

삼출성 늑막액에서 양악성 감별지표로서 CEA, TPA, SCC Ag 측정의 의의

계명대학교 의과대학 내과학 교실 및 의과학연구소

김경찬 · 김민수 · 김미정 · 권두영 · 한승범 · 전영준

Diagnostic Value of CEA, TPA, SCC Ag in Exudative Pleural Effusions

Kyung Chan Kim, M.D., Min Soo Kim, M.D., Mi Jung Kim, M.D.,
Du Young Kwon, M.D., Seung Beom Han, M.D. and Young June Jeon, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine and Institute for Medical Science,
Taegu, Korea*

= Abstract =

Carcinoembryonic antigen(CEA), the most widely used tumor marker was measured in pleural fluid of patients with exudative pleural effusions in order to differentiate malignant from benign effusions. This study was performed to find out if there is any clinical utility in differential diagnosis of malignancy by measuring simultaneously CEA, tissue polypeptide antigen(TPA) and squamous cell carcinoma antigen(SCC Ag) in serum and pleural fluid.

The study population was 61 patients with exudative pleural effusions who were admitted to Keimyung University Hospital from January 1 to August 31, 1997. Each CEA, TPA and SCC Ag level in serum and pleural fluid were measured using radioimmunoassay method. These patients were divided to malignant and benign group. Malignant group consists of 28 cases and benign group consists of 33 cases. And the sensitivity and specificity of each tumor marker was obtained using cut-off value and that combining tumor markers and pleural fluid cytology were also obtained and analyzed.

When the cut-off value was applied to CEA and TPA in serum using 7.0 ng/ml and 80.0 ng/ml respectively, the highest sensitivity was obtained without specificity being lowered. The same result was obtained when the cut-off value was applied to CEA and TPA in pleural fluid using 5.0 ng/ml and 4700.0 ng/ml respectively. When CEA in pleural fluid or TPA in serum were measured in combining with pleural fluid cytology,

sensitivity was increased without decreasing specificity than measured in pleural fluid cytology alone. When CEA in serum and TPA in serum were measured in combining with pleural fluid cytology simultaneously, the highest sensitivity was produced without decreasing specificity than measured in any other combinations. In addition, when serum CEA and TPA in serum were measured in the negative group of pleural fluid cytology, high sensitivity and specificity were obtained.

These data suggest that CEA and TPA can be used as useful tumor markers for the differential diagnosis of malignancy and benign condition in patients with exudative pleural effusions.

Key Words : Tumor marker, CEA, TPA, SCC Ag, Pleural effusion

서 론

늑막삼출은 다양한 원인에 의하여 생기며 비교적 임상에서 흔히 접하는 호흡기계 이상이다. 늑막삼출을 일으키는 여러 원인 중 임상에서 주로 문제가 되는 것은 양성과 악성 늑막삼출의 감별로서 서구 지역과 달리 아직도 결핵의 발생률이 높은 우리나라에서는 결핵성 늑막염과 악성 늑막삼출과의 감별 진단에 관한 많은 연구가 시도되어 왔다. 결핵성 늑막염 등 양성 늑막삼출은 대부분 내과적 치료로 완치가 가능한데 비하여 폐암으로 인한 악성 늑막삼출은 T4 병변으로 적어도 TNM 병기 ⅢB 이상에 해당되어 원발 종양을 수술적으로 절제할 수 없음을 의미하므로 양악성의 감별 여부가 늑막삼출을 일으키는 질환의 치료방침 결정에 중대한 영향을 미치게 된다.

늑막삼출의 악성 유무를 감별하기 위한 전통적인 방법은 늑막액 세포검사와 늑막 조직생검법이다. 늑막액 세포검사의 경우 대체로 민감도는 약 60%로 알려져 있으나 판단 기준이 주관적이며 병리과 의사의 판단 능력에 따라 편차가 심한 단점이 있고 (Light, 1995) 맹검 늑막 조직생검법은 악성일 경우 민감도가 39 - 75%로 보고되어 있으나 늑막액 세포검사와 동시에 시행하여도 약 7% 내외의 부가적인 진단 가치만을 가지는 것으로 알려져 있다 (Prakash & Reiman,

1985; Light, 1995) 그리고 VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) 등 홍강경을 이용한 방법은 악성 늑막질환을 진단하는데 매우 우수한 방법이지만 침습적이고 비용이 많이 드는 단점이 있어 늑막삼출액의 악성 감별에는 널리 사용되지 않고 있는 실정이다.

따라서 종양표지자, adenosine deaminase (이하 ADA로 약함) 등 여러 가지 감별지표를 이용하여 늑막액의 악성 여부를 판정하는데 도움을 받으려는 연구가 시도되었다 (Basta *et al.*, 1975). 현재까지의 연구에 의하면 늑막액 carcinoembryonic antigen (이하 CEA로 약함) 측정을 늑막액 세포검사와 병행할 경우 늑막액의 악성 감별에 도움을 준다고 보고하고 있으나 (McKenna *et al.*, 1980; Niwa *et al.*, 1985) 늑막액에서 CEA 이외의 다른 종양표지자를 측정하거나 혈청과 늑막액에서 종양표지자들을 동시에 측정한 연구결과는 아직 많지 않은 실정이다.

이에 저자는 기존에 알려진 CEA와 동시에 혈청 내에서 종양표지자로서 보조적인 진단가치가 있다고 알려진 tissue polypeptide antigen (이하 TPA로 약함), squamous cell carcinoma antigen (이하 SCC Ag으로 약함)을 혈청과 늑막액에서 동시 측정하여 늑막삼출액의 악성 감별에 어느 정도의 임상적인 유용성이 있는지를 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 대상환자

1997년 1월 1일부터 동년 8월 31일까지 계명대학교 동산의료원을 방문한 환자들 중에서 삼출성 늑막액을 가진 61명을 대상군으로 하였다. 처음 72명의 환자들을 등록하였으나 조사 기간 중 추적 관찰이 되지 않은 11명을 제외시켰고 나머지 대상자들을 각각 악성과 양성군으로 분류하여 분석하였는데 특히 원발성 종양은 확인되었으나 늑막액 세포검사에서 악성이 증명되지 않은 환자들은 6개월간 추적 관찰을 하였고 추적 관찰시 처음의 진단과 일치되지 않은 경우 대상에서 제외시켰다. 대상군은 혈청과 늑막액을 채취하여 각각 CEA, TPA, SCC Ag의 수치를 측정하였으며 혈청의 경우 CEA 57례, TPA 54례, SCC Ag 54례에서 수치를 측정하였고 늑막액의 경우

61례 모두 측정하였다.

