을 차지하고 있다¹⁾. 폐암의 진단은 여러가지 방법을 이용한 조직학적 확진이 가장 중요하며, 보조적 진단 수기로 방사선학적 검사와 스캔 및 종양표지자들이 알려져 있다.

폐암의 진단에 이용되는 종양표지자로는 Oncofetal Antigen으로 Carcinoembryonic Antigen(CEA)이, Tumor Antigen으로 Squamous Cell Carcinoma Associated Antigen(SCC Ag), Ca-125, Ca 19-9, Cyfra 21-1 등과, 효소로 Neuron Specific Enolase(NSE), Creatine Kinase(CK)와 그외 호르몬 표지자들이 알려져 있다. 이중 CEA는 각 종양의 병기나 예후 및 치료반응의 추적에 유용하나 이상적인 종양표지자로서는 거리가 있고 폐암의 조기발견에는 한계가 있다²⁾. SCC Ag는 TA(Tumor antigen)-4의 분획으로 먼저 자궁암에서 유용성이 알려졌고³⁾, 폐암에서도 민감도와 특이도 및 예후와의 연관성이 보고되었으며⁴⁾, 특히 편평상피 세포암과 연관성이 있다. NSE는 신경내분비계 세포⁵⁾ 혹은 APUD(amine precursors uptake and decarboxylation) 세포에서 분비되는 것으로 알려져 있고⁶⁾, 폐암에도 증가하며 특히 소세포폐암에서 측정이 진단과 치료의 반응을 평가하는 표지로 가치가 보고되었다⁷⁾.

암표지자의 측정 목적은 증상이 없는 집단에 대한 악성종양의 존재여부, 악성과 양성종양의 감별 및 치료효과와 예전, 악성종양의 진행정도를 예측하는데 있다. 그러나 종양표지자의 민감도와 특이도가 각각 다르고, 또한 CEA는 선암과 SCC Ag는 편평세포암과 NSE는 소세포암에 각각 특이성이 있는 것으로 알려져 있으므로 3가지 표지자를 동시에 측정하는 것이 폐암의 진단에 보조적인 역할을 할 것으로 생각된다. 2종양지표자를 비교한 보고는 많으나^{4,7,8)} 상호보완적인 3지표자를 동시에 비교한 것은 드문 편이다⁹⁾.

이에 저자들은 폐암환자의 혈청내 CEA, SCC Ag, NSE를 동시에 측정하여 진단적 유용성을 알아보기 위해 다음과 같은 연구를 실시하였다.

대상은 1994년 1월에서 94년 8월 사이에 본원 내과에 입원한 환자중 폐암군 113예(남자 90예, 여자 23예)와 대조군은 양성폐질환 103예(남자 61예, 여자 42예)로 하였다. 폐암군의 진단은 기관지경 검사나 경피적 폐생검에 의한 조직학적 검사로 확진된 환자를 대상으로 하였고, 조직학적으로 2종류 이상의 암종이 혼합된 경우는 제외하였다. 환자는 편평세포암 70예(I-IIIa기 16, IIIb기 33, IV기 21), 선암 30예(I기 1, IIIb기 15, IV기 14), 소세포폐암 13예(Limited기 10, Extensive기 3)였다. 각병기는 International Staging System을 이용한 TNM분류¹⁰⁾를 이용하였다. 대조군은 폐결핵 55예, 노인성폐질환 24예, 폐렴 11예, 기타 13예였다.

모든 검사는 초진 당시 채혈한 혈액으로 하였고 혈청 분리후 즉시 분석하였으나 48시간 이상 보관시는 4℃에 보관후 실시하였다. CEA의 측정에 이용한 CEA EIA kit(Roche사, German)는 Sandwich Enzyme Immunoassay방법으로 Monoclonal Anti-CEA 항체와 Horseradish Peroxidase를 붙인 Second Monoclonal Mouse Anti-CEA항체를 사용하였으며 상한값은 제조회사의 권고기준인 5.0ng/ml로 정했다. SCC Ag의 측정은 혈청내 정량검사를 위하여 Microparticle Enzyme Immunoassay(MIEA)방법에 기초를 둔 IMx SCC Assay Kit(Abbott사, USA)를 이용하였고, NSE의 측정은 Polyclonal(rabbit)항체(IgG)와 Anti-NSE Monoclonal(mouse) 항체를 사용한 NSE EIA Kit(Roche사, German)를 이용하였고, 상한값은 각각 제조회사의 권고기준인 2.0ng/ml, 13.2ng/ml로 하였다. 상한값의 설정은 보고자에 따라 조금씩 차이가 있으나 대부분 건강 대조군의 평균치의 95% 신뢰구간의 상한값으로 정한다. 저자들은 상한값을 제조회사의 권장치로 정하였다. 그리고 대조군의 평균치의 95% 신뢰구간에서 값은 CEA 7.4ng/ml, SCC Ag 5.5ng/ml, NSE 11.25ng/ml으로 NSE이외는 제조회사의 권장치보다 높았는데 대조군이 양성폐질환 환자이어서 CEA와 SCC Ag이 높게 나타난 것으로 판단된다. 또 ROC Curve를 이용하는 방법은 민감도와 특이도의 비가 가장 적당할 때의 값을

산출하는 방법¹¹⁾으로 산출한 상한치는 CEA 4.5ng/ml, SCC Ag 1.5ng/ml, NSE 11.3ng/ml로, 전체적으로 NSE값이외는 회사 권고기준치와 비슷하나 NSE는 상한치를 하향조정할 필요가 있다고 판단된다.

