

십이지장 궤양에 있어 혈청 Pepsinogen I치의 의의

— 궤양 발생의 유전적 또는 후천적 요인으로서의 의미 —

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소

차수강 · 김태호 · 이준성 · 김재준 · 김용태
윤용범 · 송인성 · 최규완 · 김정룡

서 론

소화성 궤양의 발생 원인은 아직 확실하게 알려져 있지 않으나, 유전적 요인과 후천적인 환경요인 등이 관여하리라 여겨지는 이질적인 질환군이다¹⁾. 예를 들어 유전적 요소의 역할로서²⁾ 십이지장 궤양 환자의 제 1세대 자녀, 일란성 쌍생아³⁾와 ABO 혈액형중 O형^{4,5)}에서 높은 십이지장 궤양 발생 빈도를 보이는 것이 밝혀졌다. 그러나 이러한 십이지장 궤양 발생의 가계 연구 보고에서는 정확한 유전 방식을 제시하지 못했고, 이러한 어려움은 적당한 유전적 요인의 표지자를 찾을 수 없었기 때문이었다. Rotter 등^{2,3)}은 이러한 유전적 표지자로 혈청 pepsinogen I(이하 PG I이라 약함)치를 제시하였다. 십이지장 궤양 환자들은 혈청 PG I치가 높은 환자들과 혈청 PG I치가 정상인 환자들로 나뉘어 지는데, 혈청 PG I치가 높은 십이지장 궤양 환자들의 가계분석에서 PG I의 혈청치는 삼염색체 우성으로 유전된다는 연구 결과를 보고하였다.⁶⁾ 그러나 혈청 PG I는 모두 유전적 요인에 의해서만 좌우 되지는 않는 것으로 보이며, 따라서 십이지장 궤양의 발생에 있어 혈청 PG I치의 의미에 대해서 아직 자세히는 잘 알려져 있지 않은 상태이다. 이에 혈청 PG I치는 십이지장 궤양 발생의 유전적 표지자 이외에 궤양 발생의 다른 후천적 요인과도 연관되어 있을 것이라는 가정하에 본 연구를 시행하였다.

본 연구에서는 혈청 PG I치의 유전적인 지표로서의 역할을 알아보기 위하여, 첫째 십이지장 궤양 환자와 그

의 정상적인 가족 그리고 대조군 사이에 있어서 혈청 PG I치에 차이가 있는지를 살펴보고, 둘째 십이지장 궤양 환자와 그들의 가족들 사이에 혈청 PG I치의 상관관계를 알아봄, 셋째 혈청 PG I치의 후천적 요소와의 관계를 알아보기 위하여 혈청 PG I치가 십이지장 궤양 발생의 후천적 위험 인자중의 하나인 흡연과 어떤 관계가 있는지와 끝으로 십이지장 궤양 치료제인 H₂ 수용체 길항제 투여후 혈청 PG I치가 변화하는지를 관찰하여, 혈청 PG I치가 십이지장 궤양발생에 있어 유전적 또는 후천적 위험 요인들이 표지자로서 어떠한 의미를 지니는 지에 대해 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 12월부터 1992년 7월까지 서울대학교 병원 내과 외래에 내원한 환자중 위내시경 검사로 확인된 활동성 십이지장 궤양 환자 85예(남 63명, 여 22명, 평균 연령 43세)를 십이지장 궤양 환자군(I군)으로 하였고, 가족군(II군)은 십이지장 궤양 환자의 친족으로 부모, 형제 혹은 자녀들중 소화성 궤양이 없는 한명씩 64예를 대상으로 하였다. 대조군(III군)은 병원에 입원한 환자중 소화성 궤양이 없으면서 혈청 PG I치에 영향을 줄 수 있는 신부전증 환자를 제외하여 무작위로 추출된 52예이었다.

