

# 용모성 질환에서 태반단백 ( $\beta$ -hCG, SP<sub>1</sub>, PP<sub>10</sub>) 들 측정의 임상적 의의

가톨릭 의과대학 산부인과학교실

정재근 · 김진우 · 배석년 · 송승규 · 한구택 · 이현영

## ==Abstract==

### Clinical Significance of the Placental Proteins ( $\beta$ -hCG, SP<sub>1</sub>, PP<sub>10</sub>) in Trophoblastic Disease

J. K. Jung, J. W. Kim, S. N. Bae, S. K. Song, K. T. Han, H. Y. Lee

*Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

In order to find out whether the serum levels of three placental proteins, human chorionic gonadotropin  $\beta$ -subunit ( $\beta$ -hCG), Schwangerschafts Protein 1 (SP<sub>1</sub>) and placental protein 10 (PP<sub>10</sub>), can be used for prediction of the response of chemotherapy and differential diagnosis of hydatidiform mole invasive mole and choriocarcinoma, we measured the circulating levels of three placental protein in 22 patients with hydatidiform mole, 25 patients with invasive mole and 25 patients with choriocarcinoma who were registered and treated in Korean Research Institute of Trophoblastic Disease, Catholic University Medical College, Seoul, Korea.

Each group of patients was divided into high risk and low risk groups according to the modified Bagshawe's scoring system.

PP<sub>10</sub>, a new placental glycoprotein, was measured by a specific and sensitive double antibody radioimmunoassay in each serum sample.

Both SP<sub>1</sub> and  $\beta$ -hCG are thought to be mainly produced by syncytiotrophoblasts, so we measured the SP<sub>1</sub>/ $\beta$ -hCG ratio to eliminate the influence of the number of trophoblastic cells.

The results were as follows.

1. The SP<sub>1</sub>/ $\beta$ -hCG ratio of each group was  $18.6 \pm 12.69$  and  $3.6 \pm 0.62$  in low and high risk group of hydatidiform mole patients,  $3.5 \pm 0.70$  and  $1.8 \pm 0.52$  in low and high risk group invasive mole patients and  $1.5 \pm 0.91$  and  $0.3 \pm 0.15$  in low and high risk group of choriocarcinoma patients respectively. As being progressed the disease, the ratio was decreased ( $P < 0.05$ ) but there were no significant differences between high risk group of hydatidiform mole and low risk group of invasive mole, high risk group of invasive mole and low

risk group of choriocarcinoma.

2. Serum levels of PP<sub>10</sub> were  $26.4 \pm 12.50$  ng/ml and  $3.5 \pm 1.31$  ng/ml in low and high risk group of hydatidiform mole patients respectively. PP<sub>10</sub> was not detected in invasive mole and choriocarcinoma patients.

3. The response to chemotherapy was better in the group with higher SP<sub>1</sub>/ $\beta$ -hCG ratio than in the group with lower SP<sub>1</sub>/ $\beta$ -hCG ratio.

4. Differential diagnosis between high risk group of hydatidiform mole and low risk group of invasive mole could be made by measuring the SP<sub>1</sub>/ $\beta$ -hCG ratio and serum levels of PP<sub>10</sub>.

From the above results, it is considered that the SP<sub>1</sub>/ $\beta$ -hCG ratio and serum level of PP<sub>10</sub> can be helpful for predicting the prognosis of trophoblastic diseases, performing the appropriate chemotherapy and making differential diagnosis between high risk group of hydatidiform mole and low risk group of invasive mole.

## I. 서 론

음모성질환의 진단, 치료 및 추적 관리에 있어서 종양 특이 물질인 음모성 선자극 호르몬(human chorionic gonadotropin  $\beta$ -subunit,  $\beta$ -hCG)의 역할은 이미 잘 알려진 사실이다. 그러나  $\beta$ -hCG만으로 음모성질환의 예후 판단과 항암제 사용 여부의 결정 및 포상기태와 침윤성기태, 침윤성기태와 음모상피암의 감별 진단을 하는 것은 대단히 어렵다.

영양배엽세포(trophoblast)는 스테로이드 호르몬과 당단백(glycoprotein)을 분비하는데 임신이 진행됨에 따라 이들 물질의 분비 양상도 변하게 된다. 이들 중  $\beta$ -hCG는 영양배엽세포가 비교적 미분화 상태인 임신 초기에는 다른 태반단백인 임신 특이 단백질 1(Schwangerschafts Protein 1, SP<sub>1</sub>), 태반 조직 단백질 10(placental protein 10, PP<sub>10</sub>)에 비해서 많이 분비되지만 이들 세포가 분화함에 따라서 상대적으로  $\beta$ -hCG의 분비는 적어지게 된다.

SP<sub>1</sub>은 Bohn(1971)에 의해 처음 정제된 임신 단백(pregnancy protein)으로 수정란의 착상 직후부터 혈청 내에 출현하며 임신이 진행됨에 따라 농도가 증가하므로 임신의 조기 진단(Grudzinskas et al., 1977; Seppala et al., 1978, Ahmed & Klopper, 1983), 임신 초기의 합병증이나 태반 기능 검사의 지표 및 종양표지물질로서 유용한 것으로 알려져 있다.

PP<sub>10</sub>은 최근에 발견된 태반단백의 하나로 Bohn과 Kraus(1979)에 의해 임신 말기 태반에서 분리되었으

며 태반 고유 단백질로 간주되어 왔으나 면역조직화학적 염색에 의하여 합포체 영양배엽세포(syncytiotrophoblast) 외에도 조직구 및 단핵구 등에 분포함이 알려져 있다(Bohn et al., 1981; Inaba et al., 1981; Wurz et al., 1983ab). 이 단백질도 SP<sub>1</sub>과 같이 임신 진행에 따라 증가하며(Wurz et al., 1983a; Tiitinen et al., 1985) 종양 조직물에서도 검출된다고 한다(Inaba et al., 1980, 1981; Wurz et al., 1983b). 따라서 이들 태반단백들은 종양 특이 단백질 이외의 종양 표지물질로 많이 연구되고 있다.

포상기태는 5%가 음모상피암으로 15%가 침윤성기태로 진행되고, 음모상피암의 50%는 포상기태로부터 이행되므로 포상기태의 예후 측정은 대단히 중요하다.

