

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

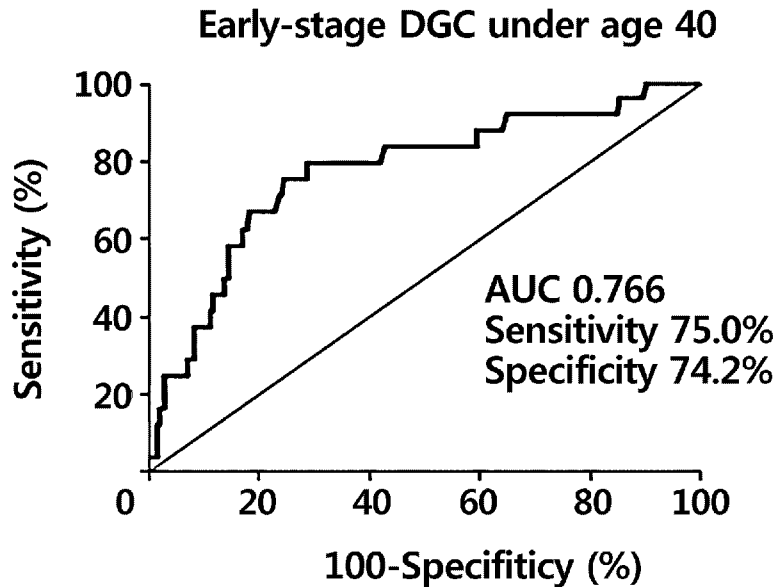
WO 2022/014776 A1

2022 년 1 월 20 일 (20.01.2022) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류: *G01N 33/574* (2006.01) *C12Q 1/04* (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01) *C12Q 1/58* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/012575
- (22) 국제출원일: 2020 년 9 월 17 일 (17.09.2020)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2020-0086191 2020 년 7 월 13 일 (13.07.2020) KR
10-2020-0115244 2020 년 9 월 9 일 (09.09.2020) KR
- (71) 출원인: 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울시 종로구 대학로 101, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 김나영 (KIM, Nayoung); 13588 경기도 성남시 분당구 중앙공원로 17, 314동 1502호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 최우성 (CHOI, Woo-sung); 03151 서울시 종로구 종로5길 58 석탄회관빌딩 10층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

(54) Title: COMPOSITION FOR PREDICTING OR DIAGNOSING EARLY-STAGE DIFFUSE GASTRIC CANCER, COM-
PRISING PREPARATION FOR MEASURING LEVEL OF PEPSINOGEN II

(54) 발명의 명칭: 펩시노겐 II의 수준을 측정하는 제제를 포함하는 초기 미만형 위암 예측 또는 진단용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a composition, kit and information provision method, for discovering pepsinogen II as a biomarker for predicting or diagnosing early-stage diffuse gastric cancer, and enabling predicting or diagnosing early-stage diffuse gastric cancer according to the level of pepsinogen II measured in a subject. The composition, kit and information provision method, according to one aspect of the present invention, may predict or diagnose early-stage diffuse gastric cancer with high sensitivity and specificity when the level of serum pepsinogen II is equal to or greater than 20 $\mu\text{g/L}$, and further, may classify the risk of early-stage diffuse gastric cancer in a subject on the basis of whether the level of serum pepsinogen II is equal to or greater than 20 $\mu\text{g/L}$, and whether the status of *Helicobacter pylori* (HP) is positive. Thus, the composition, comprising a preparation capable of measuring the level of serum pepsinogen II, or, along with said preparation, a preparation capable of detecting the status of HP, the kit and the information provision method using same have an excellent effect of being capable of being usefully employed as non-invasive means which may be carried out prior to an endoscopy.

[다음 쪽 계속]

LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커로 펩시노겐 II를 발굴하고, 피험자에서 측정된 상기 펩시노겐 II의 수준에 따라 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단할 수 있는 조성물, 키트 및 정보제공방법에 관한 것으로, 본 발명의 일 측면에 따른 조성물, 키트 및 정보제공방법은 혈청 펩시노겐 II의 수준이 20 µg/L 이상이라면 높은 민감도 및 특이도로 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단할 수 있고, 나아가 혈청 펩시노겐 II의 수준이 20 µg/L 이상인지 여부와 헬리코박터 파일로리 상태가 양성인지 여부를 통해 피험자의 초기 미만형 위암에 대한 위험도를 분류할 수 있는바, 혈청 펩시노겐 II의 수준을 측정할 수 있는 제제, 또는 이와 함께 헬리코박터 파일로리(HP) 상태를 검출할 수 있는 제제를 포함하는 조성물 및 키트와 이를 이용한 정보제공방법은 내시경 검사 전에 수행할 수 있는 비침습적인 수단으로 유용하게 활용할 수 있는 우수한 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 펩시노겐 II의 수준을 측정하는 제제를 포함하는 초기 미만형 위암 예측 또는 진단용 조성물

기술분야

- [1] 본 출원은 2020년 7월 13일자로 출원된 대한민국 특허출원 제10-2020-0086191호에 대한 우선권을 주장하며, 이 출원 내용 전체가 본 출원에 참조로서 통합된다. 또한, 본 출원은 2020년 9월 9일자로 출원된 대한민국 특허출원 제10-2020-0115244호에 대한 우선권을 주장하며, 이 출원 내용 전체가 본 출원에 참조로서 통합된다.
- [2] 본 명세서에는 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커로 펩시노겐 II를 발굴하고, 피험자에서 측정된 상기 펩시노겐 II의 수준에 따라 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단할 수 있는 조성물, 키트 및 정보제공방법이 개시된다.

배경기술

- [3] 위암(gastric cancer, GC)의 유병률은 전세계적으로 지난 40년 동안 실질적으로 감소했지만, 여전히 5번째로 가장 빈번하게 진단된 악성 종양이며 세계적으로 암 사망의 3번째 주요 원인이다. 무엇보다도, 한국을 포함한 동아시아에서는 발생률이 현저히 높아지는 반면, 북미와 북유럽에서는 발생률이 일반적으로 낮다[Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424]. 비특이적 증상으로 인해 많은 수가 진행 단계(advanced stage)에서 진단되기 때문에 위암을 조기에 더 치료 가능한 단계에서 발견하기 위한 검진 전략이 중요한 문제가 대두되었다. 내시경을 중심으로 한 위암에 대한 한국 암 검진 프로그램(Korean National Cancer Screening Program)은 20 세기 후반에 시작되어 암 관련 사망률을 크게 감소시켰다[Jun JK, Choi KS, Lee HY, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in reducing gastric cancer mortality. Gastroenterology 2017;152:1319-1328].
- [4] 대안적인 방법으로, 혈청 펩시노겐(serum pepsinogen, sPG)을 이용한 비침습적인 질량 스크리닝 방법이 일본에서 인기를 얻고 있다. 혈청 펩시노겐 I(sPGI)와 혈청 펩시노겐 II(sPGII)는 위 점막의 다른 부분에서 생성된다[Samloff IM. Pepsinogens, pepsins, and pepsin inhibitors. Gastroenterology 1971;60:586-604]. 즉, 혈청 펩시노겐 I은 위저부(fundic glands)에서 주세포(chief cell)에서만 분비되는 반면, 혈청 펩시노겐 II는 위저부 뿐만 아니라 전정부(antrum)의 유문선(pyloric glands) 및 십이지장(duodenal) 점막에서도 분비된다. 이전 연구에 따르면 낮은 sPGI ($< 70 \mu\text{g/L}$)와 낮은 sPGI/II 비율 (< 3)은 진행 위축성

위염(advanced atrophic gastritis)의 지표이고, 이는 위암의 높은 위험도와 관련이 있다[Samloff IM. Pepsinogens, pepsins, and pepsin inhibitors. *Gastroenterology* 1971;60:586-604][Kodori A, Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, Kajiyama G. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 1995;30:452-460]. 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, HP) 감염으로 인해 위 점막에 염증이 생기면 혈청 펩시노겐 I의 생성은 위축성 점막에서 감소하고 혈청 펩시노겐 II가 증가한다. 따라서, sPGI/II 비율은 진행성 위축성 위염에서 낮은 sPGI 및 sPGII의 증가와 관련하여 더 감소된다[Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JJ. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology: a study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982;83:204-209]. 그러나 이러한 기준은 Correa 연쇄반응(cascade)을 따르는 장형 위암(intestinal type GC, IGC)에 적용할 수 있지만 발암 기전이 다른 미만형 위암(diffuse type GC, DGC)에 적용할 수 있는지에 대해서는 의문이 남아있다[Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789]. 또한, 위축성 위염의 경우 혈청 펩시노겐 I 및 혈청 펩시노겐 I과 II의 비율(sPGI/II)이 낮아, 일본에서는 위암 검진에 효과적이 바이오마커로 활용되고 있으나, 이러한 일본의 표준 컷오프 값을 한국 또는 한국을 포함하는 각국에서의 위암 검진에 적용하기에는 혈청 펩시노겐의 역할에 논란의 여지가 있었다. 즉, 혈청 펩시노겐 I의 낮은 특이도는 이전의 연구에서 예측한 것보다도 더 낮은 예측 능력을 보여주는 문제가 있었다[Kang JM, Kim N, Yoo JY, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea. *Helicobacter* 2008;13:146-156]. 본 발명의 발명자는 고 위험도의 OLGA (operative link on gastric atrophy) 및 OLGIM (operative link on gastric intestinal metaplasia) 단계가 장형 위암뿐만 아니라 미만형 위암의 위암에 대한 중요한 예측 마커라고 보고한 바 있다[Yun CY, Kim N, Lee J, et al. Usefulness of OLGA and OLGIM system not only for intestinal type but also for diffuse type of gastric cancer, and no interaction among the gastric cancer risk factors. *Helicobacter* 2018;23:e12542]. 한국에서 미만형 위암은 전체 위암에서 상대적으로 높은 비율(42.1%)을 차지하고 있어, 일본의 연구들과는 상당히 차이가 있다[Kang JM, Kim N, Yoo JY, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea. *Helicobacter* 2008;13:146-156]. 따라서, 미만형 위암에 유용한 바이오마커가 있다면, 한국에서 매우 유용할 것이다. 지금까지, 혈청 펩시노겐 II의 높은 역가와 미만형 위암 사이의 연관성을 제안한 연구가 있었다[Kikuchi S, Wada O, Miki K, et al. Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. *Cancer* 1994;73:2695-2702][Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and