2. 방 법

모든 대상자는 저녁 식사후 금식을 시킨뒤 다음날 아침 공복상태에서 정맥혈을 채취하였고, 즉시 혈청을 분리하여 영하 20°C 냉동고에 보관하였다가 방사면역 측정법으로 PG I치를 측정하였다. PG I치의 측정은 Pepsik

접 수 : 1993년 2월 21일

통 과 : 1993년 4월 16일

본 논문의 요지는 1992년도 제44차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표 되었으며, 본 논문은 1990년도 서울대학교병원 특진연구비에서 충당 되었음.

(Sorin Biomedica, Saluggia (Vercelli, Italy) Kit 를 사용하였다. 혈청 PG I치는 처음 이검사 방법을 도입할 당시 입원하지 않은 건강한 대조군을 대상으로한 검사 결과를 바탕으로 하여 80 ng/ml까지를 정상 범위로 간주하였다.

3. 통계 처리

각군에서의 혈청 PG I치 평균의 비교는 분산분석 (ANOVA)을 이용하여 결정하였다.

결 과

1. 각 군에서의 혈청 PG I치의 비교

십이지장 궤양 환자군 (I 군)과 가족군 (II군)에서 혈청 PG I치의 평균은 각각 104±44, 74±29 ng/ml로서 대조군의 57±24 ng/ml에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.001) (Table 1).

2. 십이지장 궤양 환자군과 그들의 가족군사이에서 혈청 PG I치의 상관 관계

혈청 PG I치가 80 ng/ml이하인 십이지장 궤양 환자들의 가족 20명중에서 이들의 혈청 PG I치가 정상범위인 80 ng/ml이하를 나타낸 사람이 16예 (80%)이었고, 80 ng/ml 이상으로 상승되어 있던 사람은 4예 (20%) 이었다. 그런데 혈청 PG I치가 80 ng/ml 이상으로 상승되어 있는 십이지장 궤양 환자들의 가족 44예중에서는 혈청 PG I치가 80 ng/ml 이하인 사람이 26예 (59%), 80 ng/ml 이상으로 비정상적으로 상승되어 있던 사람은 18예 (41%)이었다. 이와같이 혈청 PG I치가 높은 십이지장 궤양 환자들에서는 그들 가족들에서도 수치가 높아져 있는 경향을 보이고, 환자들의 혈청 PG I치가 떨어져 있으면 그들의 가족들에서도 혈청 PG I치가 떨어져 있는 경향을 보이나 통계적 유의성을 보이지는 않았다 (p>0.05) (Table 2).

3. 흡연과 혈청 PG I치와의 관계

십이지장 궤양 환자군중 흡연은 57예, 비흡연은 18예 이었는데 이들에서의 혈청 PG I치는 평균이 각각 111±47, 84±35 ng/ml로서, 흡연군이 비흡연군에 비하여 혈청 PG I치가 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.01) (Table 3).

Table 1. Serum Pepsinogen I Level

Serum PGI (ng/ml)	Group I (n=85) (%)	Group II (n=64) (%)	Group III (n=52) (%)
< 80	27 (32)	42 (66)	45 (86)
> 80	58 (68)	22 (34)	7 (14)
Mean (±SD)	104 (±44)*	74 (±29)*	57 (±24)

* p < 0.001 compared with group III.
PGI : Pepsinogen I.
Group I : Duodenal Ulcer Patients.
Group II : Family members of ulcer patients.
Group III : Normal Control.

Table 2. Relationships of Serum PGI Levels Between Group I and Group II

Group I : Serum PGI < 80 ng/ml	Group II : Serum PGI < 80 ng/ml --- 80%
	Serum PGI > 80 ng/ml --- 20%
Group I : Serum PGI > 80 ng/ml	Group II : Serum PGI < 80 ng/ml --- 59%
	Serum PGI > 80 ng/ml --- 41%*

* NS
Group I : Duodenal ulcer patients.
Group II : Family members of ulcer patients.

Table 3. Serum PGI Level and Smoking

Serum PGI (ng/ml)	Smoker (n=57) (%)	Non-smoker (n=18) (%)
< 80	12 (21)	10 (56)
> 80	45 (79)	8 (44)
Mean (±SD)	111 (±47)*	84 (±35)

* p < 0.01
PGI : Pepsinogen I.