폐암군에서 각각의 종양표지자 값을 조직형태 및 병기별로 나눠서 비교분석하였다. 또한 종양표지자의 값에 따른 민감도와 특이도를 산출하여 Receiver Operating Characteristic(ROC) Curve를 작성하였다. 그리고 이들 표지자들을 동시에 측정한 경우의 민감성 및 특이성을 구하였고 비정상 종양 표지자의 수에 따른 상대 예측도는 다음의 공식으로 구하였다(Relative Possibility of Lung Cancer(%)=(Lung cancer %/Non-malignant % + Lung Cancer %)×100)

통계학적 처리는 student t -test와 분산분석(analysis of variance)으로 검정하였다.

성 적

1. 폐암군과 대조군의 CEA, SCC Ag, NSE 치

폐암군의 평균 나이는 62.5±7.9세 이었고 대조군의 평균나이는 52.1±16.3세로 폐암군에서 비해 낮았다. 종양표지자의 평균값은 폐암군에서 CEA 12.1±6.7ng/ml, SCC Ag 2.1±3.1ng/ml, NSE 13.7±2.2ng/ml 이었고(Table 1), 대조군에서는 CEA 2.9±2.1ng/ml, SCC Ag 1.3±2.1ng/ml, NSE 7.8±1.7ng/ml로 폐암군의 종양표지자 값이 대조군의 값보다 통계적으로 유의하게 높았다(각각 p<0.001). 그리고 대조군을 폐결핵, 노인성폐질환, 폐렴, 기타군으로 나누어 각각 비교시

유의한 차이가 없었다. 대조군을 흡연군과 비흡연군으로 나누어 비교시 흡연군이 59명(57%)이고 평균 흡연량은 28.7±20 pack·years이고 나이는 52.7세 이었고 CEA 3.2±1.9ng/ml, SCC Ag 1.3±1.6ng/ml, NSE 7.5±1.6ng/ml 이었다. 비흡연군의 나이는 51.6세이고 CEA 2.6±2.3ng/ml, SCC Ag 1.3±2.3ng/ml, NSE 8.0±1.8ng/ml로 두군에서 의미있는 차이가 있는 표지자 값은 없었다.

2. 폐암군에서 세포별 및 병기별 분류에 따른 CEA, SCC Ag, NSE 값

세포별 분류시 편평세포암군에서 CEA 9.6±5.4ng/ml, SCC Ag 3.3±3.1ng/ml, NSE 12.9±1.9ng/ml이고, 선암은 CEA 28.8±10ng/ml, SCC Ag 1.0±2.0ng/ml, NSE 11.4±2.1ng/ml이고, 소세포암은 CEA 7.3±4.6ng/ml, SCC Ag 0.8±1.6ng/ml, NSE 29.7±3.1ng/ml 이었다(Table 2). 편평세포암에서는 SCC Ag가 다른 세포형에 비해 유의하게 높았고(p=0.001), 선암에서는 CEA가 다른 세포형에 비해 높게 나타났으며(p=0.03), 소세포암에서 NSE가 다른 암종에 비해 유의하게 높게 나타났(p=0.0012, Fig. 1).

병기별 분류시 편평세포암에서 IIIa기이하, IIIb기, IV기의 병기에 따라 SCC Ag값이 증가하는 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었고, CEA는 IIIa기 이하군과 IIIb기 사이는 차이가 있었으나 IV기와 같이 3병기를 같이 비교시 통계적 차이가 없었다. 선암에서 CEA가 IIIb에 비해 IV기에서 높았으나 통계적 유의성은 없었고, SCC Ag와 NSE도 연관성이 없었다. 소세포암군의 병기에 따른 수치는 3표지자 모두 차이가 없었다(Table 3).

3. 세포별로 민감도와 특이도(Diagnostic Specificity and Sensitivity)

ROC(Receiver Operating Characteristic) curve상 좌측 상방으로 갈수록 우수한 종양표지자임을 나타내는데 전체 폐암군의 가장 우수한 표지자는 CEA 이었고(Fig. 2). 다음으로 NSE, SCC Ag순이었다. 특이도를 70%에 고정시 민감도는 CEA 73%, NSE 72%, SCC Ag 53% 이었다.

Table 1. Characteristics of Patients

	Lung Cancer Group	Control Group
No.	113	103
Male/Female	90/23	61/42
Age(Yrs)	62.5±7.9*	52.1±16.3
CEA(ng/ml)	12.1±6.7*	2.9±2.1
SCC Ag(ng/ml)	2.1±3.1*	1.3±2.1
NSE(ng/ml)	13.7±2.2*	7.8±1.7

The values are mean±S.D.