- Helicobacter pylori antibody levels. Int J Cancer 2008;123:917-926][Ito M, Yoshihara M, Takata S, et al. Serum screening for detection of high-risk group for early-stage diffuse type gastric cancer in Japanese. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:598-602].
- [5] 혈청 펩시노겐 II 수준은 위 점막에서 헬리코박터 파일로리 감염으로 인한 염증의 정도를 반영하는 조직학적 변화와 관련이 있는 것으로 알려졌다. 즉, 혈청 펩시노겐 II는 헬리코박터 파일로리(HP)와 관련된 비-위축성 위염에서 그 수준이 더 높았고 위축성 위염에서 더 낮았으며, 헬리코박터 파일로리(HP)를 제거함으로써 혈청 펩시노겐 II의 수준을 역전시킬 수 있었다[Plebani M, Basso D, Cassaro M, et al. Helicobacter pylori serology in patients with chronic gastritis. Am J Gastroenterol 1996;91:954-958.][Merdh E, Merdh S, Merdh B, Borch K. Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses. Clin Chim Acta 2002;320:17-27.][Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, et al. Cure of Helicobacter pylori infection in the elderly: effects of eradication on gastritis and serological markers. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:1021-1027.][Kawai T, Miki K, Ichinose M, et al. Changes in evaluation of the pepsinogen test result following Helicobacter pylori eradication therapy in Japan. Inflammopharmacology 2007;15:31-35.]. 이전 연구에서도 펩시노겐 II 발현 수준이 위 점막의 악성인 경우 현저하게 감소하고 헬리코박터 파일로리 감염에 의해 펩시노겐 II 발현의 양성률이 조절됨을 밝혀냈다[Ning PF, Liu HJ, Yuan Y. Dynamic expression of pepsinogen C in gastric cancer, precancerous lesions and Helicobacter pylori associated gastric diseases. World J Gastroenterol 2005;11:2545-2548.].
- [6] 따라서, 위암 발병, 특히 내시경 검사를 받아야하는 환자를 계층화하기 위한 미만형 위암의 바이오마커로서의 유용성과 관련하여 혈청 펩시노겐의 역할에 대해 다시 정의할 필요가 있다. 이는 중국과 한국을 포함한 동아시아의 위암 관련 사망률을 더욱 감소시키는 데 기여할 것이다. 이러한 배경 하에, 본 발명자는 지금까지 위암에 대한 매력적인 바이오마커가 확립되지 않았다는 점에 주목하여, 자주 보고되지 않은 혈청 펩시노겐 II의 모호한 역할에 중점을 두고, 위암의 발병에서 혈청 펩시노겐의 역할을 연구하였으며, 그 결과 혈청 펩시노겐 II의 수준이 $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 인 것이, 미만형 위암, 특히 커다란 코호트에서 고령이 아닌 피험자에서의 초기 미만형 위암의 발병과 관련이 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- 발명의 상세한 설명**
- 기술적 과제**
- [7] 본 발명자는 위 이형성증군, 위암군 및 대조군으로 총 약 3,000명의 피험자를 대상으로 연구를 수행하여 위암, 구체적으로 미만형 위암의 바이오마커로서 혈청 펩시노겐 II를 발굴하고, 피험자의 샘플에서 측정된 펩시노겐 II의 수준이 초기 미만형 위암의 위험도를 높은 민감도 및 특이도로 예측 또는 진단할 수

있으며, 상기 펩시노젠 II의 수준 외에도 피험자의 헬리코박터 파일로리 감염 이력을 통해 피험자의 미만형 위암의 위험도를 분류할 수 있음을 검증하였다.

- [8] 따라서, 일 측면에서, 본 발명의 목적은, 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커를 제공하는 것이다.
- [9] 다른 측면에서, 본 발명의 목적은, 40세 미만의 피험자에서 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커를 제공하는 것이다.
- [10] 또 다른 측면에서, 본 발명의 목적은, 피험자의 초기 미만형 위암의 위험도를 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [11] 일 측면에서, 본 발명은, 40세 미만의 피험자의 샘플에서 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단용 조성물을 제공한다.
- [12] 다른 일 측면에서, 본 발명은, 40세 미만의 피험자의 혈청에서 펩시노젠 II의 수준을 측정하는 제제 및 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제를 포함하는 초기 미만형 위암 예측 또는 진단용 조성물을 제공한다.
- [13] 또 다른 일 측면에서, 본 발명은, 상기 조성물들을 포함하는 초기 미만형 위암 예측 또는 진단용 키트를 제공한다.
- [14] 또 다른 일 측면에서, 본 발명은, 40세 미만의 피험자의 샘플로부터 펩시노젠 II 수준을 측정하는 단계;를 포함하는, 초기 미만형 위암 예측 또는 진단을 위한 정보제공방법을 제공한다.

발명의 효과

- [15] 본 발명의 일 측면에서, 혈청 펩시노젠 II의 수준이 대조군에 비하여, 초기 미만형 위암인 피험자, 특히 40세 미만의 초기 미만형 위암인 피험자에서 더 높고, 초기 미만형 위암인 피험자는 현재 또는 과거에 헬리코박터 파일로리에 감염된 이력이 있음(HP 상태 양성)을 확인하였는바, 혈청 펩시노젠 II의 수준이 20 µg/L 이상이라면 높은 민감도 및 특이도로 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단할 수 있고, 나아가 혈청 펩시노젠 II의 수준이 20 µg/L 이상인지 여부와 HP 상태가 양성인지 여부는 피험자의 초기 미만형 위암에 대한 위험도를 분류할 수 있는 기준이 됨을 확인하였다. 이를 통해, 혈청 펩시노젠 II의 수준을 측정할 수 있는 제제, 또는 이와 함께 헬리코박터 파일로리(HP) 상태를 검출할 수 있는 제제를 포함하는 조성물 및 이를 포함하는 키트는 내시경 검사 전에 수행할 수 있는 비침습적인 수단으로 유용하게 활용할 수 있는 우수한 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [16] 도 1은 본 발명의 일 측면에 따른 등록된 위암군, 위 이형성증군 및 대조군의 분류를 나타낸 도이다. 도 1의 약어는 다음과 같다: MALT, 점막-관련 림프 조직(mucosa-associated lymphoid tissue); GIST, 위장 간질 종양(gastrointestinal stromal tumor).