악성군은 모두 28례로 선암 14례, 편평상피세포암 5례, 다발성 골수종 1례, 기관지폐포암 1례, 혼합세포암 1례, 비분화세포암 1례, 기타 늑막액 세포검사상 악성세포를 발견하였으나 원발 종양의 발생 부위와 정확한 조직학적 분류를 하지 못한 4례 등이었고 양성군은 결핵성 늑막염 30례, 부폐렴흉막염 3례로 총 33례이었다 (Table 2). 악성군의 평균 연령은 63.6세 (표준편차 12.6세), 남녀 비는 21:7이었고 양성군의 평균 연령은 54세 (표준편차 20.2세), 남녀 비는 20:13이었다 (Table 1).

2. 정의

삼출성 늑막액의 진단 기준은 첫째, 늑막액 단백질/혈청 단백질의 비가 0.5를 초과하거나 둘째, 늑막액 lactic acid dehydrogenase/혈청

Table 1. Demographics of 61 patients with pleural effusions

	Malignant (n = 28)	Benign (n = 33)
Age (years \pm SD)	63.6 \pm 12.6	54.0 \pm 20.2
Sex (Male / Female)	21 / 7	20 / 13

(SD: standard deviation, n: number)

Table 2. Etiologies of pleural effusions

Malignant (28)	Benign (33)
Adenocarcinoma	14
Squamous cell carcinoma	5
Unclassified*	5
Others**	4

(*Unclassified : these cases were proved malignant cells in pleural fluid by cytologic examination, but unknown primary tumor and it's site of origin by any other examination

**Others : anaplastic cell carcinoma 1 case, bronchioloalveolar cell carcinoma 1 case, mixed cell carcinoma 1 case, multiple myeloma 1 case)

lactic acid dehydrogenase (이하 LDH로 약 함)의 비가 0.6을 초과하거나 샛째, 늑막액의 LDH가 혈청 정상 상한치의 2/3를 초과하는 경우 중 적어도 한가지 이상을 만족하는 경우로 정하였고 악성 늑막삼출액은 다음의 조건 중 적어도 하나를 만족하는 경우에 대상군에 포함시켰다 (Light, 1997). 첫째, 늑막액 세포검사나 늑막 조직에서 악성세포가 증명된 경우 둘째, 조직학적으로 원발성 악성종양이 증명된 상태에서 늑막 삼출액의 원인으로 악성 이외의 다른 원인을 찾을 수 없는 경우 대상군에 포함시켰다 (Ritters *et al.*, 1978). 양성 늑막삼출액 중 결핵성 늑막염은 다음의 조건 중 적어도 하나를 만족하는 경우에 진단하였다. 첫째, 늑막 조직 내에서 항산성균이 증명되거나 전형적인 전락성 괴사를 가진 육아종성 병변이 관찰된 경우 둘째 전락성 괴사가 없어도 육아종을 가진 경우 ADA가 45 IU/L이 상이면서 6개월간의 항결핵제 치료에 호전된 경우를 포함시켰다. 부폐렴흉막염은 급성 열성질환을 가진 상태에서 악성이나 여출액의 원인이 되는 다른 질환의 동반없이 화농성 객담과 흉부 X 선 사진에서 폐렴성 침윤이 관찰된 경우에 진단하였고 늑막액 세포검사는 1차 시도에서 음성으로 나온 경우 추가로 늑막액 천자를 1회 더 시행하였고 2차 시도에서 악성세포가 증명된 경우 1차 시도에서 악성세포가 증명된 경우와 동일한 것으로 간주하였다.

3. CEA, TPA, SCC Ag의 측정 방법

안정 상태의 대상 환자들로부터 약 6 ml의 혈액을 채취한 뒤 곧바로 혈청을 분리한 뒤 종양표지자들을 측정하기 전까지 -20°C에서 보관하였고 늑막액의 경우 안정 상태에서 세침으로 외상성 천자 없이 약 30 ml를 채취하여 즉시 검사실로 보낸 뒤 원심분리를 하여 세포 성분을 제거한 뒤 역시 -20°C에서 보관하였다. CEA는 immunoradiometric assay 방법을 이용한 IMMUNOTECH CEA IRMA kit (IMMUNOT-ECH, France)를 사용하여 측정하였고 TPA는

immunoradiometric assay 방법을 이용한 TPA 第一 kit (第一 라디오아이소토프 연구소, 日本)를 사용하여 측정하였다. TPA kit의 측정 상한치인 5000 ng/ml을 초과하는 경우 5000 ng/ml를 최대치로 표시하였다. 그리고 SCC Ag은 ABOTT SCC RIABEAD kit (ABBOTT LABORATORIES, USA)를 사용하였는데 sandwich principle을 이용한 solid-phase radioimmunoassay 방법으로 측정하였다.

4. 통계 분석

측정한 혈청 및 늑막액 종양표지자들의 수치는 악성과 양성군으로 분류한 뒤 비교하였는데 통계 프로그램으로 SPSS for Windows (Release 6.0, SPSS Inc.)를 사용하였다. 측정치의 분포가 정규 분포를 나타내지 않아 두 군간의 비교는 비모수적인 방법인 Mann-Whitney U test를 이용하였고 측정치는 평균치 대신 중앙값과 25 - 75 백분위수 (이은설과 신승수, 1997)로 표시하였다. Mann Whitney U test 결과 두 군간의 유의한 차이가 있는 종양표지자의 경우 ($P < 0.05$) ROC (Receiver operating characteristic) curve를 작성한 뒤 특이도가 95% 이상되면서 민감도가 가장 높은 수치를 진단양성기준치로 정하였다 (Romero *et al.*, 1996). 단, 위의 조건을 만족하지 못하는 경우 위의 조건에 가장 가까운 수치를 선정하였다. 진단양성기준치를 이용하여 각 종양표지자들의 특이도, 민감도, 양성예측도, 음성예측도 및 정확도를 산출하였고 각 종양표지자와 늑막액 세포검사를 조합한 경우도 상기 지표들에 대해서 비교 분석하였다.