침윤성기태와 음모상피암은 임상 증상이 비슷하여 유사한 항암제로 치료하지만 이들의 예후는 침윤성기태에서 훨씬 양호하나 항암제의 지속적인 사용은 많은 합병증(탈모, 골수세포 억압 등)을 유발하므로 적절한 항암제의 선택과 치료 기간의 결정 역시 중요하다.

음모성질환의 종양표지물질로서  $\beta$ -hCG는 포상기태, 침윤성기태, 음모상피암에서 그 분포폭이 넓고, 혈청에서 검출이 되지 않을 경우에도 SP<sub>1</sub>은 검출되는 경우가 있고(Schreiber et al., 1976; Seppala et al., 1978), 질환의 경과 판정 후에도 검출되는 경우가 있어 화학요법시 경과 판정의 난점이 되고 있다. 따라서  $\beta$ -hCG의 단독 측정으로는 음모성질환의

감별 진단이 어렵고 예후 판정 및 화학요법제 사용에 이용하는 데는 미흡한 점이 많다.

융모성질환에서  $\beta$ -hCG 분비가 증가하는 것은 이들을 분비하는 세포수의 증가와 합포체 영양배엽세포의 미분화로 인하여  $\beta$ -hCG 분비 억제 물질의 분비가 충분치 못하여 이루어지는 것이므로 저자들은  $\beta$ -hCG 외에 SP<sub>1</sub>, PP<sub>10</sub>의 값을 측정하여 상호 관계를 보면 세포의 미분화 정도와 융모성 질환의 진행 상태를 추정할 수 있을 것으로 사료되어  $\beta$ -hCG와 SP<sub>1</sub>의 혈중 농도를 측정하여 SP<sub>1</sub>/ $\beta$ -hCG율을 구하고 PP<sub>10</sub>의 혈중 농도를 측정하여 융모성 질환 예후 판정 및 화학요법제 사용에 응용하기 위하여 본 연구를 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 재료

가톨릭대학 의학부 부속 융모성 질환 연구소에 등록된 융모성 질환 환자 72 명을 대상으로 하였으며 포상기태와 침윤성기태는 병리조직학적으로 확진된 것으로 하였고 융모상피암은 원격 전이가 있었던 경우로 제한하였다. 이들 세군은 예후측정치(modified Bagshawe's scoring system, Korean Research Institute of Trophoblastic Disease, KRI-TRD, 1980)(Table 1, 2)에 의하여 고위험군(>7)과 저위험군(<7)으로 나누었으며 환자 분포는 포상기태 22 예(고위험군 10 예, 저위험군 12 예), 침윤성기태 25 예(고위험군 11 예, 저위험군 14 예), 융모상피암 25 예(고위험군

Table 1. Prognostic scoring system in stage 0 patients of throphoblastic disease(KRI-TRD, 1980)

| Item                   | Score                              |              |                  |
|------------------------|------------------------------------|--------------|------------------|
|                        | 1                                  | 2            | 3                |
| 1. Disease             | Classic mole                       |              | Recurrent mole   |
| 2. Age                 |                                    | <20 or 40~49 | >50              |
| 3. Partiy              |                                    | >4           |                  |
| 4. Size of uterus      | >6 months size                     |              |                  |
| 5. Initial hCG (IU/L)  | $3 \times 10^5 \sim 5 \times 10^5$ |              | $>5 \times 10^5$ |
| 6. Theca lutein cyst   | >Fist size                         |              |                  |
| 7. DNCB                | (+)                                |              | (-)              |
| 8. Socioeconomic level | Low                                |              |                  |

Table 2. Prognostic scoring system in stage I ~ VI patients of throphoblastic disease(KRI-TRD, 1980)

| Item                     | Score             |                   |                           |                      |
|--------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|----------------------|
|                          | 0                 | 1                 | 2                         | 3                    |
| 1. Antecedent pregnancy  | Hydatidiform mole | Abortion, nonmole | Term pregnancy            |                      |
| 2. Tumor age(month)      | <3                | 3~6               | 7~2                       | >12                  |
| 3. Initial hCG(IU/L)     | $<10^3$           | $10^3 \sim 10^4$  | $10^4 \sim 10^5$          | $>10^5$              |
| 4. ABO group             |                   |                   | B or AB                   |                      |
| 5. Largest tumor(cm)     | <2                |                   | 2~5                       | >5                   |
| 6. Site of metastasis    |                   | Lung              | G-1 tract, Kidney, Spleen | Brain, Liver         |
| 7. Number of metastasios |                   | 1~4               | 4~8                       | >8                   |
| 8. Previous chemotherapy |                   |                   | Prophylactic, failure     | Therapeutic, failure |
| 9. Size of uterus        |                   | >Man's fist       | >Child head               |                      |

15 예, 저위험군 10 예)였으며 평균 연령은 36.5세 (21세~37세)였다. 침윤성기태 5 명과 음모상피암 3 명에서 화학요법을 시행하고 2주 간격으로 8주간 치료 경과 판정을 하였으며 이들의 화학요법제는 methotrexate, actinomycin D와 cyclophosphamide들을 병합 사용하였다.

## 2. 방법

환자의 상완정맥에서 5ml의 정맥혈을 채취하여 즉시 혈청을 분리(3000rpm, 10분)하여 측정시까지 영하 20°C에 보관하였으며 실험시에는 실온에서 녹여 사용하였다.

### 1) $\beta$ -hCG와 SP<sub>1</sub>의 측정

$\beta$ -hCG의 측정은  $\beta$ -hCG kit(Hypolab, Switzeland)를 사용하였고(하상호와 김승조, 1977), SP<sub>1</sub>의 측정은 Enzygnost® SP<sub>1</sub>(Hoechst, W. Germany)을 사용하

여 solid phase immunoassay(ELISA)로 하였으며(유영옥과 송승규, 1984), cut-off level은 3ng/ml로 하였다.