- [17] 도 2a 내지 도 2d는 본 발명의 일 측면에 따른 피험자들의 혈청 펩시노젠(sPGs)의 수준과 OLGA/OLGIM 단계에 있어서의 헬리코박터 파일로리(HP) 상태와의 관계를 나타낸 그래프이다. 도 2a 및 도 2b는 헬리코박터 파일로리(HP) 상태와 관련된 혈청 펩시노젠(sPGs)의 수준과 조직학적 특징을 비교한 결과로, HP 상태가 양성인 피험자는 HP 상태가 음성인 피험자에 비해 혈청 펩시노젠 I(sPGI)(도 2a) 및 혈청 펩시노젠 II(sPGII)(도 2b)의 수준이 높고, sPGI/II 비율은 더 낮았다(도 2c)(모두 $p < 0.001$). 또한, 도 2d는 OLGA 단계 및 OLGIM 단계와의 관계를 나타내는데, HP 상태가 양성인 피험자가 HP 상태가 음성인 피험자에 비해 OLGA 단계 및 OLGIM 단계가 더 높았다(도 2d). 도 2a 내지 도 2d에서 데이터는 숫자(%) 또는 중앙값 $\pm$ 표준 오차로 표시되며, 약어는 다음과 같다: OLGA, operative link on gastritis atrophy; OLGIM, operative link on gastric intestinal metaplasia.
- [18] 도 3a 내지 도 3d 및 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 초기 미만형 위암의 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커로서 혈청 펩시노젠 II(sPGII)의 유용성을 확인하기 위한 AUC(area under the curve)를 계산한 결과에 관한 것으로, 위암(GC) 진단을 위한 혈청 펩시노젠 II(sPGII)의 ROC 곡선(Receiver operating characteristic curve) 및 대응되는 AUC를 나타낸 그래프이다. 도 3a 및 도 3b에 따르면, 혈청 펩시노젠 II(sPGII)에 대한 AUC는 위암 전체(GC)(도 3a) 및 미만형 위암 전체(DGC)(도 3b)에 대해 유의한 민감도 및 특이도를 나타내지 않았다. 반면, 도 3c 및 도 3d에 따르면, 초기 미만형 위암 피험자를 40 세를 기준으로 분류하였을 때, 혈청 펩시노젠 II(sPGII)는 40 세 이상의 초기 미만형 위암 피험자(도 3c)에 비하여 40 세 미만의 초기 미만형 위암 피험자에서 유의하게 더 높은 진단력을 보여주었다(AUC 0.766, 민감도 75.0%, 특이도 74.2%)(도 3d). 또한, 도 4에 따르면, 피험자가 40 세 미만의 여성일 때, 보다 높은 민감도 및 특이도로 초기 미만형 위암을 진단할 수 있음을 보여주었다(AUC 0.824, 민감도 81.3%, 특이도 78.1%)(도 4). 도 3a 내지 도 3d 및 도 4에서 약어는 다음과 같다: AUC, 곡선 하 면적(area under the curve); sPG, 혈청 펩시노젠(serum pepsinogen); DGC, 미만형 위암(diffuse gastric cancer).

발명의 실시를 위한 형태

- [19] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [20] 본 발명의 일 측면에서, "초기 미만형 위암 예측"이란 피험자에 대하여 초기 미만형 위암이 발병할 가능성이 있는지, 초기 미만형 위암이 발병할 가능성이 상대적으로 높은지, 초기 미만형 위암의 원인인자가 무엇인지, 또는 초기 미만형 위암이 이미 발병하였는지 여부를 예측 또는 진단하는 것을 의미할 수 있다. 또한, 본 발명의 일 측면에서, "초기 미만형 위암 진단"이란 피험자에 대하여 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미하며, 본 발명의 일 측면에 따른 목적상, 진단은 초기 미만형 위암의 발병 여부를 확인하는 것을 의미할 수

있다. 본 발명의 일 측면에 따른 조성물, 키트 또는 방법은 임의의 특정 환자에 대한 초기 미만형 위암 발병 위험도가 높은 환자로서 특별하고 적절한 관리를 통하여 발병 시기를 늦추거나 발병하지 않도록 하는데 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 일 측면에 따른 조성물, 키트 또는 방법은 초기 미만형 위암을 조기에 진단하여 가장 적절한 치료방식을 선택함으로써 치료를 결정하기 위해 임상적으로 사용될 수 있다.

- [21] 본 발명의 일 측면에서, 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하기 위한 "펩시노겐 II의 수준" 또는 "펩시노겐 II의 검출량"의 단위 또는 기준은 펩시노겐 II, 구체적으로 혈청 펩시노겐 II의 수준을 측정하는 방법에 따라 단위가 다를 수 있다. 보다 구체적으로, 라텍스-강화된 탁도 면역분석법(latex-enhanced turbidimetric immunoassay)(L-TIA; HBi Corp, Seoul, Korea, imported from Shima Laboratories, Tokyo, Japan)을 통해 펩시노겐 II의 수준을 측정 또는 검출하는 경우, 펩시노겐 II의 수준이 20 $\mu\text{g/L}$ 이상일 때 초기 미만형 위암으로 예측 또는 진단할 수 있으나, 만일 다른 측정방법에 따라 측정된 펩시노겐 II의 수준이 상기 라텍스-강화된 탁도 면역분석법에 따라 측정된 20 $\mu\text{g/L}$ 이상의 펩시노겐 II에 상응하는 수준이라면 초기 미만형 위암인 것으로 예측 또는 진단할 수 있으므로, 상기 수치에 한정되는 것은 아니다.
- [22] 일 측면에서, 본 발명은 40세 미만의 피험자의 샘플에서 펩시노겐 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단용 조성물을 제공한다.
- [23] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 펩시노겐 II의 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있고, 구체적으로 혈청 펩시노겐 II(serum pepsinogen II, sPGII)의 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다. 혈청 펩시노겐 II 수준은 위 점막에서 헬리코박터 파일로리 감염으로 인한 염증의 정도를 반영하는 조직학적 변화와 관련이 있고, 혈청 펩시노겐 II의 수준은 헬리코박터 파일로리(HP)와 관련된 비-위축성 위염에서 높고, 위축성 위염에서 더 낮으며, 헬리코박터 파일로리(HP)의 세균에 의해 혈청 펩시노겐 II의 수준은 역전될 수 있다[Plebani M, Basso D, Cassaro M, et al. Helicobacter pylori serology in patients with chronic gastritis. Am J Gastroenterol 1996;91:954-958.][Merth E, Merth S, Merth B, Borch K. Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses. Clin Chim Acta 2002;320:17-27.][Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, et al. Cure of Helicobacter pylori infection in the elderly: effects of eradication on gastritis and serological markers. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:1021-1027.][Kawai T, Miki K, Ichinose M, et al. Changes in evaluation of the pepsinogen test result following Helicobacter pylori eradication therapy in Japan. Inflammopharmacology 2007;15:31-35.]. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 초기 미만형 위암인 피험자에서 혈청 펩시노겐 II의 수준이 높았으며(실시예 4 및 표 2), 피험자의 혈청 펩시노겐 II의 수준이 20 $\mu\text{g/L}$ 이상인 경우 초기 미만형 위암을 높은 민감도 및 특이도로

- 예측 또는 진단할 수 있음을 확인하였다(실시에 6 및 7, 표 3 및 도 3).
- [24] 본 발명의 일 측면에 따른 펩시노겐 II의 수준 측정 제제는 세균응집반응(bacterial agglutination), 보체결합(complement fixation), 간접면역형광(indirect immunofluorescence test) 및 면역측정법(immunoassay)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검사에서 사용되는 제제일 수 있고, 구체적으로 상기 면역측정법은 효소결합 면역흡착법(enzyme linked immunesorbent assay, ELISA), 화학발광 면역측정법(chemiluminescent immunoassay) 및 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으며, 보다 구체적으로 상기 효소결합 면역흡착법은 라텍스-강화된 탁도 면역분석법(latex-enhanced turbidimetric immunoassay)일 수 있으나, 피험자에서 펩시노겐 II의 수준을 측정할 수 있는 제제라면, 그 종류는 제한되지 않는다. 다만 각 검사마다 그 단위가 다를 수 있어 라텍스-강화 탁도 면역분석(latex-enhanced turbidimetric immunoassay)(L-TIA; HBi Corp, Seoul, Korea, imported from Shima Laboratories, Tokyo, Japan)에서의 혈청 펩시노겐 II 검사 20 $\mu\text{g/L}$ 가 기준이고 다른 검사인 경우 그 기준이 다를 수 있다.
- [25] 본 발명의 일 측면에 따른 피험자는 40세 미만일 수 있다. 위암 발생률은 40 세 미만의 환자에서 매우 낮으며, 위암에 대한 한국 암 검진 프로그램은 40 세 이상에 한해 무료 내시경 검사를 제공하고 있어, 40 세 미만의 미만형 위암 환자는 대부분 질병의 초기 단계에서는 증상을 보이지 않아 초기에 진단하는 데 어려움이 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 40 세 미만의 피험자들에서 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수준은 40 세 이상의 피험자보다 훨씬 높은 민감도 및 특이도를 나타냈는바(AUC 0.766, 민감도 75.0%, 특이도 74.2%)(실시에 7, 및 도 3의 C 및 D), 이를 통해 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 40 세 미만의 피험자의 샘플에서 초기 미만형 위암을 높은 진단력으로 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있음을 알 수 있었다.
- [26] 또는, 구체적으로 본 발명의 일 측면에 따른 피험자는 40세 미만의 여성일 수 있다. 이전에 알려진 미만형 위암의 역학적 특징과 마찬가지로[Bedikian AY, Khankhanian N, Heilbrun LK, Bodey GP, Stroehlein JR, Valdivieso M. Gastric carcinoma in young adults. South Med J 1979;72:654-656.][Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. Oncol Rep 2013;30:43-49.41], 40세 이상의 여성에 비해 40세 미만의 여성에서 미만형 위암의 위험도가 더 높고, 미만형 위암의 비율은 여성이 남성보다 더 높다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 40 세 미만의 여성 피험자들에서 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수준은 40 세 이상의 피험자, 및 40 세 미만의 남성 및 여성을 모두 포함한 피험자보다 훨씬 높은 민감도 및 특이도를 나타냈는바(AUC 0.824, 민감도 81.3%, 특이도 78.1%)(실시에 7, 및 도 4), 이를 통해 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 40 세 미만의 여성 피험자의 샘플에서 초기 미만형 위암을 높은 진단력으로 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있음을 알 수 있었다. 또한,

혈청 펩시노젠 II의 수치가 20 $\mu\text{g/L}$ 이상인지 여부는 40세 미만의 여성의
 피험자가 초기 미만형 위암인지 여부를 판단할 수 있는 유의한 바이오마커임을
 확인하였다(실시예 8 및 표 4). 이를 통해 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 40
 세 미만의 여성인 피험자의 샘플에서 초기 미만형 위암을 높은 진단력으로 예측
 또는 진단할 수 있어, 내시경 검사 전 상기 조성물을 이용한 검사를 통해 초기
 미만형 위암으로 예측 또는 진단된 피험자는 이후 신중한 내시경 추적 관찰을
 수행할 수 있는 우수한 효과가 있다.