성 적

1. 악성과 양성군간 중앙값의 비교

혈청 CEA수치는 악성군이 중앙값 1.6 ng/ml, 25 백분위수 0.9 ng/ml, 75 백분위수 34.6 ng/ml이었으며 양성군은 각각 0.6 ng/ml, 0.4 ng/ml, 2.7 ng/ml로 악성군이 양성군에 비하여

통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(P value = 0.01). 혈청 TPA수치는 악성군이 중앙값 127.4 ng/ml, 25 배분위수 59.1 ng/ml, 75 배분위수 228.1 ng/ml이었으며 양성군은 각각 32.5 ng/ml, 18.0 ng/ml, 62.5 ng/ml로 CEA와 마찬가지로 악성군이 양성군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다 (P = 0.00). 그러나 혈청 SCC Ag는 악성군이 중앙값 0.7 ng/ml, 25 배분위수 0.4 ng/ml, 75 배분위수 1.2 ng/ml이었으며 양성군은 각각 0.7 ng/ml, 0.3 ng/ml, 0.9 ng/ml로 통계적으로 두 군간의 차이는 없었다 (P = 0.23) (Figure 1, Table 3).

늑막액 CEA수치는 악성군이 중앙값 16.6 ng/ml, 25 배분위수 1.5 ng/ml, 75 배분위수

129.7 ng/ml이었으며 양성군은 각각 0.7 ng/ml, 0.4 ng/ml, 2.5 ng/ml로 악성군이 양성군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다 (P value = 0.00). 능막액 TPA수치는 악성군이 중앙값 4944.5 ng/ml, 25 배분위수 2881.3 ng/ml, 75 배분위수 5000.00 ng/ml이었으며 양성군은 각각 1839.0 ng/ml, 503.1 ng/ml, 4142.3 ng/ml로 CEA와 마찬가지로 악성군이 양성군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다 (P = 0.00). 그러나 능막액 SCC Ag은 악성군이 중앙값 2.0 ng/ml, 25 배분위수 0.8 ng/ml, 75 배분위수 4.7 ng/ml이었으며 양성군은 각각 2.0 ng/ml, 0.8 ng/ml, 5.2 ng/ml로 통계적으로 두 군간의 차이는 없었다 (P =

Table 3. CEA, TPA and SCC Ag level (median) in serum of patients with pleural effusions

Serum	Malignant		Benign		P value
	Median	25 - 75 percentile	Median	25 - 75 percentile	
CEA (ng/ml)	1.6	(0.9 - 34.6)	0.6	(0.4 - 2.7)	P=0.01*
TPA (ng/ml)	127.4	(59.1 - 228.1)	32.5	(18.0 - 62.5)	P=0.00*
SCC (ng/ml)	0.7	(0.4 - 1.2)	0.7	(0.3 - 0.9)	P=0.23

(* P value < 0.05: statistically significant, malignant group vs. benign group(Mann-Whitney U test), CEA: carcinoembryonic antigen, TPA: tissue poly-peptide antigen, SCC: squamous cell carcinoma antigen, Unit of median values:ng /ml)

Table 4. CEA, TPA and SCC Ag level (median) in pleural fluid of patients with pleural effusions

Pleural Fluid	Malignant		Benign		P value
	Median	25 - 75 percentile	Median	25 - 75 percentile	
CEA (ng/ml)	16.6	(1.5 - 129.7)	0.7	(0.4 - 2.5)	P=0.00*
TPA (ng/ml)	4944.5	(2881.3 - 5000.0)	1839.0	(503.1 - 4142.3)	P=0.00*
SCC (ng/ml)	2.0	(0.8 - 4.7)	2.0	(0.8 - 5.2)	P=0.94

(* P value < 0.05: statistically significant, malignant group vs. benign group (Mann-Whitney U test), CEA: carcinoembryonic antigen, TPA: tissue polypeptide antigen, SCC: squamous cell carcinoma antigen, Unit of median values:ng/ml)

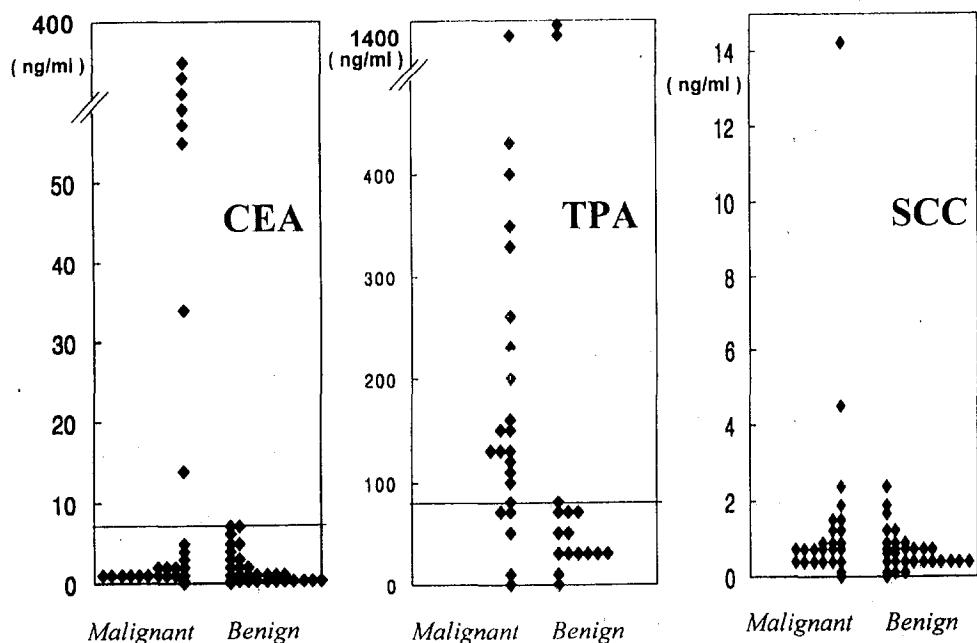


Figure 1. Distribution of CEA, TPA and SCC Ag level in serum of patients with pleural effusions.