*: p<0.001

Table 2. Data of Tumor Markers in Lung Cancer Groups

	Sq.CC	Adenocarcinoma	SCLC	Total
No.	70	30	13	113
CEA	9.6±5.4*	28.8±10*	7.3±4.6*	12.1±6.7
SCCAg	3.3±3.1**	1.0±2.0**	0.8±1.6**	2.1±3.1
NSE	12.9±1.9**	11.4±2.1**	27.9±3.1**	13.7±2.2

*: p=0.03 **: p<0.005

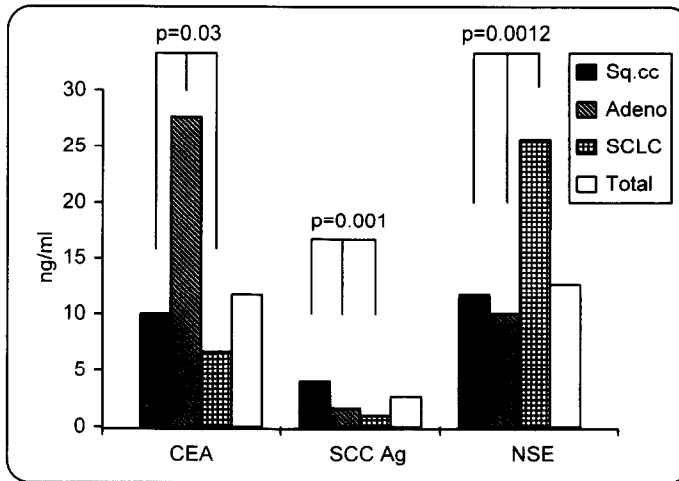


Fig. 1. Data of tumor markers in lung cancer group.

Table 3. Data of Tumor Markers in Lung Cancer Groups According to Type and Stage

	Sq.CC(n=70)			Adeno(n=30)		SCC(n=13)	
	I-IIIa	IIIb	IV	I-IIIb	IV	L	E
No.	16	33	21	16	14	10	3
CEA	5.5±3.3	11.0±6.1	11.0±6.1	18.2±9.0	38.9±12.2	9.0±5.0	3.3±3.0
SCC Ag	2.3±2.1	3.6±3.3	3.9±3.6	1.2±2.2	0.9±1.8	0.9±1.3	0.6±2.5
NSE	13.5±2.5	13.5±1.8	11.0±1.8	9.0±0.8	14.9±1.8	27.1±2.7	30±5.5

조직별로 나누어 표지자를 분석시 편평세포암군에서 민감도는 CEA 64.3%, SCC Ag 67.1%, NSE 42.8%이고 ROC curve상 SCC Ag이 가장 우수한 표지자였다(Fig. 3). 특이도는 NSE가 89.3%로 가장 높았다. 2표지자를 조합시(CEA와 SCC Ag) 민감도 85.7%, 특이도 97.1%이고 3가지 모두 조합시 민감도 90%, 특이도 99.0%였다. 선암군에서 민감도는 CEA 73.3%, SCC Ag 10%, NSE 42.8%이고 ROC Curve상 CEA가 가장

우수한 표지자였다(Fig. 4). 특이도는 NSE가 67.2%로 가장 높았다. 2가지 조합시(CEA와 SCC Ag) 민감도 76.7%, 특이도 74.2%였고 3가지 조합시 민감도는 80%, 특이도는 76.7%였다. 소세포암군에서 민감도는 CEA 61.5%, SCC Ag 0%, NSE 76.9%이고 ROC curve상 NSE가 가장 우수한 표지자였다(Fig. 5). 2가지 조합시(CEA와 NSE) 민감도 92.3%, 특이도 86.2%였고, 3가지 조합시 민감도 92.3%, 특이도 87.3%였다.

조직형에 관계없이 분석시 민감도와 특이도는 각각 CEA 66.4%, 77.7%, SCC Ag 46%, 79.6%, NSE 44.5%, 89.4% 였다. 2종양 표지자를 조합시 CEA와 SCC Ag를 조합하면 82%, 93%이고 CEA와 NSE를 조합시 76.1%, 95.2%이고, SCC Ag와 NSE를 조합시 76.7%, 97.1% 이었다. 3표지자를 동시 측정시 민감도는 89.4%, 특이도는 98.5%로 나타났다(Table 4).

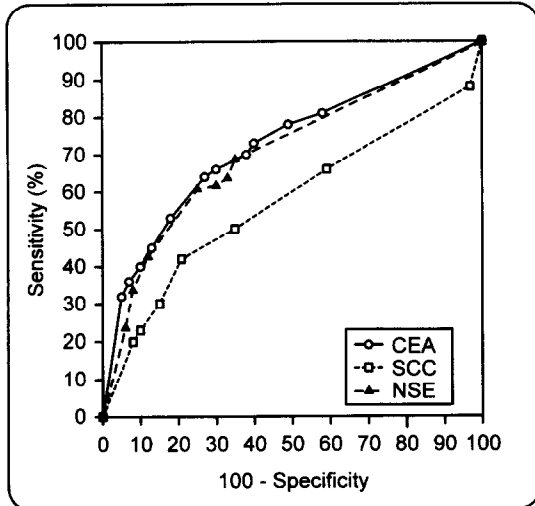


Fig. 2. Receiver operating characteristic(ROC) curves.