- [27] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하기
 위한 조성물일 수 있다. 미만형 위암은 전체 위암의 약 40%를 차지하나, 비교적
 젊은 나이에 발생하고, 예후가 폐암보다 안 좋으며, 주로 진행된 상태에서
 진단되기 때문에 수술 시기를 놓쳐 치료가 상당히 어려운 경우가 많다. 따라서
 초기 단계의 미만형 위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커를 발굴할
 필요가 있다. 종래 위암 바이오마커로서 펩시노젠은 혈청 펩시노젠 I 및 혈청
 펩시노젠 I과 II의 비율(sPGI/II)이 주로 사용되었으나, 본 발명의 일 실시예에
 따르면, 혈청 펩시노젠 I의 수준 및 혈청 펩시노젠 I과 II의 비율(sPGI/II)은 미만형
 위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커로 적절하지 않다(실시예 6 및 표 3).
 한편, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 장형 위암인 피험자 중 초기 위암인
 피험자가 73.9%인 것을 고려하면, 미만형 위암인 피험자 중 초기 위암(early
 gastric cancer, EGC)인 피험자는 45.5%로 미만형 위암 중 초기 미만형 위암의
 비율이 상당히 낮다. 미만형 위암 발병의 가능한 기전은 헬리코박터 파일로리에
 의해 유도된 염증이 위 점막에서 몇 가지 유전적 변화를 일으키는 것으로
 생각되며 [Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori*
 and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther*
 2004;20:261-270][Correa P. Does *Helicobacter pylori* cause gastric cancer via
 oxidative stress? *Biol Chem* 2006;387:361-364], 예를 들어, 헬리코박터 파일로리
 감염은 DNA 메틸화에 의한 CpG 섬 메틸화 및 E-카드헤린 유전자 불활성화를
 유도한다[Kang GH, Lee S, Kim JS, Jung HY. Profile of aberrant CpG island
 methylation along the multistep pathway of gastric carcinogenesis. *Lab Invest*
 2003;83:635-641][Chan AO, Lam SK, Wong BC, et al. Promoter methylation of
 E-cadherin gene in gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection and in
 gastric cancer. *Gut* 2003;52:502-506.][Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, et al. High
 levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae
 and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res*
 2006;12:989-995.][Tamura G, Yin J, Wang S, et al. E-cadherin gene promoter
 hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst*
 2000;92:569-573]. 또한, 헬리코박터 파일로리에 의해 유도된
 세포독소(cytotoxin)가 산소 자유 라디칼 및 과산화물과 같은 발암물질을
 생성하여 펩시노젠 유전자에서 돌연변이를 유발할 수 있고, 이러한 돌연변이가

세포 증식, 분화 및 세포 자살(apoptosis)사이의 균형에 영향을 끼쳐, 결과적으로 미만형 위암으로 이어질 수 있다[Kuwahara Y, Kono S, Eguchi H, Hamada H, Shinchi K, Imanishi K. Relationship between serologically diagnosed chronic atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, and environmental factors in Japanese men. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:476-481.][Backert S, Schwarz T, Miehlke S, et al. Functional analysis of the cag pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. *Infect Immun* 2004;72:1043-1056.][Kuniyasu H, Kitadai Y, Mieno H, Yasui W. *Helicobacter pylori* infection is closely associated with telomere reduction in gastric mucosa. *Oncology* 2003;65:275-282]. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 혈청 펩시노젠 II의 수치가 위암 전체, 또는 미만형 위암 전체보다는 초기 미만형 위암인지 여부를 판단할 수 있는 유의한 바이오마커임을 확인하였다(실시예 7 및 도 3). 이를 통해 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 피험자의 샘플에서 초기 미만형 위암을 높은 진단력으로 예측 또는 진단할 수 있어, 내시경 검사 전 상기 조성물을 이용한 검사를 통해 초기 미만형 위암으로 예측 또는 진단된 피험자는 이후 신중한 내시경 추적 관찰을 수행할 수 있는 우수한 효과가 있다.

- [28] 본 발명의 일 측면에 따른 샘플은 혈청, 혈장, 전혈, 소변, 타액 및 눈물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있고, 구체적으로 혈청일 수 있다.
- [29] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 헬리코박터 파일로리 군(*Helicobacter pylori*) 검출 제제를 추가로 포함할 수 있고, 상기 헬리코박터 파일로리 군 검출 제제는 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소분해효소 검사(rapid urease testing) 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검사를 위한 제제일 수 있다. 구체적으로 상기 조직학적 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 염색 시험이고, 상기 배양 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 헬리코박터 파일로리 군 배양 시험이며, 상기 혈청검사는 상기 피험자의 혈청으로부터 헬리코박터 파일로리 군에 대한 항체인 면역글로불린 G(immunoglobulin G, IgG)를 측정하는 것일 수 있다.
- [30] 보다 구체적으로, 상기 면역측정법은 효소결합 면역흡착법(enzymelinked immunesorbent assay, ELISA), 화학발광 면역측정법(chemiluminescent immunoassay) 및 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 헬리코박터 파일로리는 위 점막에서 만성 염증을 유발하여, 만성 활성 위염, 위축, 장내 전이, 이형성증 및 위암의 순서로 이어지는 것으로 알려져 있다. 이러한 연쇄반응은 위 발암, 특히 장형 위암의 주요 과정으로 간주된다[Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:261-270.][Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*

1992;52:6735-6740.][Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2007;133:659-672.]. 그러나, 서양 국가에서 전체 위암의 20% 내지 30%가 비-위축성 점막에서 발생하며 백그라운드 위 점막(background gastric mucosa)은 일본 연구에서 위암 사례의 20% 내지 40%에서 광범위한 위축을 보이지 않는 것으로 나타났다[Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:261-270.][Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:651-674.][Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:838-845.][Ohata H, Oka M, Yanaoka K, et al. Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography. Cancer Sci 2005;96:713-720.].

- [31] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 헬리코박터 파일로리에 의해 유도된 활성 염증이 Correa's 연쇄반응을 거치지 않고 미만형 위암을 직접 유도한다는 이전의 가설과 일치하였다 [Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, Riihelä M, Seppälä K. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. J Clin Pathol 1992;45:319-323.][Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:261-270.][Correa P. Precursors of gastric and esophageal cancer. Cancer 1982;50:2554-2565.][Laurin P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. Scand J Gastroenterol Suppl 1991;180:160-164.].
- [32] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 피험자의 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커로 과거 또는 현재의 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 활용할 수 있으며, 피험자의 펩시노젠 II의 수준과 함께 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 바이오마커로 함께 이용 시, 피험자의 초기 미만형 위암에 대한 위험도를 판단할 수 있다. 구체적으로, 상기 펩시노젠 II의 수준 측정 제제 및 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제는 측정 또는 검출을 위한 샘플을 피험자의 혈청으로 동일하게 사용하여 하나의 샘플을 이용하여 상기 두 바이오마커를 동시에 측정 또는 검출하여 과정을 단순화시켜, 단일 단계를 수행하여 시간 및 비용 효율적으로 피험자의 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있다.
- [33] 보다 구체적으로, 다음과 같은 기준으로 피험자의 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, HP) 상태를 양성 또는 음성으로 분류하고: i) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; ii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험 및 신속 요소 분해효소 검사가 모두 음성이고, 상기