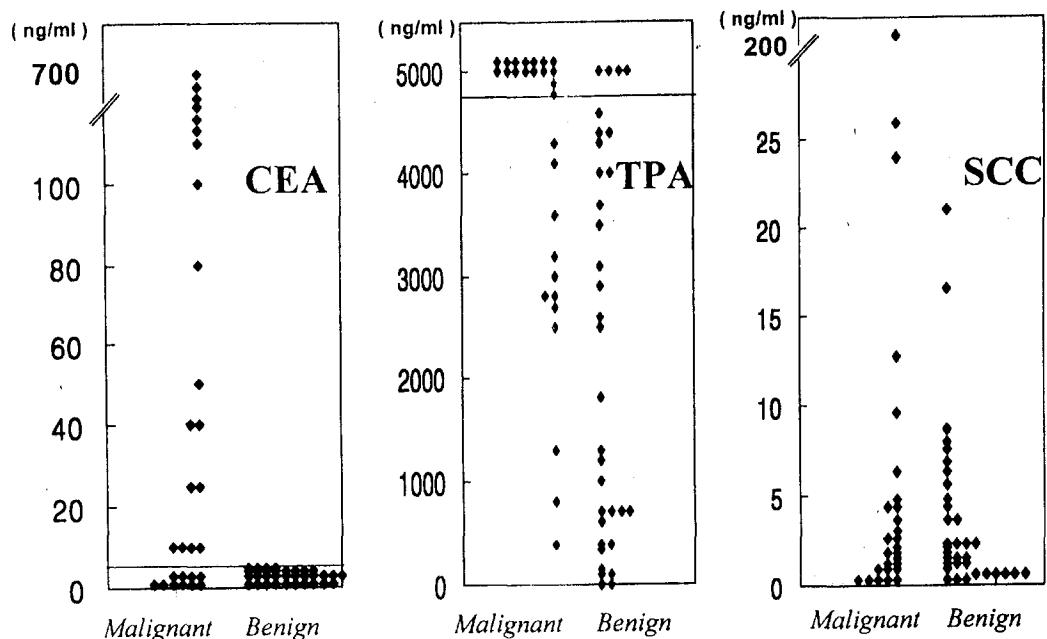


Figure 2. Distribution of CEA, TPA and SCC Ag level in pleural fluid of patients with pleural effusions.

Table 5. Cut-off values of CEA and TPA in serum and pleural fluid

	Cut-off value	Specificity(%)	Sensitivity(%)
Serum CEA	7.0ng/ml	96.7	29.6
Serum TPA	80.0ng/ml	93.1	64.0
Pleural CEA	5.0ng/ml	97.0	64.3
Pleural TPA	4700.0ng/ml	87.9	57.1

(CEA: carcinoembryonic antigen, TPA: tissue polypeptide antigen, SCC: squamous cell carcinoma antigen)

Table 6. Sensitivity, specificity, predictive value and accuracy of CEA, TPA in serum, cytology and its combinations

Serum	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Cytology		57.1	100.0	100.0	73.3	80.3
sCEA	7.0	29.6	96.7	88.9	60.4	64.9
sTPA	80.0	64.0	93.1	88.2	73.0	77.8
sCEA + sTPA		84.0	92.9	91.3	86.7	88.7
sCEA + Cytology		66.7	96.7	94.7	76.3	82.5
sTPA + Cytology		92.0	93.1	92.0	93.1	92.6
sCEA + sTPA + Cytology		100.0	92.9	92.6	100.0	96.2

(s: serum level, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, Unit of cut-off values: ng/ml)

0.94) (Figure 2, Table 4).

2. 혈청 CEA, TPA의 민감도 및 특이도 비교

두 군간의 차이가 통계적으로 유의한 CEA와 TPA를 대상으로 ROC (Receiver operating characteristic) curve를 작성한 뒤 진단양성기준치를 설정하였다 (Figure 3, Table 5).

CEA는 진단양성기준치를 7.0 ng/ml로 하였을 때 민감도는 29.6%, 특이도는 96.7%이었으며 TPA의 경우 진단양성기준치를 80.0 ng/ml로 정하였을 때 민감도는 64.0%, 특이도는 93.1%이었다. 즉 CEA나 TPA를 단독 측정할

때 늑막액 세포검사에 비하여 민감도 및 특이도 모두 더 나은 결과를 보이지 않았고 종양표지자들 각각의 경우 TPA는 CEA보다 더 높은 민감도를 나타내었다. CEA와 TPA를 조합한 결과 양성 진단의 민감도는 84.0%, 특이도 92.9%로 CEA 및 TPA 단독 측정에 비하여 민감도는 높아졌으나 특이도는 낮아졌고 TPA와 늑막액 세포검사를 조합한 결과 민감도 92.0%, 특이도 93.1%로 특이도와 민감도 양자 모두 높은 수치를 나타내었다. 그리고 CEA와 늑막액 세포검사의 조합시 민감도 66.7%, 특이도 96.7%이었고 CEA, TPA 및 늑막액 세포검사의 3자 조합시

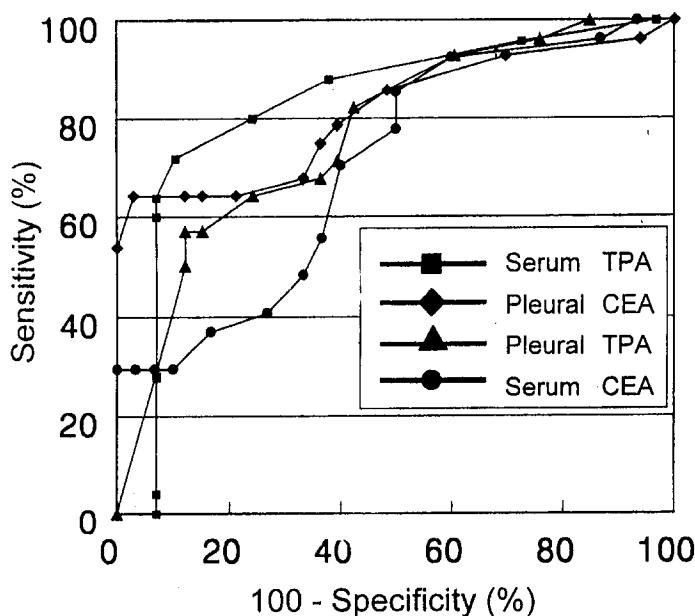


Figure 3. Receiver operating characteristic curves CEA and TPA level in serum and pleural fluid.