4. H₂ 수용체 길항제 투여후 혈청 PG I치의 변화

십이지장 궤양 환자군중 19예에서 십이지장 궤양 치료제인 H₂ 수용체 길항제 (ranitidine)를 한달간 투여하고 난 후에 혈청 PG I치를 측정하여, 투여전과 투여후의 혈청 PG I치를 비교하여 보았을 때 이들 혈청 PG I치의 평균은 각각 122±48, 122±70 ng/ml로서 H₂ 수용체 길항제 투여 전과 후 사이에 별다른 차이가 없었다 (p>

0.05).

고 찰

소화성 궤양의 병태생리는 위산, 펩신등과 같은 공격 인자와 점막의 방어인자들간에 균형이 깨어질 때 발생한다. 원인으로는 유전적 요인 및 후천적 환경요인 등이 있는데 십이지장 궤양이 단일한 질환이 아니라 여러 이질적인 질환군이라는 것은 Doll과 Kellock등¹¹⁾이 처음 보고 하였다. 그동안 이러한 십이지장 궤양 발생의 원인 중 유전적 요인을 찾기 위해 임상적 표지자들에 대한 많은 연구가 있었는데 예를 들어 ABO 혈액형, HLA형, secretor 혹은 non-secretor군, 펩시노젠 표현형, 가스 트린 분비, acetyl-cholinesterase 활성도 및 위배출시간 등 여러 인자들에 대해 유전성이 연구되어 와서⁶⁻¹³⁾ 이들이 어느정도 유전적 경향을 시사하는 소견임이 밝혀 지기는 하였으나 유용한 유전적 지표로까지는 사용되어 지지 못하였다.

Rotter 등^{2,3)}은 십이지장 궤양환자의 가계 연구에서 십이지장 궤양 환자의 반수 이상에서 고큰중 PG I를 나타낸다는 사실과 그 유전방식이 상염색체 우성으로 유전한다는 사실을 보고하였다. 이것은 십이지장 궤양 발생의 유전적 이질성의 증거임을 시사하는 소견이라고 보인다.

펩시노젠은 위내의 소화기능을 담당하는 단백분해 효소인 펩신의 전구체로서 위와 십이지장의 점막층에 있는 위선(oxynitic gland)에서 생성되며, 일단 장관안으로 분비되면 위산에 의해 활성화 된다. 또한 펩시노젠은 면역화학적 특성이 다른 PG I와 II, 두 가지로 분리된다^{14,15)}. 이중 PG I을 분비하는 세포는 위기저부의 점막 세포, 경부세포, 주세포에서만 분비되고¹⁶⁾ PG II는 이외에도 위분문부에 있는 분무선, 유문선, 십이지장의 Brunner's gland 등에도 함유되어 있다. 혈청내의 PG I치는 기저선의 소화세포군양을 나타내고, 최대 산분비량으로 평가되는 위기저부점막의 분비능력을 반영한다고 추정되고 있다^{17,18)}. PG I이 혈류내로 유입되는 기전은 아직 정확하게 규명되지는 않았다.

본 연구에서는 십이지장 궤양 환자의 혈청 PG I치가 80 ng/ml 이상으로 증가된 경우는 68%를 보여, 이전의 다른 연구보고에서의 54~85%와^{19-21,29)} 비슷하였다.

혈청 PG I치가 80 ng/ml 이상으로 증가된 십이지장

궤양 환자의 가족중 41%에서 혈청 PG I치의 상승을 관찰할 수 있었는데, 이전의 연구 보고에서는 혈중 PG I치가 높은 십이지장 궤양 환자의 제 1세대 자녀들중 50~57%에서^{2,3,30)} 혈청 PG I치가 상승되어 있다고 보고 하였다. 그러나 본 연구에서 통계적으로 유의성에 이르지 못했던 것은 조사 대상의 수가 적었던 때문으로 여겨진다. 이와같이 PG I치가 높은 환자들의 가족들에서 혈청 PG I치가 따라서 높은 경향으로 보아 십이지장 궤양 환자에서 혈청 PG I치의 측정은 유전적 표지자로서 사용되어질 수 있다는 사실을 확인할 수 있었다.