### 2) PP<sub>10</sub>의 측정

Behningwerke Laboratories의 Behn 교수로부터 기증받은 purified PP<sub>10</sub>(Lot 255/283)과 anti-PP<sub>10</sub> antiserum(Lot 3772B, Behningwerke AG, Marburg, FRG)을 사용하였고, Chloramine-T 방법(Greenwood et al., 1963)으로 NaI<sup>125</sup>(Amersham, U.K.)에 의한 purified PP<sub>10</sub>의 요도화(iodination)을 시도하여 표지 PP<sub>10</sub>(radio-labelled PP<sub>10</sub>)을 구하였고, 표준 곡선은 1% bovine serum albumin(Sigma, U.S.A.)이 함유된 PBS(pH 7.2)로 계열 희석한 purified PP<sub>10</sub>의 농도 차이(1.9~500ng/ml)를 이용하여 작성하였다(Fig. 1). anti-PP<sub>10</sub> antiserum은 PBS로 1 : 16,000으로 희석하여 표지 PP<sub>10</sub>과 결합시켰다.

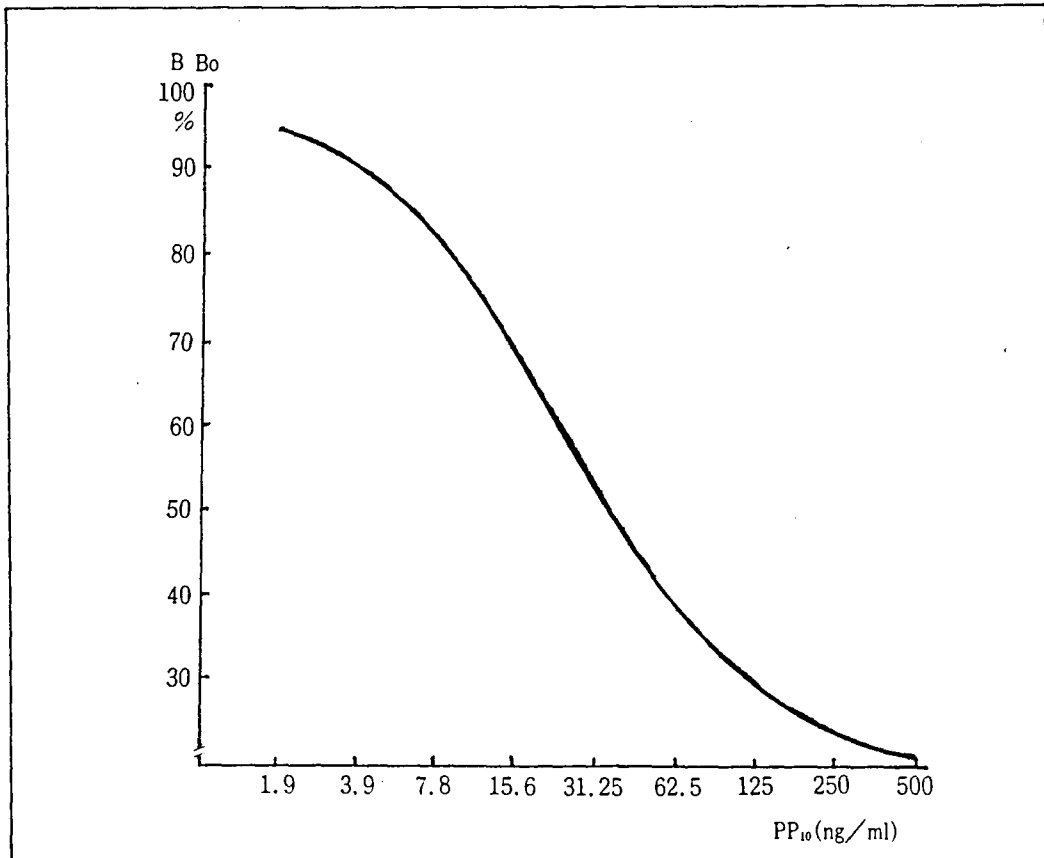


Fig. 1. Dose response curve of PP<sub>10</sub>

### III. 성 적

이 중 방사면역 측정시 대상군의 혈청 및 표준 배양액 100 $\mu$ l를 100 $\mu$ l의 anti-PP<sub>10</sub> anti-serum과 표지 PP<sub>10</sub>(17,000 cpm/100 $\mu$ l)과 함께 실온에서 24시간 동안 배양시킨 후 100 $\mu$ l의 SacCel®(antirabbit donkey antibody coated cellulose suspension, Wellcome Reagents LTD., Beckenham, U.K.)을 첨가하여 항체결합 방사능(antibody-bound radioactivity)을 촉진시킨 후 시험관을 2000 rpm으로 10분간 원심 분리하여 상층액을 흡입 제거하고 침전물을 gamma counter (Abbott, U.S.A.)로 1분 동안 방사능을 측정하였다. Intrassay 및 Interassay의 변이 계수는 각각 10.1%, 13.2%였으며 cut-off level은 1.9ng/ml로 하였다.

#### 4) 통계분석

Mann-Whitney의 U 검정을 하였으며 유의 수준은 0.05로 하였다.

1. SP<sub>1</sub> 분비 증가에 대한  $\beta$ -hCG 분비의 증가폭은 용모성질환 각군의 회귀직선에서 보는 바와 같이 회귀계수가 포상기태 저위험군 2.9, 고위험군 24.0, 침윤성기태 저위험군 23.0, 고위험군 34.8, 용모상피암 저위험군 48.4, 고위험군 258.5로 악성화 정도가 클수록 증가폭이 크게 나타났으나( $P < 0.05$ ), 침윤성기태 저위험군과 포상기태 고위험군, 침윤성기태 고위험군과 용모상피암 저위험군 사이의 증가폭은 비슷하여 유의한 차가 없었다. (Fig. 2)

2. 용모상피암 각군에서 SP<sub>1</sub> 농도는 포상기태 저위험군(3~124,000ng/ml, median 8,300ng/ml), 고위험군(9~132,000ng/ml, median 2,721ng/ml), 침윤성기태 저위험군(7~1,740ng/ml, median 658ng/ml), 고위험군(16~1,408ng/ml, median 540ng/ml), 용모상피암 저위험군(11~2,299ng/ml, median 680