Specificity: Benign Lung Disease(n=103)
Sensitivity: Lung Cancer Group(n=113)

편평세포암 환자에서 SCC Ag이 음성인 23명중 CEA 양성은 13예, NSE양성은 10예 이었다. 선암환자에서 CEA음성인 8명중 SCC Ag양성 3예, NSE양성은 1예 이었고, 소세포암 환자에서 NSE 음성인 3명중 CEA양성은 2예이었고, SCC Ag양성은 한 예도 없었다.

4. 종양 표지자의 수에 따른 상대 예측도(Relative Possibility)

종양표지자의 값이 상한치를 벗어나는 경우를 양성

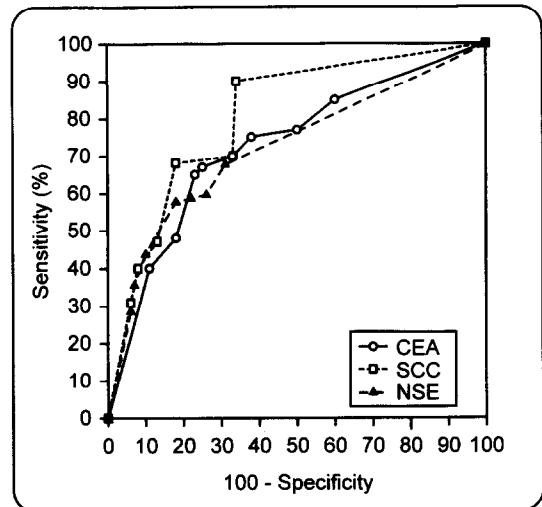


Fig. 3. ROC curves in squamous cell carcinomas.

Table 4. Sensitivity and Specificity of Tumor Markers

	1 tumor marker			2 tumor markers			3 tumor markes
Sensitivity(%)	CEA	SCC Ag	NSE	C or S	C or N	S or N	C or S or N
Sq. CC	64.3	67.1	42.8	85.7			90
Adeno	73.3	10	42.8	76.7			80
SCLC	61.5	0	76.9		92.3		92.3
Total	66.4	46	44.3	82.3	76.1	76.7	89.5
Specificity(%)	CEA	SCC Ag	NSE	C and S	C and N	S and N	C and S and N
Sq. CC	78.6	79.6	89.3			97.1	99.1
Adeno	60.9	61.5	69.2			75.2	76.7
SCLC	69.8	70.7	79.3		85.3		87.3
Total	77.6	79.6	89.3	93.2	95.2	97.1	98.5

C: CEA, S: SCC Ag, N: NSE

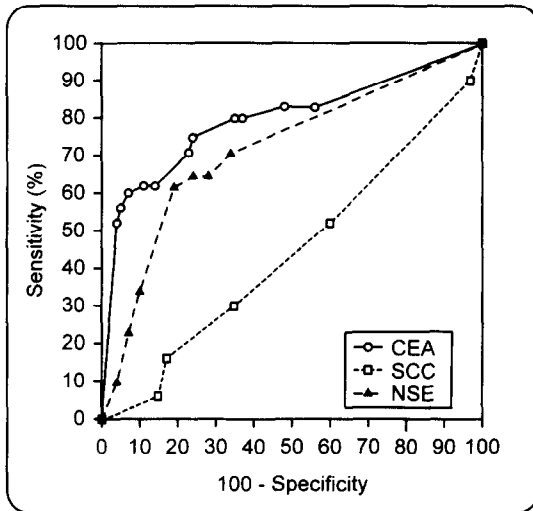


Fig. 4. ROC curves in adenocarcinomas(n=30).

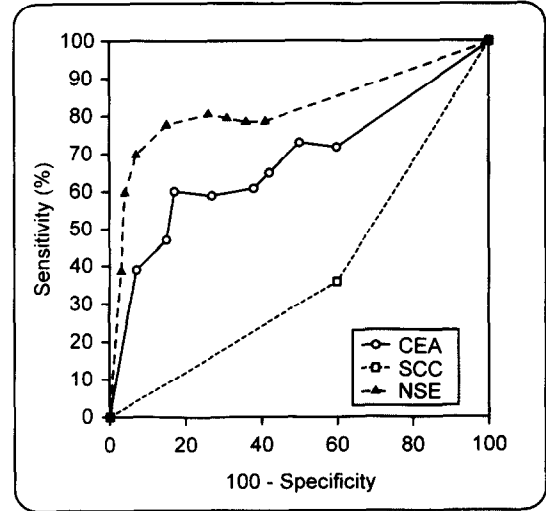


Fig. 5. ROC curves in small cell carcinomas.