- 혈청검사가 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; iii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 있으면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; 및 iv) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사가 음성,
- [34] 상기 피험자의 펩시노젠 II의 수준과 함께 헬리코박터 파일로리 상태에 따라하기와 같은 기준으로 피험자를 초기 미만형 위암의 고위험군, 중간 위험군 및 저위험군으로 판단할 수 있다: a) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 이상이고 헬리코박터 파일로리 상태가 양성이면 초기 미만형 위암의 고위험군; b) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 이상 및 헬리코박터 파일로리 상태가 양성으로 이루어진 군에서 어느 하나만 해당하는 경우 초기 미만형 위암의 중간 위험군; 및 c) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 미만이고 헬리코박터 파일로리 상태가 음성이면 초기 미만형 위암의 저위험군.
- [35] 본 발명의 일 실시예에 따른 피험자는 위축성 위염(atrophic gastritis)이 아닌 피험자일 수 있다.
- [36] 다른 측면에서, 본 발명은 40세 미만의 여성의 혈청에서 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하는 제제 및 헬리코박터 파일로리 균(*Helicobacter pylori*) 검출 제제를 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단용 조성물을 제공한다. 상기 피험자, 40세 미만, 여성, 혈청, 펩시노젠 II 수준 측정 제제, 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제, 초기 미만형 위암에 대한 설명은 상술한 바와 같다.
- [37] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 상기 펩시노젠 II의 수준 측정 제제 및 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제는 측정 또는 검출을 위한 샘플을 피험자의 혈청으로 동일하게 사용하여 하나의 샘플을 이용하여 상기 두 바이오마커를 동시에 측정 또는 검출하여 과정을 단순화시켜, 단일 단계를 수행하여 시간 및 비용 효율적으로 피험자의 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있다.
- [38] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 초기 미만형 위암 예측 또는 진단용 조성물을 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단용 키트를 제공한다. 상기 피험자, 40세 미만, 혈청, 펩시노젠 II 수준 측정 제제, 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제, 초기 미만형 위암에 대한 설명은 상술한 바와 같다.
- [39] 본 발명의 일 측면에 따른 키트는 피험자의 혈청에 적용되는 것일 수 있다.
- [40] 본 발명의 일 측면에 따른 키트는 피험자의 샘플로부터 얻어진 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 이상인 경우 초기 미만형 위암인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다.
- [41] 예시로서, 본 발명의 일 측면에 따른 키트는 설명서 또는 정보 제공부를 추가로 포함하고, 상기 설명서 또는 정보 제공부는 피험자의 샘플로부터 얻어진 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 이상인 경우 초기 미만형 위암인 것으로 예측 또는 진단하는 것으로 기재 또는 정보 제공할 수 있다.

- [42] 참고로, 본 단락 및 이후의 단락을 포함한 본 명세서에서 정보 제공부의 "부"라는 용어는 하드웨어뿐만 아니라 해당 하드웨어에 의하여 구동되는 소프트웨어의 조합을 지칭할 수 있다. 예컨대, 하드웨어는 CPU 또는 다른 프로세서(processor)를 포함하는 데이터 처리 기기일 수 있다. 또한, 하드웨어에 의해 구동되는 소프트웨어는 실행중인 프로세스, 객체(object), 실행파일(executable), 실행 스레드(thread of execution), 계산 프로그램(program) 등의 프로그램일 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [43] 본 발명의 일 실시예에 따르면, ROC 곡선(receiver operating characteristic curve, ROC curve)에 따른 민감도 62.9% 및 특이도 61.2%로 초기 미만형 위암 예측 또는 진단을 위한 최적 혈청 펩시노젠 II(sPGII) 수준의 컷오프 값은 20 µg/L이었으며(AUC 0.636)(실시예 7 및 도 3), 초기 미만형 위암의 위험도는 혈청 펩시노젠 II(sPGII)의 수준이 20 µg/L 이상일 때 유의하게 증가하였는바(OR, 3.12)(실시예 8 및 표 4), 본 발명의 일 측면에 따른 키트는 피험자의 펩시노젠 II 수준이 20 µg/L 이상일 때 높은 민감도 및 특이도로 초기 미만형 위암으로 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있다.
- [44] 본 발명의 일 측면에 따른 키트는 헬리코박터 파일로리 균(*Helicobacter pylori*) 검출 제제를 포함하는 조성물을 포함하고, 상기 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제는 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소분해효소 검사(rapid urease testing) 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검사를 위한 제제이고, 상기 조직학적 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 염색 시험이고, 상기 배양 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 헬리코박터 파일로리 균 배양 시험이며, 상기 혈청검사는 상기 피험자의 혈청으로부터 헬리코박터 파일로리 균에 대한 항체인 면역글로불린 G(immunoglobulin G, IgG)를 측정하는 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 혈청검사는 세균응집반응(bacterial agglutination), 보체결합(complement fixation), 간접면역형광(indirect immunofluorescence test) 및 면역측정법(immunoassay)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있고, 보다 구체적으로 상기 면역측정법은 효소결합 면역흡착법(enzymelinked immunesorbent assay, ELISA), 화학발광 면역측정법(chemiluminescent immunoassay) 및 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 헬리코박터 파일로리 균을 검출할 수 있는 제제라면 종류에 제한되지 않는다. 상기 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제에 대한 설명은 상술한 바와 같다.
- [45] 본 발명의 일 측면에 따른 키트는 피험자의 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, HP) 상태의 양성 또는 음성 분류를 하기와 같은 기준으로 할 수 있다: i) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; ii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험 및 신속 요소 분해효소 검사가

모두 음성이고, 상기 혈청검사가 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; iii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 있으면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; iv) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 없으면 헬리코박터 파일로리 상태는 음성.

- [46] 전술한 피험자의 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, HP) 상태의 양성 또는 음성 분류 기준은 키트에서 예컨대 설명서 또는 정보 제공부에 의하여 제공될 수 있다.
- [47] 또한, 본 발명의 일 측면에 따른 키트는 초기 미만형 위암의 고위험군, 중간 위험군 및 저위험군 분류를 하기와 같은 기준으로 할 수 있다: a) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 이상이고 헬리코박터 파일로리 상태가 양성이면 초기 미만형 위암의 고위험군; b) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 이상 및 헬리코박터 파일로리 상태가 양성으로 이루어진 군에서 어느 하나만 해당하는 경우 초기 미만형 위암의 중간 위험군; 및 c) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 미만이고 헬리코박터 파일로리 상태가 음성이면 초기 미만형 위암의 저위험군.
- [48] 전술한 피험자의 초기 미만형 위암의 고위험군, 중간 위험군 및 저위험군 분류 기준 역시 키트에서 예컨대 설명서 또는 정보 제공부에 의하여 제공될 수 있다.
- [49] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 초기 미만형 위암의 위험도는 헬리코박터 파일로리(HP) 상태가 양성일 때(OR, 3.03) 유의하게 증가하고, 혈청 펩시노젠 II의 수준과 헬리코박터 파일로리 상태의 두 가지 조건이 함께 존재하면, 교차비(OR)는 12.76임을 확인하였는바(실시예 8 및 표 4), 본 발명의 일 측면에 따른 키트는 피험자의 펩시노젠 II 수준이 20 µg/L 이상인지 여부와 헬리코박터 파일로리 상태가 양성 또는 음성인지 여부의 기준을 통해 피험자의 초기 미만형 위암에 대한 위험도를 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있다.
- [50] 또 다른 측면에서, 본 발명은 40세 미만의 피험자의 샘플로부터 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII) 수준을 측정하는 단계;를 포함하는, 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단을 위한 정보제공방법을 제공한다. 상기 40세 미만, 샘플, 펩시노젠 II, 초기 미만형 위암에 대한 설명은 상술한 바와 같다.
- [51] 본 발명의 일 측면에 따른 피험자는 여성일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 40 세 미만의 여성 피험자들에서 혈청 펩시노젠 II(sPGII)의 수준은 40 세 이상의 피험자, 및 40 세 미만의 남성 및 여성을 모두 포함한 피험자보다 훨씬 높은 민감도 및 특이도를 나타냈는바(AUC 0.824, 민감도 81.3%, 특이도 78.1%)(실시예 7, 및 도 4), 이를 통해 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 40 세 미만의 여성 피험자의 샘플에서 초기 미만형 위암을 높은 진단력으로 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있음을 알 수 있었다. 또한, 혈청 펩시노젠 II의 수치가 20 µg/L 이상인지 여부는 40세 미만의 여성의 피험자가 초기 미만형 위암인지 여부를 판단할 수 있는 유의한 바이오마커임을 확인하였다(실시예 8

및 표 4). 이를 통해 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 40 세 미만의 여성인 피험자의 샘플에서 초기 미만형 위암을 높은 진단력으로 예측 또는 진단할 수 있어, 내시경 검사 전 상기 조성물을 이용한 검사를 통해 초기 미만형 위암으로 예측 또는 진단된 피험자는 이후 신중한 내시경 추적 관찰을 수행할 수 있는 우수한 효과가 있다.

[52] 본 발명의 일 측면에 따른 샘플은 혈청일 수 있다.

[53] 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 상기 펩시노겐 II 수준이 20 µg/L 이상이면 초기 미만형 위암인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, ROC 곡선(receiver operating characteristic curve, ROC curve)에 따른 민감도 62.9% 및 특이도 61.2%로 초기 미만형 위암 예측 또는 진단을 위한 최적 혈청 펩시노겐 II(sPGII) 수준의 컷오프 값은 20 µg/L이었으며(AUC 0.636)(실시예 7 및 도 3), 초기 미만형 위암의 위험도는 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수준이 20 µg/L 이상일 때 유의하게 증가하였는바(OR, 3.12)(실시예 8 및 표 4), 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 피험자의 펩시노겐 II 수준이 20 µg/L 이상일 때 높은 민감도 및 특이도로 초기 미만형 위암으로 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있다.