민감도 100.0%, 특이도 92.9%로 TPA와 늑막액 세포검사를 조합한 경우와 비교하여서 특이도는 비슷하면서 민감도는 더 높았다 (Table 6).

3. 늑막액 CEA, TPA의 민감도 및 특이도 비교

두 군간의 차이가 통계적으로 유의한 CEA와 TPA를 대상으로 ROC (Receiver operating characteristic) curve를 작성한 뒤 진단양성기준치를 설정하였다.

늑막액 세포검사의 경우 악성진단의 민감도는 57.1%, 특이도는 100.0%이었으며 CEA는 진단양성기준치를 5.0 ng/ml로 하였을 때 민감도는 64.3%, 특이도는 97.0%였다. TPA의 경우 진단양성기준치를 4700.0 ng/ml로 정하였을 때 민감도는 57.1%, 특이도는 87.9%로 나타났다. 즉 늑막액 내 CEA나 TPA를 단독 측정할 경우 늑막액 세포검사에 비하여 민감도 및 특이도 모두 높이지 못하였고 종양표지자들 각각의 경우

중 TPA는 CEA보다 더 낮은 특이도를 나타내었다. CEA와 TPA를 조합한 결과 악성 진단의 민감도는 78.6%, 특이도 84.8%로 CEA 및 TPA 단독 측정에 비해 민감도는 높아졌으나 특이도는 낮아졌고 CEA와 늑막액 세포검사를 조합한 결과 민감도 82.1%, 특이도 97.0%로 특이도와 민감도가 모두 높은 수치를 나타내었다. 그러나 TPA와 늑막액 세포검사의 조합시 민감도 75.0%, 특이도 87.9%이었고 CEA, TPA 및 늑막액 세포검사의 3자 조합시 민감도 84.8%, 특이도 83.3%로 CEA와 늑막액 세포검사를 조합한 경우와 비교하였을 때 민감도는 비슷하나 특이도는 낮아졌다(Table 7). 혈청 CEA와 늑막액 세포검사의 조합에 비하여 늑막액 CEA와 늑막액 세포검사의 조합이 특이도는 비슷하였으나 민감도는 훨씬 높았다.

4. 늑막액 세포검사 음성군에서 CEA, TPA의 민감도 및 특이도 비교

Table 7. Sensitivity, specificity, predictive value and accuracy of CEA, TPA in pleural fluid, cytology and its combinations

Pleural Fluid	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Cytology		57.1	100.0	100.0	73.3	80.3
pCEA	5.0	64.3	97.0	94.7	76.2	82.0
pTPA	4700.0	57.1	87.9	76.2	70.0	72.1
pCEA + pTPA		78.6	84.8	81.5	82.4	82.0
pCEA + Cytology		82.1	97.0	95.8	86.5	85.2
pTPA + Cytology		75.0	87.9	84.0	80.6	82.0
pCEA + pTPA + Cytology		89.3	84.8	83.3	90.3	86.9

(P: pleural fluid, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, Unit of cut-off values: ng/ml)

Table 8. Sensitivity, specificity, predictive value and accuracy of CEA, TPA, cytology and its combinations in cytologic negative group

(n = 45)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
sCEA	7.0	25.0	96.7	75.0	76.3	76.2
sTPA	80.0	81.8	93.1	81.8	93.1	90.0
sCEA + sTPA		100.0	92.9	84.6	100.0	94.9
pCEA	5.0	58.3	97.0	87.5	86.5	86.7
pTPA	4700.0	41.7	87.9	55.6	80.6	75.6
pCEA + pTPA		75.0	84.8	64.3	90.3	82.2

(s: serum level, p: pleural fluid level, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, Unit of cut-off values: ng/ml)

늑막액 세포검사에서 음성으로 나타난 경우만을 대상으로 이미 설정한 진단양성기준치를 이용하여 각 종양표지자의 민감도 및 특이도를 비교하여 보았다. 늑막액 세포검사 음성군은 악성 늑막암출액으로 판명된 경우 12례, 양성 늑막암출액으로 판명된 경우 33례 모두 45례를 대상으로 하였는데 혈청 CEA와 혈청 TPA를 조합한 경우

민감도 100%, 특이도 92.9%로 특이도를 떨어뜨리지 않으면서 높은 민감도를 나타내었으나 늑막액 CEA와 늑막액 TPA의 조합은 민감도 75.0%, 특이도 84.8%로 혈청 조합에 비하여 더 나은 결과를 보여주지 않았다. 이상의 결과에서 알 수 있듯이 늑막액 세포검사가 음성이 나오더라도 혈청 CEA와 TPA를 동시에 측정하면 특이도는 떨어뜨리지 않으면서 높은 민감도를 얻을

수 있을 것으로 판단된다 (Table 8).

고 찰

혈청 종양표지자는 임상에서 종양의 선별검사, 감별진단, 예후평가 및 치료후 반응정도를 판정하는데 보조적으로 사용되고 있다 (Ferrigno & Buccheri, 1995). 그리고 혈청뿐만 아니라 늑막액에서도 종양표지자를 측정하여 악성과 양성의 감별진단에 도움을 받으려는 연구가 시도되어 왔는데 (Basta *et al*, 1975) 이는 기존의 악성 늑막삼출을 진단하는 방법인 늑막액 세포검사와 늑막 조직생검의 진단양성률이 만족스럽지 못한 문제점이 있었기 때문이다.