또한 본 연구에서는 흡연군의 혈청 PG I치가 비흡연군의 그것에 비해 의미있게 상승됨을 알 수 있었는데, 이전의 연구에서도²²⁾ 흡연자들에서의 혈청 PG I치가 상승되어 있다는 보고가 있다. 그러나 그 기전은 아직 모르고 있다. 따라서 흡연이 궤양을 일으키는데 있어 PG I과 어떤 관련하에서 작용하는지에 대하여 향후 연구가 필요하리라 여겨진다.

Histamine이 직접 펩신을 분비시키지는 않지만²³⁾ histamine은 벽세포에 작용하여 위산분비를 촉진시키며²⁴⁾, 이로 인하여 간접적으로 펩시노젠을 분비시킨다. 따라서 H₂ 수용체 길항제는 펩시노젠의 분비를 억제시킨다고 보고하고 있다^{25,26)}. 따라서 H₂ 수용체 길항제를 투여하면 이론적으로 혈청 PG I치가 떨어지리라 기대되나 본연구에서 H₂ 수용체 길항제의 투여는 혈청 PG I치를 감소시키지 못했다.

이상의 결과들로 미루어 보아 혈청 PG I치의 측정은 십이지장 궤양발생의 유전적 지표로서의 유용성이 있음을 확인할 수 있었다. 또한 후천적 요인인 흡연과도 관계가 있다고 여겨지는데 십이지장 궤양의 발생에 있어 강력한 후천적 요인의 하나인 Helicobacter pylori와의 관련성^{27,28)}에 대해서도 향후 더 많은 연구의 필요성이 요구되어지고 있다.

요 약

연구배경 : 소화성 궤양은 유전적 요인과 후천적인 환경요인등에 의해 발생하는 이질적인 질환군으로 혈청 PG I치는 이중 유전적 표지자중의 하나로 알려져 있다. 그러나 후천적인 요인들과 혈청 PG I치와의 관계에 대해서는 별로 알려진 것이 없는 실정이다. 따라서 십이지장 궤양 발생에 있어 혈청 PG I치가 유전적 혹은 후천적

요인들과 어떤 상관관계가 있는지를 밝혀보고자 하였다.

방법 : 위내시경검사로 확인된 활동성 십이지장 궤양 환자 85세(I군), 그의 가족 64예(II군), 정상 대조군 52예(III군)를 대상으로 공복시 혈액을 채취하여 혈청 PG I치를 측정 한 뒤 첫째 각군에서의 혈청 PG I치의 차이를 비교하였고, 둘째 십이지장 궤양 환자와 그들의 가족들 사이의 상관관계, 셋째 십이지장 궤양 발생의 후천적 위험인자인 흡연과의 관계성, 넷째 십이지장 궤양 치료제인 H₂ 수용체 길항제 투여후 혈청 PG I치의 변화유무를 관찰하였다.

결과 :

1) 혈청 PG I치의 평균은 십이지장 궤양 환자에서 104±44 ng/ml, 그의 가족에서 74±29 ng/ml서 정상 대조군의 57±24 ng/ml에 비해 통계적으로 의미있게 증가되어 있었다(p<0.001). 2) 십이지장 궤양 환자중에서 혈청 PG I치가 80 ng/ml 이상으로 증가된 경우에 그의 가족에서 고혈중 PG I은 41%이었고, 환자의 혈청 PG I치가 80 ng/ml이하일때 가족중 고혈중 PG I은 20%로서 가족적인 증가 경향을 보였으나 통계적 유의성에는 이르지 못하였다(p<0.05). 3) 십이지장 궤양 환자중 흡연자의 혈청 PG I치는 111±47 ng/ml로서 비흡연자의 84±35 ng/ml에 비해 혈청 PG I치가 유의하게 증가되었다(p>0.05). 4) 십이지장 궤양 환자중 H₂ 수용체 길항제를 투여한 19예에서의 혈청 PG I치는 투여전과 투여후에 변화는 없었다(p>0.05).