Table 5. Number of Positive Tumor Markers in Lung Cancer and Control Groups

Positive marker n	Control % (n=103)	Lung Cancer % (n=113)	Pathology			Relative possibility* %
			Sq.CC	Adeno	SCLC	
0	63	11	10	17	8	17
1	25	36	29	50	46	59
2	10	34	32	30	46	77
3	2	19	29	3		90

$$* \text{ Relative possibility of lung cancer} = \frac{\text{lung cancer}(\%)}{\text{control}(\%) + \text{lung cancer}(\%)} \times 100$$

으로 할 경우 양성 표지자의 수에 따른 비교 분석시 폐암의 상대 예측도(%)는 모두 정상 범위일 때 17% 이었고, 한표지자만 양성시는 59%, 2표지자 양성시 77%, 3표지자 양성시 90%로 나타났다(Table 5). 그리고 대조군에서는 63%에서 모든 표지자값이 상한치 이하였으며, 2명(1.7%)에서 3표지자 모두 양성이었으나 두명 모두 폐결핵 환자였으며, 종양표지자값은 상한값을 겨우 넘을 정도였다.

고 찰

폐암은 공해 및 흡연 등의 영향으로 금세기에 크게 증가한 질환¹⁾으로 전세계적으로 남자에서 가장 흔한

종양이고 적어도 35개국에서 종양으로 인한 사망의 가장 큰 원인이다¹²⁾. 폐암의 진단에는 문진, 흉부방사선 촬영, 기관지내시경 및 경피적 폐생검, 객담세포검사, 종양표지자에 대한 검사등이 이용되고 있으며, 확진은 조직학적 방법으로 이루어지지만 완벽한 조직학적인 진단이 어려운 경우가 드물게 있다. 따라서 이러한 경우 종양 표지자의 검사는 진단에 보조적인 수단이 되고 있고 또한 조기진단이나 예후를 평가하는데 대한 연구에도 이용되고 있다. 임상적으로 사용되는 종양 표지자는 CEA, NSE, TA-4 SCC Ag, Ca 19-9, photofrin II, Cyfra 21-1 등이 있다^{9,13,14)}. 이중 폐암의 대부분을 차지하는 편평세포암과 선암 및 세포암에 민감도가 높다고 알려진 CEA, SCC Ag 및 NSE를 동시에 검사

하면 상호 보완적인 역할을 할 것으로 추정된다.

CEA는 1965년 Gold 등¹⁵⁾에 의해 대장암 환자에서 처음으로 보고가 된 후 여러 암표지자 중에서 현재까지도 널리 사용되고 있는 표지자이다. 180,000 dalton의 분자량을 가진 물질로 태생기 내배엽 표피세포에 정상적으로 존재하며, 정상 성인에서는 대장의 점막에서 주로 합성된다. CEA가 증가하는 경우는 위장계통의 종양, 폐암, 유방암, 자궁암, 간암 등 여러 종류의 악성 종양⁶⁾뿐만 아니라 알코올성 간경화, 췌장염, 양성 폐질환에서 증가하고¹⁷⁾, 나이에 따라 증가하는 경향이 있고 특히 흡연과는 상당한 연관성¹⁸⁾이 있음이 알려져 있다. 정상범위는 과거 2.5ng/ml 이하로 보고하였으나¹⁹⁾, 5.0ng/ml 이상을 하자는 주장²⁰⁾도 많다. 김 등²¹⁾의 보고는 정상인은 2.0ng/ml, 양성폐질환 환자는 5.0ng/ml까지로 하였고 저자들의 연구에서는 제조회사 권고기준인 5.0ng/ml를 기준으로 하였다. 병기의 진행에 따른 CEA치 변동은 논란이 있다. Vincent 등²²⁾은 진행정도와 무관하다고 하였고 Laurence 등²³⁾은 비례하여 증가한다고 하였다. 본 연구의 경우 편평세포암과 선암에서 병기의 진전에 따라 증가하였지만 통계적 유의성을 찾지는 못하였고, 소세포폐암에서 감소하였는데 이는 예수가 적어 판정이 곤란할 것으로 생각된다. 조직형에 따른 값은 선암에서 더 증가한다는 보고가 많고^{19,24)} 의미가 없다는 보고도 있으나²³⁾, 저자들의 경우는 다른 조직형에 비해 선암에서 높게 나타났다($p=0.03$).

SCC Ag은 Kato 등³⁾에 의하여 1977년 처음 보고된 종양과 연관된 항원 중 TA-4의 분획으로 자궁암의 편평세포암에서 추출되었다. 유용성이 자궁암의 진단과 예후 및 재발의 예견²⁵⁾에 이용되었다. 그러나 정상인에서도 증가될 수 있고 다른 형태의 편평세포암에 증가될 수 있으며²⁶⁾, 폐암에도 민감도와 특이도 및 예후와 관계있다는 보고도 있다^{4,8)}. Mino 등²⁶⁾의 보고에 의하면 폐암환자에서 자궁 경부암보다는 수치가 낮으나 일반환자보다 높으며, 특히 편평세포 폐암환자에서 기타 폐암환자보다 높고, 항암치료후 효과판정에 도움이 된다고 하였다. 저자들의 연구에서도 편평세포암군에서 유의하게 높게 나타났으나 다른 세포암에서는 증가가 거의 없었다. SCC Ag의 민감도와 특이도는 보고