CEA는 oncofetal glycoprotein의 한 종류 (약 200킬로달톤)로서 악성 상피세포암 특히 대장암, 유방암, 폐암 등의 선암에서 혈중 수치가 증가하는 것으로 알려져 있다 (Ferrigno & Buccheri, 1995). 폐암의 경우 혈청 민감도는 비소세포암의 경우 대체로 40 - 60%, 소세포암 20 - 40%, 전체 30 - 60%선으로 보고되고 있으며 (Menard *et al*, 1993) 늑막액 CEA는 다양한 진단양성기준치를 이용하여 여러 연구가 시행되었는데 대개 5 - 12 ng/ml 범위내에서 진단양성기준치를 설정하여 특이도가 높으면서 (90% 이상) 민감도는 55%보다 낮지 않은 것으로 알려져 있다 (McKenna *et al*, 1980; Vladutiu *et al*, 1981; Niwa *et al*, 1985; Tamura *et al*, 1987; 이장훈 외, 1993; Garcia *et al*, 1997). 이번 연구에서도 특이도는 비슷하면서 늑막액 CEA의 민감도가 혈청 CEA의 민감도보다 높게 나타났고 늑막액 CEA의 경우 진단양성기준치를 5.0 ng/ml로 정한 경우 특이도 97.0%, 민감도 64.3%를 나타내어 기존의 연구 결과와 대체로 비슷하였다.

TPA는 상피조직에서 발견되는 cytoskeleton(CK) 8, 18, 19의 polypeptide fragment의 복합체로서 같은 기원의 조직이 악성화한 후에도 발견되므로 종양표지자로서 사용하게 되었

다 (Rappelino *et al*, 1995). 주로 폐암을 포함한 다양한 암종에서 혈중 수치가 증가하며 폐암의 경우 Rappelino *et al* (1995)의 연구에 의하면 혈청 TPA의 민감도는 46%이고 늑막액 민감도는 30%로 혈청 민감도가 늑막액보다 더 높은 것으로 나타났으며 조직학적으로 선암보다 편평상피세포암에 대한 민감도가 더 높은 것으로 보고되었다. 그러나 늑막액의 경우 양성임에도 불구하고 특히 결체조직 등의 반성 염증이 있을 경우 높은 수치의 TPA (>17,000 U/L)가 보고되어 문제점으로 지적되었다. 본 연구에서는 혈청 TPA가 늑막액 TPA보다 민감도 및 특이도가 다소 높게 나타난 점은 비슷하였으나 혈청 TPA의 경우 혈청 CEA보다 민감도가 훨씬 높게 나타난 점은 기존의 결과와 차이가 있었다. 그리고 늑막액 TPA의 특이도가 87.9%로 혈청 TPA의 93.1%에 비해 낮게 나타났는데 이는 문제점으로 지적되던 악성이 아닌 다른 염증성 질환에서도 TPA가 증가할 수 있다는 점을 확인시켜 주었다. 그러나 본 연구에서는 늑막액 TPA 측정시 최대치를 5000 ng/ml까지만 측정하여 그 이상의 수치를 측정하지 않아 이 또한 늑막액 TPA의 특이도를 낮추는데 영향을 미쳤을 것으로 판단된다.

SCC Ag은 종양 항원인 TA-4의 분획으로 자궁경부암의 치료반응 평가에 주로 이용되고 있으며 폐암의 경우 CEA보다 민감도는 떨어지나 편평상피세포암에 대한 특이도는 더 높은 것으로 알려져 있다 (Body *et al*, 1990; 김영준 외, 1992). 본 연구에서는 혈청과 늑막액 모두 악성과 양성군간에 차이가 나타나지 않았는데 이와 같은 결과를 나타낸 한 원인으로서는 총 28례의 악성군 환자 중에서 선암이 14례로 가장 많았던 데 비하여 편평상피세포암이 5례 밖에 되지 않아 편평상피세포암의 빈도가 상대적으로 적었기 때문으로 추정된다.

늑막액에서 단독으로 종양표지자를 측정하여 늑막액 세포검사와 비교하였으나 양악성 감별에 더 우수한 결과를 나타내지 못하였고 두 가지 이상의 종양표지자를 늑막액 또는 혈청과 늑막액에

서 동시 측정한 뒤 이를 조합함으로써 악성의 진단율을 높히려는 여러 연구가 시도되었다 (Menard *et al.*, 1993; Nestkovic-konstantinovic *et al.*, 1993; Romero *et al.*, 1996; Villena *et al.*, 1996; Sanchez-de-Cos-Escuin-J *et al.*, 1996). Villena V *et al* (1996)은 CEA, CA 72-4, CA 15-3, CA 19-9를 늑막액에서 동시 측정하여 늑막액 세포검사와 조합한 결과 각 종 양표지자 단독 측정이나 늑막액 세포검사 단독보다는 CEA, CA 72-4, CA 15-3과 늑막액 세포검사를 조합한 경우 특이도는 95%로 다소 낮아졌지만 민감도는 86%로 현저히 증가하여 악성과 양성 늑막액의 감별 능력을 향상시켰다고 보고하였다. Menard *et al* (1993)은 늑막액 CEA, NSE (neuron specific enolase)와 늑막액 세포검사를 조합하여 분석하였는데 역시 동일한 결과를 나타내었고 특히 늑막액 세포검사가 음성인 군에서도 이와 비슷한 결과를 나타내었다고 보고하였다. 이번 연구에서도 CEA, TPA 및 늑막액 세포검사를 조합한 결과 대체로 혈청과 늑막액 모두 특이도는 다소 떨어졌으나 늑막액 세포검사 단독에 비하여 뚜렷한 민감도의 향상을 보여주었으며 늑막액 세포검사 음성군에서도 이와 비슷한 결과를 나타내었다.