결론 : 한국인에 있어서도 혈청 PG I치를 측정하는 것은 십이지장 궤양 발생에 유전적 표지자로서도 유용함을 다시 확인할 수 있었으며 후천적 요인인 흡연과도 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

= Abstract =

**Serum Pepsinogen I Levels
in Duodenal Ulcer**

— Significance as a Genetic or Acquired Marker
for the Pathogenesis of Duodenal Ulcer —

Su Gang Cha, M.D., Tae Ho Kim, M.D.
June Sung Lee, M.D., Jae Jun Kim, M.D.
Yong Tae Kim, M.D., Yong Bum Yun, M.D.
In Sung Song, M.D., Kyoo Wan Choi, M.D.
and Chung Yong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine,
Seoul National University College of Medicine,
Liver Research Institute, Seoul, Korea

Background: Peptic ulcer is a heterogenous disease which has genetic or acquired factors in the development of the disease. Serum pepsinogen I (PG I) was reported as a marker of the genetic factors. But it is less reported about the relations between serum PG I and acquired factors in the development of the disease. The aim of this study was to evaluate serum PG I levels as the genetic or acquired factors in the development of duodenal ulcer.

Methods: Fasting serum PG I levels were tested in 85 patients with duodenal ulcer, 64 their family members, and 52 normal controls.

Results:

1) Serum PG I levels in duodenal ulcer patients (104±44 ng/ml) and their family members (74±29 ng/ml) were significantly higher than that of the control subjects (57±24 ng/ml)(p<0.05). 2) The PG I levels of the family in their family members (78±30 ng/ml) who had duodenal ulcer patient with elevated PGI levels in their family were somewhat higher than that of the family members (67±19 ng/ml) who had the duodenal ulcer patients with normal PG I levels, but the difference did not acquire statistical significance (p<0.05). 3) The mean serum PG I level of smoker (111±47 ng/ml) was higher than that of non-smoker (84±35 ng/ml). 4) The mean serum PG I levels did not change in duodenal ulcer patients even after the treatment with H₂-receptor blocker.

Conclusion: These results suggested that serum PG I levels may be useful as a genetic marker in duodenal ulcer disease, but might be affected by acquired risk

factor like smoking as well.