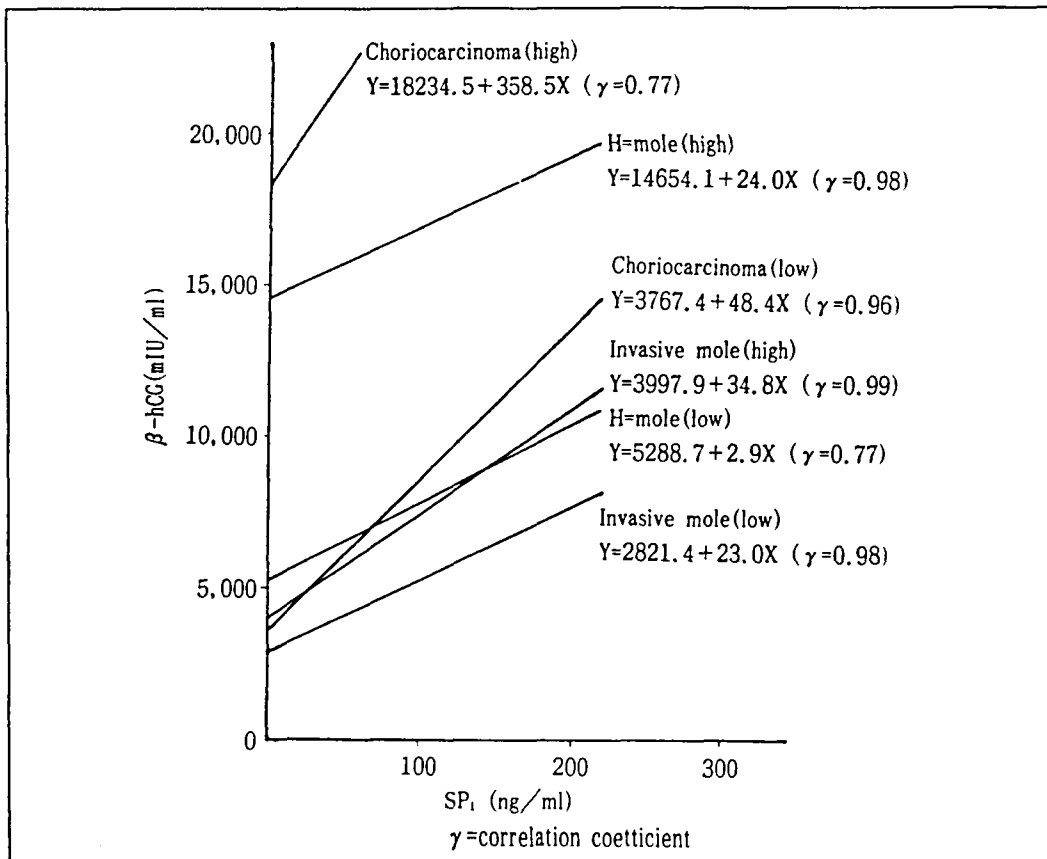


Fig. 2. Correlationship between  $\beta$ -hCG and SP<sub>1</sub>

ng/ml), 고위험군(7~2,320ng/ml, median 175ng/ml)으로 분포폭이 넓어 각 군간에 유의한 차는 없었으나 포상기태에서 침윤성기태나 용모상피암보다 높은 경향을 보였다.(Fig. 3)

3. 용모성 질환 각군에서 PP<sub>10</sub>의 혈중 농도는 포상기태 고위험군  $3.5 \pm 1.31$ ng/ml, 저위험군  $26.4 \pm 12.50$ ng/ml로 통계적으로 유의한 차이가 있었으나( $P < 0.05$ ) 침윤성기태와 용모상피암에서는 PP<sub>10</sub>이 검출되지 않았다.(Table 3, Fig. 3)

4. 용모성 질환 각군에서 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율은 포상기태 저위험군  $18.6 \pm 12.69$ , 고위험군  $3.6 \pm 0.62$ , 침윤성기태 저위험군  $3.5 \pm 0.70$ , 고위험군  $1.8 \pm 0.52$ , 용모상피암 저위험군  $1.5 \pm 0.91$ , 고위험군  $0.3 \pm 0.15$ 이었으며 각군의 고위험군과 저위험군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나( $P < 0.05$ ) 포상기태의 고위험군과 침윤성기태의 저위험군, 침윤성기태 고위험군과 용모상피암 저위험군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.(Table 3, Fig. 4)

5. 화학요법을 받은 침윤성기태 저위험군 3 명과 고위험군 2 명 및 용모상피암 고위험군 3 명에서 치료 경과에 따른 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율의 변화는 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율이 낮았던 용모상피암 환자에서는 율의 증가가 없었고 예후도 나빴으며(사망 2 명), 침윤성기태에서는(초기 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율, 0.94~4.95) 2~4주후부터

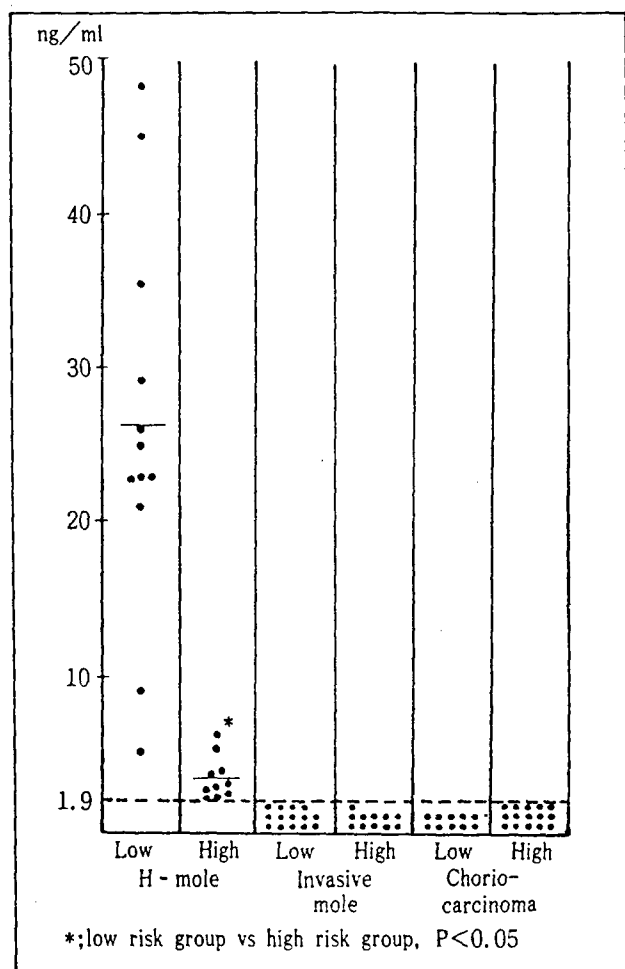


Fig. 3. PP<sub>10</sub> levels in trophoblastic disease.