악성종양은 직접적으로 또는 간접적으로 여러 가지 기전에 의하여 늑막삼출액을 일으킬 수 있는데 특히 늑막강으로부터 늑막액의 배출장애가 가장 중요한 기전으로 알려져 있으며 (Light, 1995) 그 과정은 크게 두 가지로 설명하고 있다. 첫째, 늑막액은 벽측 늑막의 림프관내에 존재하는 작은 구멍 (stoma)을 통해 배출되는데 악성 종양이 이 벽측 늑막으로 전이가 되어 침범하게 되면 림프관내의 작은 구멍을 폐쇄시켜 늑막삼출액이 발생하게 되며 (Wang, 1975; Jaurand *et al.*, 1976) 둘째, 벽측 늑막내 존재하는 림프관내의 늑막액은 주로 종격동 림프절을 통하여 배출되는데 악성종양 특히 폐암의 경우 종격동 림프절을 흔히 침범하게 되므로 림프관의 흐름이 막혀 역시 늑막삼출액이 발생하게 된다 (Rodri-

guez-Panadero *et al.*, 1989).

현재까지의 연구에 의하면 CEA의 경우 늑막액 CEA의 민감도가 혈청 CEA의 민감도보다 높은 것으로 알려져 있는데 (Plato *et al.*, 1982) 그 기전으로 McKenna *et al* (1980)은 악성세포가 림프관이나 림프절을 침범하게 되면 림프관이 막히게 되어 림프관을 통한 늑막액의 배출이 차단되고 이때 증가된 CEA 농도를 가진 악성세포가 늑막을 침범되면 늑막액 CEA의 수치가 혈청 CEA 수치보다 더 높아지게 되기 때문이라고 하였으며 따라서 늑막액 CEA 수치가 혈청 CEA 수치보다 더 좋은 선별검사라고 주장하였는데 이번 연구에서의 결과도 이와 일치하였다.

그러나 TPA의 경우 악성과 양성군에 관계없이 오히려 늑막액의 수치가 혈청에 비해 훨씬 높은 분포를 나타내는데도 불구하고 민감도와 특이도는 오히려 혈청쪽이 더 높게 나타났다. 이는 TPA가 cytokeratin 8, 18, 19의 epitope으로서 분열하는 세포에서 생성되기 때문에 활발히 분열하는 악성 조직 뿐만 아니라 염증 조직에서도 수치가 증가할 수 있기 때문에 생각된다. 악성종양의 경우 대개 폐나 유방 등의 다른 부위에 원발 종양이 있고 이 종양이 늑막으로 전이되어 늑막삼출액이 발생하였으므로 TPA수치가 혈청과 늑막액에서 동시에 증가할 가능성이 높지만 반대로 양성 늑막삼출액을 일으키는 대표적인 질환인 결핵성 늑막염의 경우 늑막하 결핵성 병灶의 파열로 인하여 결핵균의 단백질이 늑막강으로 들어가게 되고 결핵균 단백질에 대한 자연성과 민반응이 일어나서 늑막삼출액이 발생하는 것이 한 기전으로 알려져 있는데 (Berger *et al.*, 1973) 이때에는 전신 염증반응보다는 오히려 늑막내의 염증반응이 더 심할 것이고 따라서 혈청보다 늑막액 수치가 더 증가할 가능성이 있다고 생각된다. 늑막액의 TPA수치가 혈청에 비해 훨씬 더 높지만 실제로 악성과 양성을 감별해내는 점에 있어서는 오히려 혈청이 더 의의가 있는 것으로 나타난 본 연구 결과를 설명하는 한 기전으로 생각된다.

악성 늑막삼출액 중 상당수가 늑막액 세포검사에서 음성으로 나올 수 있고 이번 연구에서도 악성군 28례 중 12례가 음성으로 나타났다. 이 환자들의 경우 발생한 늑막삼출액은 악성종양의 직접적인 늑막 전이와 관련없이 원발성 종양으로 인한 폐쇄성 폐렴이나 폐색전증 또는 이로 인한 림프관의 폐쇄로 인한 것으로 생각할 수 있다. 그러나 일부 연구에 의하면 늑막삼출을 가진 폐암 환자들을 대상으로 늑막액 세포검사를 시행하여 음성이 나온 경우 추후 개흉술 (thoracotomy) 등의 수술적 방법을 통해 추적한 결과 대상군의 54%에서 늑막내 전이가 증명되었다고 보고하고 있다 (Decker *et al.*, 1978). 즉 악성세포의 직접적인 늑막 침범이 없어도 종양세포 색전증이 벽 측 늑막내의 림프관을 폐쇄시키거나 늑막의 투과도를 변화시켜서 악성 늑막삼출을 유발시킬 수 있으므로 늑막액 CEA와 TPA수치보다 혈청 수치가 더 의의가 있을 것으로 판단되는데 이번 연구에서도 늑막액 세포검사 음성군에서 혈청 CEA와 TPA의 조합이 늑막액 CEA와 TPA의 조합보다 민감도 및 특이도가 모두 높게 나타났다.

각 종양표지자들의 민감도, 특이도 및 정확도를 산출하기 위해서 진단양성기준치를 설정해야 하는데 본 연구에서는 Romero *et al* (1996)의 연구에서와 같이 특이도가 95% 이상이면서 가장 높은 민감도를 나타내는 수치를 진단양성기준치로 선정하였다. 이는 임상에서 연구결과를 적용할 때 특이도가 100%인 진단양성기준치를 설정하면 실제적이지 못하기 때문이며 (Romero *et al.*, 1996) 민감도보다 특이도에 더 비중을 둔 것은 늑막삼출액을 가진 환자들 중에서 악성을 배제하는 것이 악성을 진단해내는 것보다 더 임상적으로 유용할 것으로 생각되었기 때문이다. 진단양성 기준치에 덧붙여 ROC (Receiver operating characteristic) curve를 작성하여 전체적인 추세를 관찰하여 5%의 위양성의 가능성을 줄이도록 노력하였다.