[54] 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 상기 피험자의 헬리코박터 파일로리 군(*Helicobacter pylori*, HP) 감염여부를 측정하는 단계;를 추가로 포함할 수 있고, 상기 헬리코박터 파일로리 군 감염여부 측정은 상기 헬리코박터 파일로리 군 검출 제제는 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소분해효소 검사(rapid urease testing) 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 조직학적 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 염색 시험이고, 상기 배양 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 헬리코박터 파일로리 군 배양 시험이며, 상기 혈청검사는 상기 피험자의 혈청으로부터 헬리코박터 파일로리 군에 대한 항체인 면역글로불린 G(immunoglobulin G, IgG)를 측정하는 것일 수 있다. 상기 헬리코박터 파일로리 군 감염여부 측정은 상술한 바와 같다.

[55] 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 피험자의 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, HP) 상태를 하기와 같은 기준에 따라 양성 또는 음성으로 분류할 수 있다: i) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소분해효소 검사 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; ii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험 및 신속 요소분해효소 검사가 모두 음성이고, 상기 혈청검사가 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; iii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 있으면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; 및 iv) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 없으면 헬리코박터 파일로리 상태는 음성. 또한, 상기 정보제공방법은 상기

피험자의 펩시노젠 II의 수준 및 헬리코박터 파일로리 상태에 따라 피험자가 초기 미만형 위암의 고위험군, 중간 위험군 및 저위험군 중 어느 하나 인 것으로 예측 또는 진단할 수 있다: a) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 $\mu\text{g/L}$ 이상이고 헬리코박터 파일로리 상태가 양성이면 초기 미만형 위암의 고위험군; b) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 $\mu\text{g/L}$ 이상 및 헬리코박터 파일로리 상태가 양성으로 이루어진 군에서 어느 하나만 해당하는 경우 초기 미만형 위암의 중간 위험군; 및 c) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 $\mu\text{g/L}$ 미만이고 헬리코박터 파일로리 상태가 음성이면 초기 미만형 위암의 저위험군. 본 발명의 일 실시예에 따르면, ROC 곡선(receiver operating characteristic curve, ROC curve)에 따른 민감도 62.9% 및 특이도 61.2%로 초기 미만형 위암 예측 또는 진단을 위한 최적 혈청 펩시노젠 II(sPGII) 수준의 컷오프 값은 20 $\mu\text{g/L}$ 이었으며(AUC 0.636)(실시예 7 및 도 3), 초기 미만형 위암의 위험도는 혈청 펩시노젠 II(sPGII)의 수준이 20 $\mu\text{g/L}$ 이상일 때(OR, 3.12)와 헬리코박터 파일로리(HP) 상태가 양성일 때(OR, 3.03) 유의하게 증가하고, 혈청 펩시노젠 II의 수준과 헬리코박터 파일로리 상태의 두 가지 조건이 함께 존재하면, 교차비(OR)는 12.76임을 확인하였는바(실시예 8 및 표 4), 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 피험자의 펩시노젠 II 수준이 20 $\mu\text{g/L}$ 이상인지 여부와 헬리코박터 파일로리 상태가 양성 또는 음성인지 여부의 기준을 통해 피험자의 초기 미만형 위암에 대한 위험도를 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있다.

- [56] 본 발명은 다른 관점에서, 초기 미만형(diffuse-type) 위암의 예측 또는 진단이 필요한 40세 미만의 피험자에서 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하는 것을 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암의 예측 또는 진단 방법에 관한 것일 수 있다.
- [57] 본 발명은 또 다른 관점에서, 초기 미만형(diffuse-type) 위암의 예측 또는 진단이 필요한 40세 미만의 피험자에서 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하는 것을 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암의 예측 또는 진단을 위한 비침습적 방법에 관한 것일 수 있다.
- [58] 본 발명은 또 다른 관점에서, 초기 미만형(diffuse-type) 위암의 예측 또는 진단이 필요한 40세 미만의 피험자에서 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하고 헬리코박터 파일로리 군(*Helicobacter pylori*) 검출하는 것을 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암의 예측 또는 진단 방법에 관한 것일 수 있다.
- [59] 본 발명은 또 다른 관점에서, 초기 미만형(diffuse-type) 위암의 예측 또는 진단이 필요한 40세 미만의 피험자에서 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하고 헬리코박터 파일로리 군(*Helicobacter pylori*) 검출하는 것을 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암의 예측 또는 진단을 위한 비침습적 방법에 관한 것일 수 있다.
- [60] 이하, 실시예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 아래 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만

제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 그에 의해 제한되는 것은 아니다.

[61] [실시예 1] 위암 바이오마커 발굴을 위한 피험자 등록 및 검사

[62] 본 발명의 일 측면에 따른 위암 바이오마커를 발굴하기 위해 하기와 같은 방법으로 피험자를 모집하고, 각 피험자들의 펩시노겐 II 수준 및 헬리코박터 파일로리 균 상태를 검사하였다.

[63] [실시예 1-1] 피험자 등록

[64] 2006년 2월부터 2017년 3월까지 분당서울대병원을 방문한 25 내지 80 세의 2,940명을 피험자로 등록하였다. 이 중, 1,124 명의 환자가 위암(GC)으로 진단되었고, 353명이 조직학적 분석에 의해 위 이형성증(gastric dysplasia)로 진단되었다. 전체적으로, 이전에 위장 수술 또는 다른 악성 종양 병력이 없는 1,463명의 피험자는 건강한 대조군으로 등록되었다. 수술 또는 내시경 점막하 박리수술(endoscopic submucosal dissection)을 받은 위암 환자에 대해 병리 기록을 상세하게 검토하였다. 위암은 Lauren 분류법에 따라 분류되었고, 림프절 전이에 관계없이, 점막하에 더 깊숙히 침범하지 않으면 초기 위암으로 정의되었다(T1, 임의의 N)[Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49]. 30 명의 위암 케이스는 장형 또는 미만형으로 분류하기 어려웠다. 소화불량 증상이 있는 모든 대조군 피험자는 위 내시경 검사를 통해 위 점막-관련 림프 조직 림프종(gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), 위장관 간질 종양(gastrointestinal stromal tumor), 암종 종양(carcinoid tumor), 악성 림프종(malignant lymphoma) 및 식도암(esophageal cancer)을 포함한 다른 국소 위 질환을 배제하였다. 또한, 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*, HP) 검사가 검증되었다. 흉선 비대증(fundic gland hyperplasia), 위 과형성 용종(gastric hyperplastic polyp), 경증 위염(mild gastritis), 역류성 식도염(reflux esophagitis), 또는 비침식성 역류 질환(nonerosive reflux disease)과 같은 양성 질환이 있는 피험자를 대조군으로 분류하였다. 경험이 많은 진행자가 환자들에게 설문지를 작성하도록 돕고 내시경 검사 당일 혈액 샘플을 채취하였다. 연구 프로토콜은 분당서울대병원 임상 시험 심사위원회(IRB 번호: B-1610-368-106)에 의해 승인되었으며 Clinical trials.gov (NCT03380052)에 등록되었다. 헬싱키 선언서(Declaration of Helsinki)의 윤리적 원칙에 따라 모든 피험자에게 서면 동의를 받았다.

[65] [실시예 1-2] 혈청 펩시노겐 II (serum pepsinogen II, sPGII) 수준 측정

[66] 상기 실시예 1-1의 피험자로부터 수득한 공복 혈액 샘플을 즉시 원심 분리기에 넣고 -70°C에서 보관하였다. sPGI 및 sPGII의 혈청 수준을 라텍스-강화 탁도 면역 분석(latex-enhanced turbidimetric immunoassay)(L-TIA; HBi Corp, 한국, 서울, 일본의 도쿄 Shima Laboratories에서 수입)을 사용하여 측정하였다.

[67] [실시예 1-3] 헬리코박터 파일로리(HP) 상태 측정

[68] 상기 실시예 1-1의 피험자의 헬리코박터 파일로리 상태를 측정하기 위해, 먼저

각 피험자별로 상부 내시경 검사 동안 위 전정부(antrum) 및 위 조직(corpus)로부터 10 개의 생검 표본을 수득하였다. 이 샘플을 사용하여, 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 확인하기 위해 3 가지 진단 방법을 수행하였다. 구체적으로, 10 개의 생검 표본 중 10% 중성-완충 포르말린에 고정되고 파라핀-포매된(paraffin-embedded) 4 개의 표본을 변형된 감자액(Giemsa), 헤마톡실린(hematoxylin) 및 에오신(eosin)으로 염색하여 헬리코박터 파일로리의 존재를 평가하였다. 또한 나머지 표본 중 4 개의 표본을 37°C에서 미세포기(microaerobic) 조건 하에서 3 내지 5 일 동안 헬리코박터 파일로리에 대해 배양하였다. 마지막 2 개의 표본에는 신속 요소분해효소 검사(rapid urease testing)(Campylobacter-like organism test, CLO test)를 수행하였다[Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-1181][Loffeld RJ, Stobberingh E, Flendrig JA, Arends JW. Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens: comparison of culture, modified Giemsa stain, and immunohistochemistry. A retrospective study. J Pathol 1991;165:69-73][Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808-1825].