(transverse bar indicates the mean value)

Table 3. Serum levels of placental proteins (SP<sub>I</sub>,  $\beta$ -hCG, PP<sub>10</sub>) in hydatidiform mole, invasive mole and chorio-carcinoma

|                  |           |    |                      |                           |                  |                  |
|------------------|-----------|----|----------------------|---------------------------|------------------|------------------|
| H-mole           | Low risk  | 12 | 3—124,700<br>(8,300) | 4,407—280,000<br>(49,540) | $26.4 \pm 12.50$ | $18.6 \pm 12.69$ |
|                  | High risk | 10 | 9—13,200<br>(2,721)  | 365—3,320,000<br>(78,600) | $3.5 \pm 1.31^*$ | $3.6 \pm 0.62^*$ |
| Invasive mole    | Low risk  | 14 | 7—1,740<br>(658)     | 242—35,150<br>(18,550)    | undetectable     | $3.5 \pm 0.70$   |
|                  | High risk | 11 | 16—1,408<br>(540)    | 1,356—56,500<br>(25,200)  | undetectable     | $1.8 \pm 0.52^*$ |
| Chorio carcinoma | Low risk  | 10 | 11—2,299<br>(680)    | 2,333—72,550<br>(43,610)  | undetectable     | $1.5 \pm 0.91$   |
|                  | high risk | 15 | 7—2,320<br>(175)     | 3,042—407,000<br>(92,300) | undetectable     | $0.3 \pm 0.15^*$ |

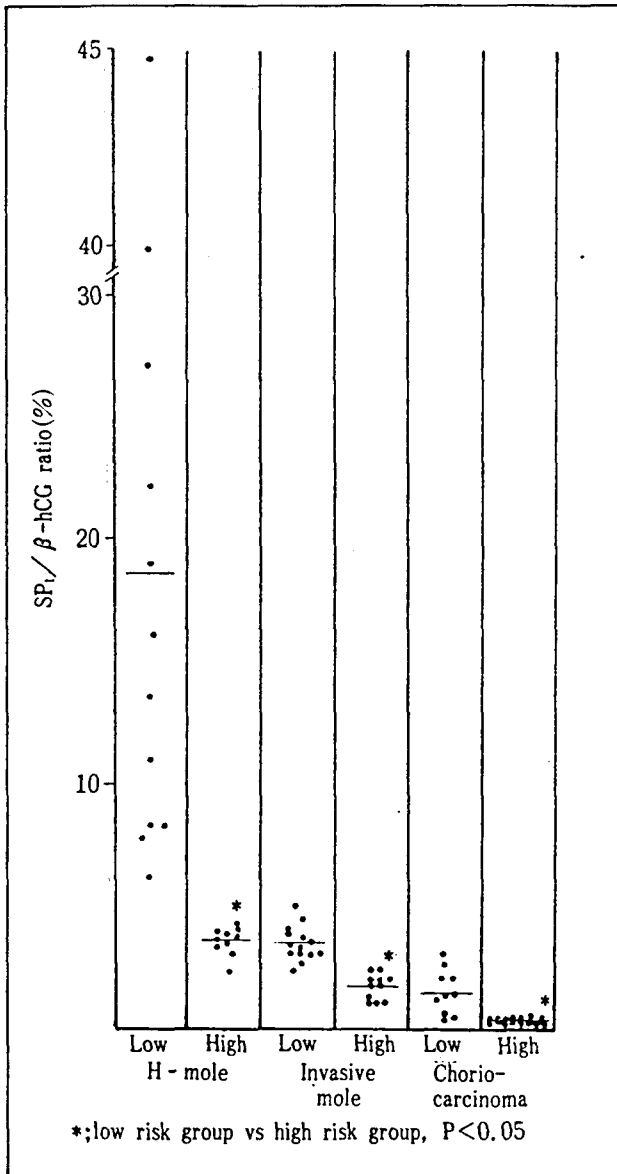


Fig. 4. SP<sub>1</sub>/β-hCG ratio in trophoblastic diseases.  
(transverse bar indicates the mean value)

SP<sub>1</sub>/β-hCG율의 증가가 뚜렷하게 나타났으며 (SP<sub>1</sub>/β-hCG율, 10.68~23.13) 이들 모두에서는 β-hCG가 1.5mIU/ml 이하로 떨어져 양호한 예후를 보였다. (Fig. 5)

#### IV. 고 찰

Asheim과 Zondek(1927)에 의해 hCG가 발견된 이

래로 지금까지 20여 종이 넘는 새로운 임신단백이 발견되어 왔다. 태반단백에는 hCG, SP<sub>1,2,3</sub>, PP<sub>10</sub> 등이 있는데 SP<sub>1</sub> Bohn(1971)에 의해 처음 태반 조직에서 추출되었으며 면역조직화학적 염색으로 정상합포체 영양배엽세포와 융모상피암 세포에서 발견되며 (Bohn & Sedlacek 1975 ; Tatarinov et al., 1976) 유방암, 폐암, 종격동암에서도 발견되고 정상인에서도 미량이 검출되고 있다. (Searle et al., 1978 ; Tatarinov & Sokolov, 1977 ; Kuhajda et al., 1984) SP<sub>1</sub>은 임신 진행에 따라 증가하여 만삭에서 10만~40만ng/ml에 이른다고 하며 (Gordon et al., 1977) 분비 장소는 정상합포체 영양배엽세포, 다형핵백혈구, 단구세포, 조직구 등이 있으나 주된 분비 장소는 정상 합포체 영양배엽세포이다. 따라서 융모성질환의 감시에 유용한 단백질로 생각되며 이를 이용한 많은 연구가 있어 왔다. (Tatarinov & Sokolov, 1977 ; Searle et al., 1978 ; Seppala et al., 1978)

PP<sub>10</sub>은 Bohn과 Kraus(1979)가 태반에서 처음 분리하였으며 임신이 진행됨에 따라 증가하는 태반 고유 단백질 (Inaba et al., 1980)로 생각되었으나 유방암, 고환종양, 위암, 자궁내막암 등에서도 발견되며 종양을 제거하면 혈중 농도가 수주 내에 감소되므로 암연관성 단백질로 보는 것이 좋다고 한다 (Wurz et al., 1983b). PP<sub>10</sub>의 주된 합성 장소도 합포체 영양배엽세포이므로 (Wurz et al., 1983a)이 또한 융모성질환의 감시에 유용한 단백질로 생각된다.