자에 따라 차이가 있는데, Body 등⁴⁾은 민감도 35%, 특이도 89%였고, 김 등⁸⁾은 민감도 42%, 특이도 100%로 보고하였고 저자들의 결과는 67.1%, 79.6%로 민감도는 높고 특이도가 낮았다. 이는 상한값을 Body 등⁴⁾의 3.0 ng/ml보다 낮게 적용한 것이 원인일 것으로 생각되며, 그리고 김 등⁸⁾의 같은 기준치를 적용한 보고와는 차이가 있는데, 이는 대상환자들의 차이와 관계가 있을 것으로 추정된다. 그리고 선암과 소세포암에서는 민감도가 0%, 10%로 극히 낮아 편평세포암이외는 증가가 미미하여 다른 두표지자와 병용 검사하면 조직검사 결과전에 미리 조직형의 추정에도움을 줄 것으로 판단되며 또 편평세포암에서는 CEA만큼 유용한 표지자로 보인다.

NSE는 1965년 Moore 등⁵⁾에 의해 소의 뇌에서 처음으로 분리되어 보고되었다. 이 물질은 분자량 약 80,000 dalton인 당분해효소로 몇 아형(subunit)이 존재하며 이성체는 3가지의 면역학적으로 다른 α , β 와 γ 의 형태(subtype)들의 조합으로 되어있다. 이중 γ -형태가 신경세포와 신경내분비 세포에 고농도로 존재하고²⁷⁾, 효소로서 역할이 알려지면서 NSE라 명명²⁸⁾되었다. 모든 인체 조직에 존재하나 농도는 낮고²⁹⁾, 적혈구내에도 존재함³⁰⁾으로 검체가 용혈시 값이 증가할 수 있다. 1979년 Marangos 등²⁸⁾에 의해 특이한 RIA법이 개발하여 임상에서 사용되었고, 그후 Kato 등³¹⁾에 의해 Enzyme Immunoassay가 보고되었다. NSE의 증가가 소세포폐암에서 병기나 종양크기와 연관이 있다는 보고가 많이 있으나^{32,33,34)}, 연관성을 찾지 못한 보고도 있다³⁵⁾. 치료후 관해정도에 따른 수치의 변동은 상관관계가 있으며^{35,36)}, 경과중 임상적으로 재발을 알기 전 수치가 증가하여 재발을 예측하고, 지속적인 증가는 치료에 반응이 나쁠 것을 예견할 수 있다고 한다^{35,36)}. 저자들의 결과는 소세포폐암에서 증가가 많았지만 전체적인 관점에서 병기에 따른 차이가 없었다. 그러나 이는 예수가 부족하여 단정을 짓기는 어려울 것으로 보인다. CEA와 비교시 거의 동등한 민감도가 있으며 예후와의 연관성은 추후 연구가 필요할 것으로 판단된다.

이들 각각의 표지자들을 조합하여 비교하여 전체폐암의 진단 및 세포형에 따른 민감성 및 특이성을 살펴보면 2종양 표지자를 조합시 민감도는 CEA와 SCC

Ag를 조합하는 것이 82%로 가장 좋고 특이도는 SCC Ag와 NSE를 조합시 가장 좋은 97.1%이고 3표지자를 동시 측정시 민감도는 89.4%, 특이도는 98.5%로 나타났다.

조직형별로 분류시 SCC Ag는 편평세포암군에서, CEA는 선암군에 NSE군은 소세포암군에 증가함이 가장 많았다. 그러나 CEA가 SCC Ag보다 편평세포암에서 민감도는 더 높다는 보고⁸⁾도 있다. 특이도는 전체적으로 NSE가 우수했다. 종양표지자를 동시 측정시 민감도와 특이도가 증가하며 특히 편평세포암에서 증가가 많았다. 선암은 CEA단독보다 그 증가가 미미하였는데 이는 CEA가 각세포형태에 비슷한 민감도를 보이고 조직감별력이 없는 것이 원인으로 생각된다. SCC Ag는 민감도는 전체적으로 낮았는데 비하여 특히 편평세포암만 민감도가 높아 조직특이성이 우수하여 단독으로 측정하면 의의는 떨어지지만 다른 종양표지자와 동시 측정시 우수한 보조역할을 수행할 것으로 생각된다.

종양표지자의 수에 따른 폐암의 비교 상대 예측도는 2표지자시 77%, 3표지자시 90%로 나타났다. Mizushima 등⁹⁾의 CEA, Ca 19-9, NSE, SCC Ag, Tissue polypeptide Antigen(TPA)의 5개 표지자를 보고한 것과 비교시, 비교 상대 예측도는 한가지 표지자도 양성일 없을 때 15%와 비슷하나 1표지자 양성시 35%보다 높으며 2표지자 92%, 3표지자 96%에 비해서는 낮은 경향이였다. 이들은 4표지자 이상은 100%로 보고하였다. 또 Body 등⁴⁾은 병합검사로 편평세포암중에 CEA와 SCC Ag중 하나가 양성으로 나오는데 71%까지 증가한다고 보고하였다. Goldstein 등³⁷⁾은 CEA, Calcitonin, Creatine kinase B subunit, DNA를 동시에 측정하여 단일 표지자의 단점인 감수성과 특이성을 높일 수 있다고 하였다. 이상의 성적에서 3종양표지자의 측정은 폐암의 진단 및 조직형의 예측에 도움을 줄 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 폐종양환자의 혈청에서 증가되는 종양표지자는 여러가지 알려져 있다. 그러나 CEA이외는 기본적으로 시행되는 경우는 드물다. 2가지 이상의 종양