- [69] 또한, 헬리코박터 파일로리 상태 측정을 위해 상기 실시예 1-1의 피험자의 혈청검사도 수행하였다. 구체적으로, 상기 실시예 1-2의 피험자로부터 수득한 혈액 샘플을 이용하여, 한국인 인구에서 97.9%의 민감도와 92.0%의 특이도를 갖는 헬리코박터 파일로리에 대한 면역글로불린 G 항체로 효소-연결 면역흡착 분석법(enzyme-linked immunosorbent assay)(Genedia HP ELISA; Green Cross Medical Science Corp, 서울, 용인)을 사용하여 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 검사하였다[Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of Helicobacter pylori including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-1243.].
- [70] 상기 조직학, 배양, 또는 신속 요소분해효소 검사(CLO test) 중 하나에 대한 양성인 현재 피험자가 헬리코박터 파일로리 감염이 확실한 것으로 정의하였다. 또한, 특히 상기 조직학, 배양, 및 신속 요소분해효소 검사의 3 건의 헬리코박터 파일로리 검사 결과가 음성인 경우, 모든 피험자의 헬리코박터 파일로리 제균(eradication) 이력은 상기 혈청검사, 즉 항-HP(헬리코박터 파일로리) 항체 시험을 정성적 추정으로 사용하였다. 이 때, 상기 헬리코박터 파일로리에 대한 혈청검사가 양성이거나 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 있는 피험자는 과거에 헬리코박터 파일로리 감염이 있었다는 것을 나타낸다.
- [71] 결론적으로, 피험자가 현재 또는 과거에 헬리코박터 파일로리에 감염되었다면

모두 헬리코박터 파일로리(HP) 상태가 양성인 것으로 간주하였고, 현재과 과거 모두 헬리코박터 파일로리에 감염된 적이 없었다면 헬리코박터 파일로리(HP) 상태가 음성인 것으로 간주하였다.

[72] **[실시예 1-4] 피험자의 위 조직학적 분류**

[73] 상기 실시예 1-3에서 수득한 10 개의 생검 표본 중 파라핀-포배된 표본을 변형된 감자액(Giemsa), 헤마톡실린(hematoxylin) 및 에오신(eosin)으로 염색하여 각 피험자의 위 조직의 OLGA(operative link on gastric atrophy) 및 OLGIM(operative link on gastric intestinal metaplasia)의 단계를 평가하였다.

[74] **[실시예 2] 통계 분석**

[75] 상기 실시예 1에서 수득한 피험자에 대한 데이터들을 이용하여 Student t-테스트 및 일원 분산 분석(one-way analysis of variance)을 사용하여 각 그룹의 기준선의 특징을 비교하였으며, 그 결과는 하기 실시예 3 내지 8에서 구체적으로 설명하였다. 곡선 하 면적(Area under the curve, AUC) 및 수용자 작용 특징 곡선(receiver operating characteristic curve, ROC curve)을 계산하여 대조군과 비교하여 위암 및 위 이형성증의 검출을 위한 sPG의 최적의 컷오프 값(cutoff values)을 찾았다. AUC가 0.7 이상, 민감도 및 특이도가 70% 이상일 때 유의한 것으로 간주하였다. 그런 다음, 혈청 펩시노겐 I(serum pepsinogen I, sPGI), 혈청 펩시노겐 II(serum pepsinogen II, sPGII) 및 sPGI/II 비율을 두 가지 범주로 나누었다. 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression)을 사용하여, 95%의 신뢰구간 (confidence intervals, Cis)의 교차비(odds ratios, ORs)를 계산하였다. SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 분석을 수행하였다. p-값이 0.05 이하인 경우, 결과는 유의한 것으로 간주되었다.

[76] **[실시예 3] 피험자의 기초 특성(baseline characteristics)**

[77] 상기 실시예 1로부터 수득한 피험자들의 기초 특성은 하기 표 1과 같다.

[78] **[표 1]**

[79] 대조군 피험자의 위 이형성증 및 위암인 피험자의 기초 특성

[80]

특성	전체 (n=2,940)	대조군 피험자 (n=1,463)	위 이형성증 (n=353)	위암 (n=1,124)	P-값	장형 위암 (n=648)	미만형 위암 (n=446)	P-값
성별					<0.001*			<0.001*
여성	1,235 (42.0)	762 (52.1)	116 (32.9)	357 (31.8)		149 (23.0)	198 (44.4)	
남성	1,705 (58.0)	701 (47.9)	237 (67.1)	767 (68.2)		499 (77.0)	248 (55.6)	
연령, 평균, 세	56.95±12.6	53.4±13.0	62.63±9.4	59.75±11.6	<0.001*	62.96±9.5	55.1±12.8	<0.001*
<40	304 (10.3)	240 (16.4)	5 (1.4)	59 (5.2)		6 (0.9)	52 (11.7)	
40-59	1,258 (42.8)	695 (47.5)	119 (33.7)	444 (39.5)		207 (31.9)	222 (49.8)	
≥60	1,378 (46.9)	528 (36.1)	229 (64.9)	621 (55.2)		435 (67.1)	172 (38.6)	
흡연					<0.001*			<0.001*
무(Never)	1,411 (48.0)	860 (59.2)	139 (39.7)	412 (36.9)		205 (31.8)	196 (44.1)	
유(Ever)	1,510 (51.4)	593 (40.8)	211 (60.3)	706 (63.1)		439 (68.2)	248 (55.9)	
음주					0.002*			0.010*
무(Never)	964 (32.8)	523 (36.0)	112 (31.9)	329 (29.5)		171 (26.6)	150 (33.9)	
유(Ever)	1,952 (66.4)	928 (64.0)	239 (68.1)	785 (70.5)		471 (73.4)	293 (66.1)	
짠 식단					<0.001*			0.025*
아님(Not)/보통(moderate)	2,047 (69.6)	1,065 (76.4)	247 (72.6)	735 (68.2)		408 (65.6)	308 (72.1)	
강함(Strong)	765 (26.0)	329 (23.6)	93 (27.4)	343 (31.8)		214 (34.4)	119 (27.9)	
매운 식단					0.012*			0.492
아님(Not)/보통(moderate)	2,028 (69.0)	1,033 (74.9)	250 (74.2)	745 (69.6)		435 (70.4)	290 (68.4)	
강함(Strong)	760 (25.9)	347 (25.1)	87 (25.8)	326 (30.4)		183 (29.6)	134 (31.6)	
위암 가족력					0.001*			0.132
음성(Negative)	2,205 (75.0)	1,049 (72.5)	273 (77.6)	883 (78.9)		501 (77.4)	359 (81.2)	
양성(Positive)	711 (24.2)	397 (27.5)	79 (22.4)	236 (21.1)		146 (22.6)	83 (18.8)	
<i>H. pylori</i> 상태					<0.001*			0.076
음성(Negative)	580 (19.7)	375 (25.9)	42 (12.0)	163 (14.5)		103 (15.9)	54 (12.1)	
양성(Positive)	2,338 (79.5)	1,072 (74.1)	307 (88.0)	959 (85.5)		543 (84.1)	392 (87.9)	
펩시노겐								
sPGL, µg/L	62.38±49.47	66.13±52.27	48.84±42.16	61.74±47.08	<0.001*	54.36±40.37	71.52±53.82	<0.001*
sPGII, µg/L	21.59±22.98	21.23±23.03	17.45±13.75	23.35±24.97	<0.001*	20.82±21.22	26.47±27.78	<0.001*
sPGL/II 비율	3.66±2.73	4.17±3.24	2.93±1.63	3.21±2.05	<0.001*	3.15±2.25	3.30±1.76	0.242
위축증(Atrophy)*					<0.001*			<0.001*
OLGA 0	663 (22.6)	458 (31.3)	35 (10.0)	170 (15.2)		70 (10.9)	92 (20.6)	
OLGA I	517 (17.6)	266 (18.2)	46 (13.0)	205 (18.3)		120 (18.8)	78 (17.7)	
OLGA II	320 (10.9)	98 (6.7)	49 (14.2)	173 (15.4)		123 (19.0)	43 (9.7)	
OLGA III	147 (5.0)	30 (2.1)	35 (10.0)	82 (7.3)		52 (7.9)	28 (6.3)	
OLGA IV	60 (2.0)	12 (0.8)	21 (6.0)	27 (2.4)		19 (2.9)	8 (1.8)	
화생(Metaplasia)*					<0.001*			<0.001*
OLGIM 0	1,197 (40.7)	865 (58.8)	49 (13.9)	283 (25.2)		101 (15.7)	173 (38.8)	
OLGIM I	600 (20.4)	251 (17.1)	84 (23.8)	265 (23.6)		149 (22.8)	107 (23.9)	
OLGIM II	561 (19.1)	174 (11.9)	95 (27.1)	292 (26.0)		199 (30.7)	85 (19.0)	
OLGIM III	322 (11.0)	59 (4.0)	72 (20.6)	191 (17.0)		131 (20.1)	57 (12.7)	
OLGIM IV	135 (4.6)	18 (1.2)	48 (13.7)	69 (6.1)		58 (8.9)	10 (2.2)	

데이터는 숫자(%) 또는 중앙값±SD로 표시됨.