요 약

상피 세포에서 기원한 대표적인 종양표지자인 carcinoembryonic antigen (이하 CEA로 약함)은 삼출성 늑막액 환자의 양악성 감별에 보조적으로 사용되고 있다. CEA 이외에 혈청에서 양악성 감별의 보조적 지표로 알려진 tissue polypeptide antigen (이하 TPA로 약함)과 squamous cell carcinoma antigen (이하 SCC Ag으로 약함)을 혈청과 늑막액에서 동시 측정하여 늑막삼출액의 악성 감별에 어느 정도의 임상적인 유용성이 있는지를 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

1997년 1월 1일부터 동년 8월 31일까지 계명대학교 동산의료원에 입원한 환자들 중 삼출성 늑막액을 가진 61명을 대상으로 하여 혈청과 늑막액에서 CEA, TPA, SCC Ag의 수치를 방사면역법으로 측정하였다. 각각의 종양표지자들은 악성과 양성군으로 구분한 뒤 분석하였으며 악성군이 28례, 양성군이 33례이었다. 그리고 진단양성기준치를 설정한 뒤 종양표지자들의 특이도, 민감도를 산출하였고 상기 지표들을 종양표지자와 늑막액 세포검사를 조합한 경우에도 산출하여 비교 분석하였다.

혈청 CEA와 TPA는 각각 7.0 ng/ml, 80.0 ng/ml, 늑막액 CEA와 TPA는 각각 5.0 ng/ml, 4700.0 ng/ml로 진단양성기준치를 설정하였을 때 특이도를 낮추지 않으면서 가장 높은 민감도를 보였다. 늑막액 세포검사와 동시에 혈청 TPA 또는 늑막액 CEA를 측정하였을 때 특이도는 떨어뜨리지 않으면서 민감도를 높이는 좋은 조합인 것으로 나타났으며 혈청 CEA 및 TPA수치를 늑막액 세포검사와 동시에 시행하였을 때 특이도를 떨어뜨리지 않으면서 가장 높은 민감도를 얻었다. 늑막액 세포검사가 음성인 경우에도 혈청 CEA와 TPA를 동시에 측정하여 높은 민감도와 특이도를 얻을 수 있었다.

따라서 CEA와 TPA는 늑막삼출액의 양악성 감별 진단 유용한 보조적 지표로서 사용할 수 있

을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 김영준, 박인원, 최병희, 허성호: 편평세포 폐암 환자에서 squamous cell carcinoma antigen (SCC 항원)의 변화. 결핵 및 호흡기질환 1992;39(5):400-406.
- 이은설, 신승수: 의학통계 - 이해와 응용. 서울, 신풍출판사, 1997, pp 68-69.
- 이장훈, 장상호, 이홍렬 외: 흉막삼출 원인질환의 감별진단 있어서 흉막액 Adenosine Deaminase 활성도 및 Carcinoembryonic antigen 병행 측정의 임상적 의의. 결핵 및 호흡기질환 1993;40(1):35-42.
- Basta WR, Vandervoorde JP, Lyons HA et al: A new advance for the diagnosis of malignant pleural effusion with the use of carcinoembryonic antigen. *Clin Res* 1975;23:576A.
- Berger HW, Mejia E: Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973;63(1):88-91.
- Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Psesmans M, Klastersky J: Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990;65(7):1552-1556.
- Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolero PC: The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978;74(6):640-642.
- Ferrigno D, Buccheri G: Clinical application of serum markers for lung cancer. *Resp Med* 1995;89:587-597.
- Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Dosda D, Miralles-Llopis A: Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusion. *Chest* 1997;111(3)

:643-647.

- Jaurand MC, Fleury-Feith J, Bernaudin JF, Bignon J: Chapter 65 Pleural mesothelial cells. in Crystal RG, West JB(eds): *The lung - scientific foundations*. 2nd ed. Lippincott-Raven, publishers, 1997, pp 961-969.
- Light RW: *Pleural disease*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 52-67.
- Light RW: Disorders of the pleura, mediastinum, and diaphragm. in Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ(eds): *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New-York, McGraw-Hill, 1997, pp 1472-1473.
- McKenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE: Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980;78(4):587-590.
- Menard O, Dousset B, Jacob C: Improvement of the diagnosis of the cause of pleural effusion in patients with lung cancer by simultaneous quantification of carcinoembryonic antigen(CEA) and neuron-specific enolase(NSE) pleural levels. *Eur J Cancer* 1993;29A(13):1806-1809.
- Neskovic-konstantinovic Z, Tasic S, Vuletic L, Brankovic M: CEA and CA15-3 in pleural effusion of advanced breast cancer patients - clinical relevance and diagnostic value. *Int J Bio Markers* 1993;8(2):94-102.
- Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K: Carcinomatus and tuberculous pleural effusions. *Chest* 1985;87(3):351-355.
- Plato PA, Tracopoulous GD: Simultaneous enzyme immunoassay of carcinoembryonic antigen in pleural effusion and

- serum. *Am J Clin Pathol* 1982;77(1):66-71.
- Prakash UBS, Reiman HM : Comparision of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion - Analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-164.
- Rapellino M, Pecchio F, Baldi S, Scappaticci E, Cavallo A: Clinical utility of tissue polypeptide antigen determination in lung cancer management. *Anticancer Res* 1995;15:1065-1070.
- Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman A, Kupchik Z: Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Ann Int Med* 1978;88(5):631-634.
- Rodriguez-Panadero F, Naranjo B, Mejias JL: Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and patho-genic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J* 1989;2:366-369.
- Romero S, Fernandez C, Arriero JM: CEA, CA 15-3 and Cyfra 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17-23.
- Sanchez-de-Cos-Escuin-J, Lopez-Parra-S, Disdier-Vicente-C: Diagnostic utility of carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and squamous cell carcinoma antigen in malignant pleural effusion. *An Med Interna* 1996;13(8):369-373.
- Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H: Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988;61(2):298-302.
- Valdutiu AO, Brason FW, Adler RH: Differential diagnosis of pleural effusions - Clinical usefulness of cell marker quantitation. *Chest* 1981;79(3):297-301.
- Villena V, Lepezo-Ericuentra A, Echave-Sustaeta J: Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. *Cancer* 1996;78(4):736-740.
- Wang NS: The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Resp Dis*. 1975;111:12-20.