

전체 DNA 저메틸화와 위암발생과의 관계

경희대학교 의과대학 내과학교실

장영운*, 김효중, 이동근, 동석호, 김효중, 김병호, 이정일, 장 린

배경 및 목적: 장형(intestinal type) 위암 발생의 가장 설득력있는 모델은 표층성 위염으로부터 만성 위축성 위염과 장상피화생을 거쳐 이형성 및 암성변화에 이르는 일련의 전암단계로 요약할 수 있다. 그러나 위축성 위염과 장상피화생은 연령이 증가함에 따라 발생빈도가 높아지며 고령자에서는 흔히 관찰되는 병변이므로 이들 병변을 일률적으로 위암으로 진행하는 전암단계로 간주하기는 어렵다. 그럼에도 불구하고 지금까지의 많은 연구를 토대로 내린 결론은 심한 만성 위축성 위염과 제 III형 장상피화생은 확실히 장형 위암 발생과 깊은 관계가 있다는 것이다. 궁극적으로 위암이 발생하기 위해서는 많은 연속적인 변화들이 선행되어야 하며 각각의 시기에 따른 생체 지표(biomarker)가 있을 것으로 예상된다. 따라서 대장암 발생 모델에서와 같이 위암 발생에 있어서도 초기에 암억제유전자의 소실과 DNA 저메틸화 등이 선행될 것으로 추측할 수 있다. 특히 DNA 메틸화의 변화는 사람 및 동물의 다양한 여러 암의 발생에 관여한다고 한다. 악성화를 유도하는 DNA 저메틸화의 기전은 유전자의 비정상적인 발현, 5-methylcytosine의 deamination으로 인한 이차적인 돌연변이의 증가, DNA의 형태 및 chromatin 구조의 변화 등으로 설명한다. 이에 연구자 등은 위암 발생에 있어서 특이 유전자 DNA가 아닌 전체 유전자 DNA의 저메틸화가 위암 발생에 관여하는가 여부를 알아보고자 이 연구를 계획하였다. 대상 및 방법: 정상 대조군과 표층성 위염, 만성 위축성 위염 및 위암 환자를 대상으로 위내시경을 시행하여 병변에서 점막조직을 취하였다. 조직절편에 proteinase K를 함유한 조직 소화용액을 첨가하여 조직을 용해시킨 다음 phenol-chloroform으로 추출하고 에탄올로 침전시켜 DNA를 얻는다. 이후 (^3H)-methyl-S-adenosylmethionine과 메틸화효소를 넣어 메틸화 반응을 유도하여 방사능을 측정한다. 이때 ^3H -methyl group과의 높은 결합은 DNA가 내부적으로 저메틸화되어 있음을 반영한다. 결과: DNA 저메틸화는 위축성 위염과 위암에서 정상 대조군과 표층성 위염과 비교하여 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. 그러나 위축성 위염과 위암 사이에는 유의한 차이가 없었다. 결론: 전체 DNA 저메틸화는 위암 발생의 초기단계에서부터 나타날 수 있으며, 이를 위암으로의 진행을 감시하는 생체 지표로 이용할 수 있을 것으로 생각한다.

위암환자의 혈청 CA72-4에 관한 연구

고신의대 내과학교실

장영광¹⁾, 박성우, 김진구, 강상중, 신성훈, 박선자, 구자영

목 적 : 우리나라를 비롯한 몇 개의 나라에서 가장 빈발하는 암은 위암이다. 위암의 진단, 병기결정 및 치료방침을 정하기 위해 위 x-ray검사, 내시경검사, 초음파검사, CT scan등이 사용되어지고 있으며, 체내에 암이 있음을 나타낼 수 있는 혈청내 종양표식자들인 CEA, CA19-9, CA72-4 및 AFP도 많이 사용되고 있다. 이러한 혈청내 종양표식자들중 CA72-4에 대한 연구들은 그렇게 많지 않다. 이에 연구자들은 위암환자 216예를 대상으로 하여 위암의 위벽침습도와 원격전이의 진단, 병기결정 특히 림프절전이에 대한 혈청내 암표식자(CA72-4)가 가지는 의의를 좀 더 구체적으로 구명하여 보고자 하였다. 방 법 : 과거 7개월간 고신의대부속 복음병원에 입원하여 위암으로 진단 받은 후 수술 받은 119예, 수술 받지 않았던 97예를 대상으로 처음 진단시에 혈청내 종양표식자(CA72-4)의 혈중농도를 조사하였다. 또한 수술받았던 119예에 대해서는 병소부위별, 육안형별, 그리고 병리학적 소견을 토대로 1987년 UICC/AJCC 병기 분류법(Table 1)에 의한 병기별, 위벽침습정도, 림프절 전이정도 및 원격전이별에 따르는 CA72-4 혈중농도의 변화를 조사하였다. 이때 원격전이유무 및 병소별 관찰에는 그 부분이 명확했던 142예를 대상으로 하였다. 그리고 혈청 CA72-4를 측정했던 216예중 혈중농도가 4 U/ml이상의 증가를 보였던 74예에 대해서는 임상적 및 병기별에 따른 검토를 하였고 면역조직화학적 방법으로 위암조직에서의 CA72-4의 발현을 조사하였다. 이때 CA72-4의 정상치는 4 U/ml까지로 하였다. 결 과 : 1) 전체환자 216예중 CEA 양성예(>4U/ml)들은 74예(33.3%)였다. 2) 위암의 육안형에 따른 CA72-4 양성예의 빈도는 조기위암군에서는 15.2%(7), 진행위암군에서는 39.4%(67)로서 현저한 차이를 보였다($p<0.05$). 3) 병기별 CA72-4의 변화를 보면 Stage II 군이 6.3%(1), Stage IIIa 군이 36.0%(9), Stage IIIb 군이 40.0%(14), Stage IV 군이 52.5%(42)로서 병기가 진행함에 따라 양성도가 증가하는 경향을 보였다. 4) 위벽 침습정도에 따르는 CA72-4의 변화는 T3 군이 41.0%(32), T4 군이 51.7%(31)로서 T1 군 14.6%(7)와 T2 군 13.3%(4)보다 월등히 많았다($p<0.05$). 양성예의 92.7%가 T3 군이나 T4 군에 속하였다. 5) 림프절전이에 따르는 CA72-4의 변화를 보면 NO 군에서의 양성예가 13.3%(8)인데 비해 N1 군과 N2 군에서의 양성예는 각각 40.4%(19)와 43.1%(47)로서 NO 군에서 보다 현저히 높았다($p<0.05$). 6) 원격전이가 있었던 군에서 CA72-4 양성예는 54.5%(30)로서 원격전이가 없었던 군에서의 27.3%(44)보다 높은 빈도를 보였다($p<0.05$). 그리고 전이병소별로 본 CA72-4 양성예는 전이병소에 관계없이 모두 전이병소가 없었던 군에 비해 높은 빈도를 보였다($p<0.05$). 결 론 : 결론적으로 CA72-4는 위암의 병기결정이나, 위벽 침습도, 원격전이의 진단에는 상당히 도움이 되는 것으로 생각되었고, 특히 림프절전이의 진단에 유용함을 나타내었다.