표지자를 사용하면 민감도를 높일수 있으며 이중 CEA는 선암에 SCC Ag는 편평세포암에 NSE는 소세포암에 각각 민감도가 높은 것으로 보고되고 있다. 이 3가지 표지자를 동시에 측정하는 것의 진단적 가치를 알아보고자 본연구를 시행하였다.

방법: 폐암군 113예(남자 90명, 여자 23명)와 대조군 103예(남자 61명, 여자 43명)로 하였다. 편평세포암 70예, 선암 30예, 소세포암 13예 였다. 대조군은 양성 폐질환 환자를 대상으로 하였고 폐결핵 55예, 노인성폐질환 24예, 폐렴 11예, 기타 13예 였다. 혈청을 채취후 CEA는 측정은 CEA EIA kit(Roche사, German)를 이용하여 Sandwich Enzyme Immunoassay방법으로, SCC Ag의 측정은 Microparticle Enzyme Immunoassay(MIEA)방법의 IMx SCC Assay Kit(Abbott사, USA)를 사용하였고, NSE의 측정은 CEA와 같은 방법으로 NSE EIA Kit(Roche사, German)를 이용하였다.

결과:

1) 폐암군 표지자값은 CEA $12.1 \pm 6.7 \text{ ng/ml}$, SCC Ag $2.1 \pm 3.1 \text{ ng/ml}$, NSE $13.7 \pm 2.2 \text{ ng/ml}$ 이었고 대조군의 수치보다 유의하게 높았다(각각 $P < 0.001$).

2) 조직별 분류시 CEA는 선암군에, SCC Ag는 편평세포암군에, NSE는 소세포암군에 유의하게 높았다(각각 $p=0.03, 0.001, 0.0012$). 병기별 분류시 병기가 높을수록 값이 높았지만 통계적 유의성은 없었다.

3) ROC curve상 CEA가 3지표자중 가장 좋았고 SCC Ag는 민감도는 전체적으로 낮으나 편평상피암에는 특이하게 높았으며 NSE도 전체적으로 CEA만큼 우수하였다.

4) 민감도는 편평세포암군 SCC Ag 67.1%, 선암군 CEA 73.3%, 소세포암군 NSE가 76.9%로 높았고 특이도는 전체적으로 NSE가 우수했다.

5) 표지자를 조합시 민감도가 가장 많이 증가한 것은 편평세포암(90%)이고, 증가가 미미한 것은 선암 (80%)이었다.

6) 종양표지자의 수에 따른 폐암 비교예측도는 1표지자도 양성일 없을시 17% 이었다. 1표지자가 양성일 예측도가 59%, 2표지자 양성시 77%, 3표지자 양성시 90% 였다.

결론: SCC Ag는 편평세포암에 비교적 국한되어 상승하며 CEA는 3암종에 비특이적으로 증가하는 경우가 많고, NSE는 소세포암에 민감하고 특이도가 3암종 모두에서 높았다. 3가지 조합시 큰 도움이 되지 못한 암종은 선암이었고, 가장 도움을 얻을 수 있는 것은 편평세포암이었다. 이로 CEA에 SCC Ag와 NSE를 동시에 측정하는 것이 폐암의 진단과 조직형의 감별에 도움을 줄 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Stanly K, Stjernswärd: Lung cancer-A worldwide health problem, *Chest* **96**:1S, 1989
- Go VLW: Carcinoembryonic antigen. *Cancer* **37**:562, 1976
- Kato H, Torigoe T: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* **40**:1621, 1977
- Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, Libert P, Richez M, Dabouis G, Lacroix H, Bureau G, Thiriaux J, Lecomte J, Brohée D, Mommen P, Frühling J, Klastersky J: Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* **65**:1552, 1990
- Moore BW, McGregor D: Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins brain & liver. *J Biol Chem* **240**:1647, 1965
- Prinz RA, Marangos PJ, Ill M, Bethesda: Use of neuron-specific enolase as a serum marker for neuroendocrine neoplasms. *Surgery* November: 887, 1982
- Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Minna JD, Gazdar AF: serum neuron-specific enolase: A marker for disease extent and response to therapy of small - cell lung cancer. *Lancet* March **13**:583, 1982
- 김영준, 박인원, 최병휘, 허성호: 편평세포 폐암환자에서 Squamous Cell Cancer Antigen(SCC 항원)의 변화. *결핵 및 호흡기 질환* **39**:400, 1992
- Mizushima Y, Hirata H, Izumi S, Hoshino K, Konishi K, Morikage T, Maruyama M, Yamashita N, Yano S: Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* **47**:43, 1990
- Mountain CF: Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Seminars in Oncology* **15**(3):236, 1988
- Diez M, Torres A, Ortega L, Maestro M, Hernandez F, Gomez A, Picardo A, Granell J, Balibrea JL: Value of serum neuron-specific enolase in nonsmall cell lung cancer. *Oncology* **50**:127, 1993
- World Health Organization: The world health organization histological typing of lung tumors, second edition. *Am J Clin Pathol* **77**:123, 1982
- Lam SL, Palcic B, McLean D, Hung J, Korblik M, Profio AE: Detection of early lung cancer using low dose photofrin II. *Chest* **97**:333, 1990
- Stieber P, Hasholzner U, Bodenmüller H, Nagel D, Dienemann H, Meier W, Fateh-Moghadam A: Cyfra 21-1: A new marker in lung cancer. *Cancer* **72**:707, 1993
- Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* **121**:439, 1965
- Hansen HJ, Snyder JJ, Miller E, Vandevoorde JP, Miller ON, Hines LR, Burns JJ: Carcinoembryonic antigen(CEA) assay. *Human Pathology* **5**:139, 1974
- Delwiche R, Zamchek N, Marcon M: Carcinoembryonic antigen in panceratitis. *Cancer* **31**:328, 1973
- Alexander JC Jr, Silverman NA, Chretien PB: Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* **235**:1975, 1976
- Vincent RG, Chu TM, Lane WW: The value of

- carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *Cancer* **44**:685, 1979
- 20) Concannon JP, Dalbow MH, Liebler GA, Blake KE, Weil CS, Cooper JW: The carcinoembryonic antigen assay in bronchogenic carcinoma. *Cancer* **34**:184, 1974
 - 21) 김선영, 강홍모, 노용호, 한성구, 김건열, 한용철: 원발성 폐암에서 CEA 치에 관한 연구. *대한내과학회잡지* **23**:1027, 1980
 - 22) Vincent RG, Chu TM, Fergen TB, Ostrander M: Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* **36**:2069, 1975
 - 23) Laurence JR, Stevens U, Bettelheim R, Darcy D, Leese C, Turbervill C, Alexander P, Johns EW, Munro-Neville A: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma. *Brit Med J* **3**:605, 1972
 - 24) 손춘희, 이민기, 홍택중, 정원태, 박순규, 신영기: 폐질환에 있어서 혈청 및 기관지 폐포세척액내 암 표지자의 측정. *결핵 및 호흡기질환* **35**:92, 1988
 - 25) 김수녕, 최동휘, 강성호, 박찬규: 침윤성 자궁경부암 환자에서의 SCC antigen 측정의 의의. *대한암학회지* **20**:153, 1988
 - 26) Mino N, Iio A, Hamamoto K: Availability of tumor-antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs. *Cancer* **62**:730, 1988
 - 27) Fletcher L, Rider CC, Taylor CB: enolase isoenzymes. *Biochimica Biophysica Acta* **452**:245, 1976
 - 28) Marangos PJ, Zomzely-Neurath C, York C: Determination and characterization of neuron specific protein associated enolase activity. *Biochem Biophys Res Com* **68**(4):1309, 1976
 - 29) Hullin DA, Brown K, Kynoch P, Smith C, Thompson RJ: Purification, radioimmunoassay, and distribution of human brain 14-3-2 protein (Nervous system specific enolase) in human tissues. *Biochim et Biochys Acta* **628**:98, 1980
 - 30) Thomson RJ, Day INM: Measuring serum neuron specific enolase. *Lancet* May **15**:1126, 1982
 - 31) Kato K, Asai R, Shimizu A, Suzuki F, Ariyoshi Y: Immunoassay of three enolase isoenzymes in human serum and in blood cells. *Clin Chim Acta* **127**:353, 1983
 - 32) 이병수, 이원식, 정태훈, 이현우: 미분화 소세포암에서 혈청 Neuron Specific Enolase의 임상적 이용가치. *결핵 및 호흡기질환* **34**:302, 1987
 - 33) 광승민, 김형중, 신동환, 장중현, 이흥렬, 김세규, 안철민, 김성규, 이원영, 이기범: 소세포폐암에서 neuron specific Enolase의 면역조직화학염색과 혈청농도에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* **39**:502, 1992
 - 34) Kim YW, Kim JW, Kong HH, Shim YS, Kim KY, Han YC: Clinical Study of Neuron Specific Enolase(NSE) in Small Cell Carcinoma of the Lung. *결핵 및 호흡기질환* **33**:166, 1986
 - 35) 공현호, 김영환, 조보연, 심영수, 김노경, 고창순, 한용철: 미분화 소세포암의 진단에서의 Neuron Specific Enolase의 유용성에 관한 연구. *대한내과학회잡지* **29**:585, 1985
 - 36) Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, Vetter N, Neumann M, Dunczak R, Kuzmits R: Serum Neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* **65**:1386, 1990
 - 37) Goldstein N, Lippmann ML, Goldberg SK, Fein AM, Shapiro B, Leon SA: Usefulness of tumor markers in serum and bronchoalveolar lavage of patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* **132**:60, 1985