β-hCG가 지금까지 발견된 융모성 질환의 종양 지표물 중에서 가장 믿을 만 하고 예민한 단백질이지만 태반 조직에서 분비되는 여러 단백질과의 상관성은 아직 알려진 바 없으며 SP<sub>1</sub>과 PP<sub>10</sub>은 합포체 영양배엽세포가 분화됨에 따라 증가하고 β-hCG는 상대적으로 감소하게 되는데 이는 합포체 영양배엽세포가 분화하면 β-hCG분비를 억제하는 어떤 물질의 분비가 동반되기 때문이며 (Golander et al., 1978), Wilson 등(1980)은 황체호르몬이 이 역할을 한다고 하였으나 확실한 분비억제 기전은 아직 모른다.

Tsakok 등(1983)은 융모성질환에서 SP<sub>1</sub>이 16.5 IU/liter 이하인 경우에는 모두 양성 예후를 보였고 16.5 IU/liter 이상에서는 융모상피암으로의 진행 빈

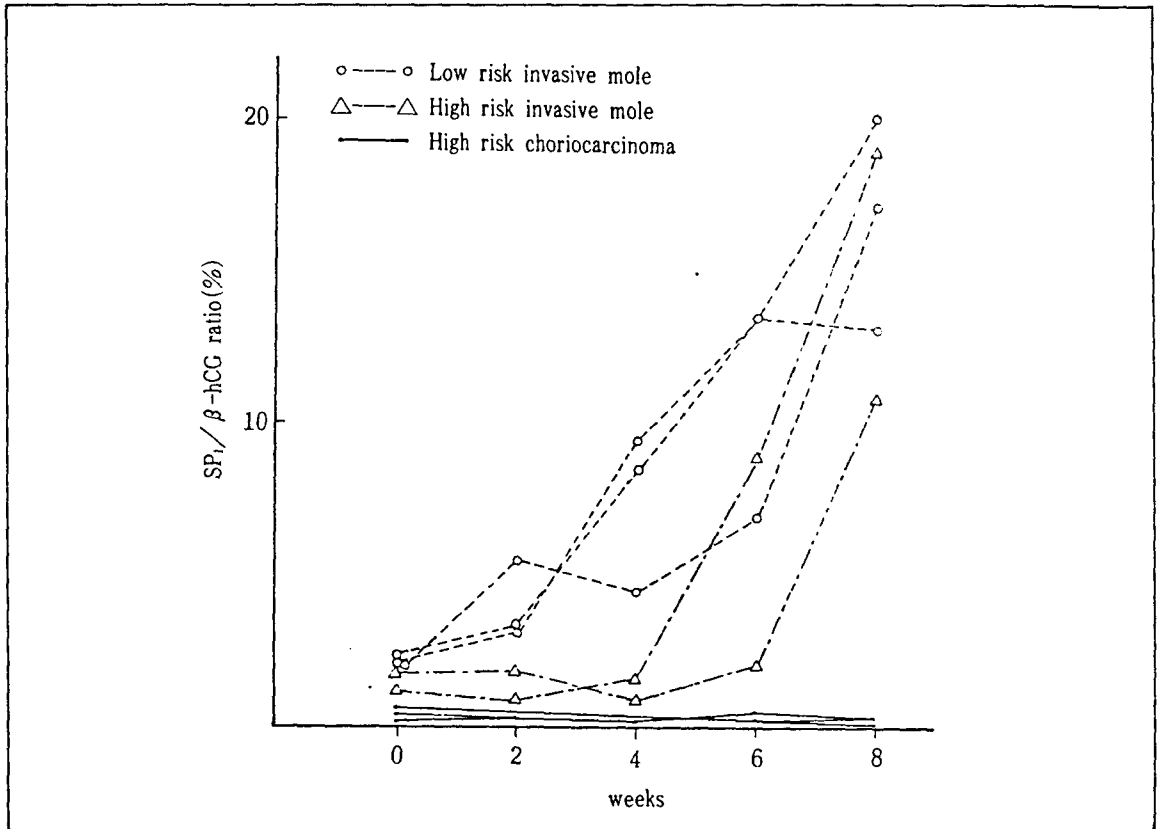


Fig. 5. Changes of SP<sub>1</sub>/β-hCG ratio before and after treatment of gestational trophoblastic tumors.

도가 상당히 높았다고 하였으며 Searle 등(1978)은 융모성질환에서 일반적으로 SP<sub>1</sub>과 β-hCG가 평행하게 증감하나 β-hCG가 검출되지 않을 때에도 SP<sub>1</sub>은 나타날 수 있으므로 예후 판단을 위해 SP<sub>1</sub> 측정의 필요성을 시사하였다.

저자들의 경우에서 SP<sub>1</sub>은 포상기태에서 침윤성기태나 융모상피암보다 높게 나타났으나 이들의 분포 범위가 넓어서 질환의 진행 정도와는 연관성을 찾을 수 없었다. 이는 SP<sub>1</sub>을 분비하는 합포체 영양배엽세포의 수의 다소에 따라 분비량에 차이가 있었을 것으로 생각되어 단위 세포당 SP<sub>1</sub> 분비를 측정하기 위해 합포체 영양배엽세포에서 믿을 만 하고 예민한 단백질인 β-hCG 분비에 대한 상대적 SP<sub>1</sub> 분비를 측정 한 결과 융모성질환이 악성화할수록 β-hCG 분비에 대한 SP<sub>1</sub> 분비는 상대적으로 감소함을 알 수 있었으나 포상기태 고위험군과 침윤성기태 저위험군, 침윤성기태 고위험군과 융모상피암 저위험군 사이에는 유의한 차가 없었다.

Hammond 등(1973)은 요 중 hCG가 100,000IU/L 이상인 경우 고위험인자라고 간주하였으나, 저자들의 경우 100,000 IU/L 이상의 경우에도 SP<sub>1</sub>/β-hCG의 비율이 높은 경우는 예후가 좋았음을 관찰할 수 있었다.