Key Words: Duodenal ulcer, Serum pepsinogen I, Smoking, Genetics

REFERENCES

- 1) Doll R, Kelloch TD: *The separate inheritance of gastric and duodenal ulcers. Ann Eugenic* 16:231, 1951
- 2) Rotter JI, Sones JQ, Samloff IM, et al: *Duodenal ulcer disease associated with elevated serum pepsinogen I. An inherited autosomal dominant disorder. N Engl J Med* 300:63, 1979
- 3) Rotter JI, Peterson G, Samloff IM, et al: *Genetic heterogeneity of hyperpepsinogenemic I and normopepsinogenemic I duodenal ulcer disease. Ann Intern Med* 91:327, 1979
- 4) Langman MJS: *Blood groups and alimentary disorders. Clin Gastroenterol* 2:497, 1973
- 5) McConnell RB: *Gastric and duodenal ulcer. The genetics of the gastrointestinal disorders. London: Oxford University Press, 76, 1966*
- 6) Ellis A, Woodrow JC: *HLA and duodenal ulcer. Gut* 9:760, 1979
- 7) Rotter JI, Rimoin DL: *Clinical trends and topics: peptic ulcer-A heterogeneous group of disorders? Gastroenterology* 73:604, 1977
- 8) Card WI, Mark IN: *The relationship between the acid output of the stomach following maximal histalog stimulation and the parietal cell mass. Clin Sci* 19:147, 1960
- 9) Howlett PJ, Sheiner HJ, Barbec DC: *Gastric emptying in control subjects and patients with duodenal ulcer before and after vagotomy. Gut* 17:5142, 1976
- 10) Fodor O, Urean S, Pepescu S, Grigoras D: *Serum acetyl-cholinesterase activity in duodenal ulcer. Am J Dig Dis* 16:27, 1971
- 11) Ahmad N, Chowdhury SAR: *Red cell acetylcholinesterase activity in duodenal ulcer. Am J Dig Dis* 20:191, 1975
- 12) Necheles H, Berg M, Jafferson NC: *A new factor in the blood of patients with peptic ulcer. Am J Gastroenterol* 64:99, 1975
- 13) Rotter JI, Rimoin DL, Gursky JM, Terasaki P, Sturdevant RAL: *HLA-B5 associated with duodenal ulcer. Gastroenterology* 64:99, 1975
- 14) Samloff IM: *Slow moving protease and the seven pepsinogens: Electrophoretic demonstration of the existence of eight proteolytic functions in human gastric mucosa. Gastroenterology* 57:659, 1969
- 15) Samloff IM, Liebman WM: *Radioimmunoassay of group I pepsinogens in serum. Gastroenterology* 66:494, 1974
- 16) Samloff IM: *Cellular localization of group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. Gastroenterology* 65:36, 1973
- 17) Wormsley KG, Grossman MI: *Maximal histalog test in control subjects and patients with peptic ulcer. Gut* 6:427, 1965
- 18) Chey WY, Kusakecioglu O, Dinoso V, et al: *Gastric secretion in patients with chronic alcoholics. Arch Intern Med* 122:399, 1968
- 19) Spiro HM, Ryan AE, Jones CM: *The utility of the blood pepsin assay in clinical medicine. N Engl J Med* 253:261, 1955
- 20) Domz CA, Hoag CI: *Accuracy of serum pepsinogen in the diagnosis of duodenal ulcer as compared to Ewald and Diganox tests. Am J Gastroenterol* 33:687, 1960
- 21) Hirschowitz BI: *Pepsinogen in the blood. J Lab Clin Med* 46:568, 1955
- 22) Lanas A, Miguel G, Escolar F, Sainz R, Abos D: *Smoking and serum gastrin and pepsinogen I levels in patients with duodenal ulcer. Rev Esp Enferm Dig* 77(6):397, 1990
- 23) Koelz HR, Hersey SJ, Sachs G, Chew CS: *Pepsinogen release from isolated gastric glands. Amer J Phys* 243:G218, 1982
- 24) Wallace JL, Whittle BJR: *Role of mucus in the repair gastric epithelial damage in the rats: Inhibition of epithelial recovery by mucolytic agents. Gastroenterology* 79:1267, 1980
- 25) Domschke W, Lux G, Domschke S: *Furan H₂-antagonist ranitidine inhibits pentagastrin-stimulated gastric secretion stronger than cimetidine. Gastroenterology* 79:1267, 1980
- 26) Sewing DF, Billian A, Malchow H: *Comparative study with ranitidine and cimetidine on gastric secretion. Scand J Gastroenterol* 16(69):45, 1981
- 27) Chittajallu RS, Dorrian CA, Ardill JE, McColl KE: *Effect of Helicobacter pylori on serum pepsinogen I and plasma gastrin duodenal ulcer patient. Scand J Gastroenterol* 27(1):20, 1992
- 28) Cave TR, CAve DR: *Helicobacter pylori stimulates pepsin secretion from isolated rabbit gastric glands.*

Scand J Gastroenterol 181:9, 1991

29) 황영희, 안상식, 임규성, 장린, 이창홍, 민영일 : 소화성 궤양. 위암환자의 혈청 PG I치에 관한 연구. 대

한내과학회잡지 25:767, 1982

30) 정성근 김광익, 이성준 : 십이지장 궤양의 유전적 소인에 관한 연구. 대한 내과학회잡지 29(5):606, 1985