임신성 융모성질환에서 밝혀진 태반단백 중 PP<sub>9</sub>는 포상기태에서 증가하고 융모상피암에서는 검출이 안 된다고 하며(Seppala et al., 1979) 포상기태의 악성화 정도와는 상관하지 않는다고 하였다(Taskok et al., 1983). 태반단백 12(PP<sub>12</sub>)는 융모성 질환시에 증가하여 종양 표지물로 이용할 수 있다고 하지만 질환의 추적 검사에는 이용할 수 없다고 하였다(Rutanen et al., 1982 ; Than et al., 1983). Wahlstrom 등(1982)은 포상기태에서는 PP<sub>10</sub>의 존재가 확인되지만 융모상피암 조직에서는 발견되지 않았다고 하였다.

저자들의 경우 PP<sub>10</sub>은 침윤성기태와 융모상피암에서는 검출되지 않아 Wahlstrom 등(1982)과 일치하는



소견을 보였으며 포상기태 저위험군에서 고위험군보다 많은 양을 분비하였다( $P < 0.05$ ). 따라서 PP<sub>10</sub>이 검출되면 적어도 침윤성기태나 용모상피암은 아니라는 것을 예측할 수 있었고, SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율과 더불어 PP<sub>10</sub>을 측정함으로써 고위험군 포상기태와 저위험군 침윤성기태의 감별을 가능하게 하는 것으로 사료되었다.

침윤성기태와 용모상피암은 상당수가 포상기태로부터 발생한다. 포상기태 제거술 후 영양배엽조직이 남아 있을 때에는 자연적으로 소멸되거나 용모상피암으로 발전하게 되므로 적절한 시기에 화학요법을 하는 것은 대단히 중요하다.

저자들의 경우 화학요법을 받은 8 명에서(침윤성기태 고위험군 2 명, 저위험군 3 명, 용모상피암 고위험군 3 명) 치료 경과에 따른 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율은 치료시에 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율이 낮았던 용모상피암 고위험군에서는 모두 변동이 없거나 감소하여 불량한 예후(사망 2 명)를 보였으나 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율이 비교적 높았던 침윤성기태에서는 치료 2~4주부터 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율이 현저히 증가되었으며, 이들의 예후는 모두 좋았다. 따라서 용모성질환의 초기 치료시에 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율을 이용하면 효과적인 화학요법제의 선택 및 예후 판정에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

저자들은 용모성질환의 예후 측정 및 감별 진단에서 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율의 측정과 PP<sub>10</sub> 농도측정이 큰 도움을 주며 포상기태의 악성화를 조기에 예측할 수 있어 적절한 화학요법을 시행하는 지침이 될 수 있을 것으로 판단하였다.

## V. 결 론

가톨릭대학 의학부 부속 용모성질환 연구소에 등록된 포상기태 환자 22 명(고위험군 10 명, 저위험군 12 명), 침윤성기태 환자 25 명(고위험군 11 명, 저위험군 14 명), 용모상피암 환자 25 명(고위험군 15 명, 저위험군 10 명)을 대상으로 태반단백들( $\beta$ -hCG, SP<sub>I</sub>, PP<sub>10</sub>)의 농도와 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 용모성질환에서 PP<sub>10</sub>의 혈중농도는 포상기태 고위험에서  $3.5 \pm 1.31 \text{ ng/ml}$ , 저위험군에서  $26.4 \pm 12.50 \text{ ng/ml}$ 로 통계적으로 유의한 차를 보였으나( $P < 0.05$ ), 침윤성기태와 용모상피암에서는 검출되지 않았다.

2. 용모성질환에서 SP<sub>I</sub>의 혈중 농도는 포상기태에서 침윤성기태나 용모상피암보다 높은 경향을 보였으나 그 분포 폭이 커서(포상기태  $3 \sim 132,000 \text{ ng/ml}$ , 침윤성기태  $7 \sim 1,740 \text{ ng/ml}$ , 용모상피암  $7 \sim 2,320 \text{ ng/ml}$ ) 각 군간에 유의한 차가 없었다.

3. SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG ratio는 포상기태(저위험군  $18.6 \pm 12.69$ , 고위험군  $3.6 \pm 0.62$ ), 침윤성기태(저위험군  $3.5 \pm 0.7$ , 고위험군  $1.8 \pm 0.52$ ), 용모상피암(저위험군  $1.5 \pm 0.91$ , 고위험군  $0.3 \pm 0.15$ )의 순서로 악성화될수록 비율이 낮아져 통계적으로 유의한 차가 있었으나( $P < 0.05$ ) 포상기태 고위험군과 침윤성기태 저위험군 침윤성기태 고위험군과 용모상피암 저위험군 사이에는 유의한 차를 관찰할 수 없었다.

4. 용모성 질환에서 화학요법시 예후가 좋지 않은 경우에서는 초기 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율이 낮았으며 증상이 호전될수록 비율이 증가함을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과로 보아 SP<sub>I</sub>/ $\beta$ -hCG율과 함께 PP<sub>10</sub> 농도를 측정함으로써 포상기태 고위험군과 침윤성기태 저위험군의 감별이 가능한 것으로 나타났으며 이들의 측정으로 용모성질환의 진행 상태 및 적절한 화학요법제의 선택 여부를 판정하는 데 도움이 되는 것으로 사료되었다.

## References

1. Ahmed AG, Klopfer A : Assay of Schwangerschafts Protein 2(SP<sub>I</sub>) as test for pregnancy. Br Med J 1982; 286:1179~1980
2. Ascheim S, Zondek B : Anterior pituitary hormone and ovarian hormone in the urine of pregnant women. Klin. Wochemsehr 6, 248. Cited from Williams Obstetrics, 17 eds. Pritchard JA, Mac Donald PC, Gant NF(1985), p. 119~137, Appleton-Century-Crofts.
3. Bohn H : Nachweis und Charakterisierung von Schwan-

- gerschafts Proteinen in der menschlichen Plazenta sowie ihre quantitative immunologische Bestimmung im Serum schwangerer Frauen. Arch Gynecol 1971;210:440~457
4. Bohn H, Sedlacek H : Eine vergleichende Untersuchung von Plazenta spezifischen Proteinen bei Mensch und subhumanen Primaten. Arch Gynecol 1975;220:105~121
  5. Bohn H, Kraus W : Isolierung und Charakterisierung eines neuen Plazenta spezifischen Proteins(PP<sub>10</sub>). Arch Gynecol 1979;227:125~134
  6. Bohn H, Inaba N, Luben G : New lacental proteins and their potential diagnostic significance as tumor markers. Oncodev Biol Med 1981;2:141~153
  7. Golander A, Barrett JR, Tyrey L, Fletcher WH, Handwerger S : Differential synthesis of human placental lactogen and human chorionic gonadotropin in vitro. Endocrinology 1978;102:597~605
  8. Gordon YB, Grudzinskas JG, Lewis JD, Jeffrey D, Letchworth AT : Circulating levels of pregnancy specific  $\beta_1$ -glycoprotein and human placental lactogen in the third trimester of pregnancy ; Their relationship to parity, birth weight and placental weight. Br J Obstet Gynecol 1977;84:642~647
  9. Greenwood FC, Hunter WM, Glover JS : The preparations of <sup>131</sup>I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity. Biochem J 1963;89:114~123
  10. GRudzinskas JG, Gordon YB, Jeffrey D, Chard T : Specific and sensitive determinations of pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein(SP<sub>1</sub>) by radioimmunoassay ; A new pregnancy test. Lancet 1977;1:333~335
  11. Hammond CB, Borchert LG, Tyrey L, Creasman WJ, Parker RT : Treatment of metastatic trophoblastic disease ; Good and poor prognosis. Am J Obstet Gynecol 1973;115:451~457
  12. 하상호 · 김승조 : 정상 및 비정상 조기 임신에 있어서 혈중 hCG 및  $\beta$ -hCG의 진단적 가치. 가톨릭대학 의학부 논문집 1977;30:95~105
  13. Inaba N, Reuk T, Wurster K, Rapp W, Bohn H : Ectopic synthesis of pregnancy specific  $\beta_1$ -glycoprotein (SP<sub>1</sub>) and placental specific tissue proteins(PP<sub>5</sub>, PP<sub>10</sub>, PP<sub>11</sub>, PP<sub>12</sub>) in nontrophoblastic malignant tumors possible markers in oncology. Klin. Wochenschr. 1980;58:789~791
  14. Inaba N, Reuk T, Ax W, Schottler S, Weinmann W, Bohn H : Possible synthesis of pregnancy specific beta-1-glycoprotein(SP<sub>1</sub>) and placenta-specific tissue proteins (PP<sub>10</sub>, PP<sub>12</sub>) by human and cynomolgus monkey leukocytes. Acta Haemat 1981;66:35~38
  15. Kuhajda FP, Bohn H, Mendelsohn G : Pregnancy specific beta-1-glycoprotein(SP<sub>1</sub>) in breast cancer. Cancer 1984;54:1392~1396
  16. Rutanen E-M, Bohn H, Seppala M : Radioimmunoassay of placental protein 12 ; Levels in amniotic fluid, cord blood and serum of healthy adults, pregnant women, and patients with trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1982;144:460~463
  17. 유영옥 · 송승규 : 절박유산 예후 판정에 있어서 혈청 Pregnancy-Specific  $\beta_1$ -Glycoprotein 값의 진단적 의의. 가톨릭대학 의학부 논문집 1984;37:809~818
  18. Schreiber JR, Reber RW, Chen HC, Hodgen GD, Ross GT : Limitation of the specific serum radioimmunoassay for human chorionic gonadotropin in the management of trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1976; 125:705~707
  19. Searle F, Leake BA, Bagshawe KD, Dent J : Serum-SP<sub>1</sub>-pregnancy-specific- $\beta_1$ -glycoprotein in choriocarcinoma and other neoplastic disease. Lancet 1978;1:579~581
  20. Seppala M, Rutanen E-M, Heikinherimo M, Jalanko H, Engvall E : Detection of trophoblastic tumor activity by pregnancy-specific beta-1-glycoprotein. int J Cancer 1978;231:265~267
  21. Seppala M, Wahlstrom T, Bohn H : Circulating levels and tissue localization of placental protein five(PP<sub>5</sub>) in pregnancy and trophoblastic disease. Abesence of PP<sub>5</sub> expression in the malignant trophoblast. IOnt J Cancer 1979;24:6~10
  22. Tatarinov YS, Falaleeva DM, Kalshnikov VV, Toloknov

- TBO : Immunofluorescent localization of human pregnancy-specific  $\beta$ -globulin in placenta and chorionepithelioma. *Nature*(London) 1976;260:263~264
23. Tatarinov YS, Sokolov AV : Development of a radioimmunoassay for pregnancy-specific beta-1-globulin and its measurement in serum of patients with trophoblastic and nontrophoblastic tumors. *Int J Cancer* 1977;19:161~166
24. Than GN, Csaba IF, Szabo DG, Bogner JJ, Arany A, Bohn H : Levels of placenta specific tissue protein 12 (PP<sub>12</sub>) in serum during normal pregnancy and in patients with trophoblastic tumor. *Arch Gynecol* 1983;234:39~46
25. Tiitinen A, Laatikainen T, Rutanen E-M, Ranta T, Koistinen R, Bohn H, Seppala M : Placental protein 10(PP<sub>10</sub>) in normal pregnancy and cholestasis of pregnancy. *Brit J Obstet Gynecol* 1985;92:1137~1140
26. Taskok FHM, Koh S, Chua SE, Ratnam SS, Teisher B, Jones GDR, Sinosich M, Grudzinskas JG : Prognostic significance of the new placental proteins in trophoblastic disease. *Brit J Obstet Gynecol* 1983;90:483~486
27. Wahlstrom T, Bohn H, Seppala M : Immunohistochemical studies on pregnancy proteins. Cited from *Pregnancy proteins ; Biology, chemistry and clinical application*, ed. Grudzinskas JG, Seppala M, Teisner 1982; 415~422, Sydney : Academic Press
28. Wurzel H, Luben G, Bohn H, Kunzing HJ, Geiger W : Concentration of placental protein 10(PP<sub>10</sub>) in maternal serum and amniotic fluid throughout normal gestation and in pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Arch Gynecol* 1983;233:165~174
29. Wurzel H, Luben G, Bohn H : Serum levels of placental protein 10(PP<sub>10</sub>) in women with breast cancer and genital carcinoma and in healthy male and female subjects. *Arch Gynecol* 1983;233:267~274
-