GC, 위암(gastric cancer); *H. pylori*, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*); sPG, 혈청 펩시노겐(serum pepsinogen); OLGA, operative link on gastric atrophy; OLGIM, operative link on gastric intestinal metaplasia.

* 불표는 통계적 유의성을 나타냄; †부적절한 고정(fixation), 부정확한 방향, 및 치밀한 염색과 같은 문제로 인해 위축증 및 장상피화생(intestinal metaplasia)에서 적용할 수 없는 표본을 제외한 피험자.

- [81] 상기 표 1은 위 이형성증 (n=353), 위암 (n=1,124) 및 대조군 (n=1,463)의 기초 특성을 보여준다. 대조군의 평균 연령은 53.4±13.0세이고, 이는 위암 (59.75±11.6세) 및 위 이형성증 (62.63±9.4세) 그룹보다 유의하게 낮았다. 합산된 일원 분산 분석은 대조군, 위 이형성증 군 및 위암군의 세 그룹 중 성별, 흡연/음주 이력, 짠맛/매운 식단, 가족력, 헬리코박터 파일로리(HP) 상태, sPGL, sPGII, sPGL/II 비율, OLGA 단계 및 OLGIM 단계에서 유의한 차이를 나타냈다(표 1). 위암이 조직학적으로 장형 또는 미만형으로 분류될 때, 30 명의 위암 환자는

장형 또는 미만형으로 분류하기 어려웠다(도 1). 따라서, 나머지 1,094 명의 환자는 장형 위암(IGC)군 및 미만형 위암(DGC)군으로 분류되었고, 648명은 장형 위암(IGC)군 (59.2%), 446명은 미만형 위암(DGC)군 (40.8%)으로 분류되었다. 성별, 연령, 흡연/음주 이력, 짠 식이, sPGI 및 sPGII, OLGA 단계, 및 OLGIM 단계의 차이가 위암 하위군에서 나타났다(표 1).

[82] [실시예 4] 위암 병기와 관련된 혈청학적 및 조직학적 특징의 비교

[83] 상기 실시예 3의 위암군에 속하는 피험자들의 실시예 1-2 내지 1-4의 혈청학적 및 조직학적 특징을 비교하였으며, 그 결과는 하기 표 2와 같다.

[84] [표 2] 위암 병기에 대한 혈청학적 및 조직학적 특징의 비교

변수	전체			장형 위암			미만형 위암		
	EGC (n=697)	AGC (n=424)	p-값	EGC (n=479)	AGC (n=169)	p-값	EGC (n=203)	AGC (n=243)	p-값
<i>H. pylori</i> 상태			0.572			0.797			0.297
음성(Negative)	98 (14.1)	65 (15.3)		75 (15.7)	28 (16.6)		21 (10.3)	33 (13.6)	
양성(Positive)	597 (85.9)	359 (84.7)		402 (84.3)	141 (83.4)		182 (89.7)	210 (86.4)	
펩시노겐									
sPGI, µg/L	61.79±43.53	61.75±52.55	0.990	53.83±38.75	55.87±44.73	0.571	79.71±48.43	64.72±57.13	0.003*
sPGII, µg/L	22.71±34.35	24.48±27.47	0.251	19.14±17.78	25.58±28.36	0.001*	30.76±31.72	22.91±23.49	0.003*
sPGI/II 비율	3.30±2.19	3.07±2.19	0.069	3.29±2.40	2.73±1.68	0.005*	3.31±1.66	3.29±1.83	0.896
OLGA*			<0.001*			<0.001*			<0.001*
낮은 위험도	355 (85.3)	190 (79.8)		242 (84.9)	71 (71.7)		102 (85.0)	111 (86.0)	
높은 위험도	61 (14.7)	48 (20.2)		43 (15.1)	28 (28.3)		18 (15.0)	18 (14.0)	
OLGIM†			<0.001*			<0.001*			<0.001*
낮은 위험도	533 (77.4)	304 (74.5)		348 (73.3)	101 (62.0)		172 (86.4)	193 (82.8)	
높은 위험도	156 (22.6)	104 (25.5)		127 (26.7)	62 (38.0)		27 (13.6)	40 (17.2)	

데이터는 숫자(%) 또는 중앙값±SD로 표시됨.

GC, 위암(gastric cancer); EGC, 초기 위암(early gastric cancer); AGC, 진행 위암(advanced gastric cancer); *H. pylori*, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*); sPG, 혈청 펩시노겐(serum pepsinogen); OLGA, operative link on gastric atrophy; OLGIM, operative link on gastric intestinal metaplasia.

* 별표는 통계적 유의성을 나타냄; †부적절한 고정(fixation), 부정확한 방향, 및 치밀한 염색과 같은 문제로 인해 위축증 및 장상피화생(intestinal metaplasia) 군에서 적용할 수 없는 표본을 제외한 피험자.

[86] 먼저, 헬리코박터 파일로리(HP) 상태 및 혈청 펩시노겐(sPGs)과 관련해서는 초기 위암군(early-stage GC) 및 진행 위암군(advanced-stage GC) 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다(표 2). 조직학적 유형에 따라 위암을 분류하여도, 헬리코박터 파일로리(HP) 상태는 여전히 차이가 없었다. 그러나, 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수준은 초기 장형 위암군에 비하여 진행된 장형 위암군이 더 높고($p=0.001$) sPGI/II 비율이 더 낮았다($p=0.005$). 미만형 위암(DGC)의 경우, 초기 단계의 환자는 진행 단계에 있는 환자에 비해 혈청 펩시노겐 I(sPGI)($p=0.003$) 및 혈청 펩시노겐 II(sPGII)($p=0.003$)의 수치가 더 높았다. 조직학적 특징과 관련하여, 진행 장형 위암군은 초기 장형 위암군보다 위축성 위염 및 장상피화생이 더 진행된 것으로 나타났다(표 2).

[87] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 혈청 펩시노겐 II(sPGII)는 미만형 위암과는 달리 장형 위암에서는 초기 단계보다 진행 단계에 있는 피험자에서 더 높았다.

Stemmermann 및 Nomura의 연구에서[Stemmermann GN, Nomura AM. The relation of pepsinogen group II (PGII) expression to intestinal metaplasia and gastric cancer. *Histopathology* 2006;49:45-51], 혈청 펩시노겐 II(sPGII)는 장상피화생이 최소한으로 있거나 전혀 장상피화생이 없는 피험자보다는 중간 또는 광범위한 장상피화생이 있는 환자에서 발현될 가능성이 더 컸다. 상기 연구에서 혈청

펩시노겐 II(sPGII)를 발현한 암은 그렇지 않은 암보다 더 높은 단계인 것으로 밝혀졌으며, 장내 분비샘(intestinalized glands)에서 발생하는 암이 이후 위의 표현형으로 되돌아갈 수 있다고 가정했다. 이에, 본 발명자는 진행 단계의 장형 위암에서의 높은 혈청 펩시노겐 II(sPGII)는 장내 세포로부터 위의 표현형으로의 유도 이후 회귀(postinduction reversion)에서 파생될 수 있다고 가설을 세웠으나, 초기 장형 위암에서, 이러한 현상은 혈청 펩시노겐 II(sPGII)가 그다지 높지 않은 것으로 확인되었다.

[88] [실시예 5] 헬리코박터 파일로리 상태와 혈청 펩시노겐(sPG) 및 OLGA/OLGIM 단계의 관계

[89] 피험자들의 실시예 1-2 내지 1-4의 혈청 펩시노겐(sPGs)의 수준과 OLGA/OLGIM 단계에 있어서의 헬리코박터 파일로리(HP) 상태와의 관계를 확인하였으며, 그 결과는 도 2와 같다.

[90] 도 2a 내지 도 2c에 나타난 바와 같이, 피험자의 헬리코박터 파일로리(HP) 상태에 혈청 펩시노겐(sPGs)은 상당한 차이가 나타났고, HP 상태가 양성인 피험자는 HP 상태가 음성인 피험자에 비해 혈청 펩시노겐 I(sPGI) 및 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수치가 더 높고(도 2a 및 도 2b), sPGI/II의 비율이 더 낮았다(도 2c)(모두 $p < 0.001$). 또한, 위축성 위염 및 장상피화생의 지표인 HP 상태가 양성인 피험자에서 더 높았다($p < 0.001$)(도 2d).

[91] [실시예 6] 혈청 펩시노겐(sPGs) 및 헬리코박터 파일로리 상태와 위 이형성증 또는 위암과의 상관관계

[92] 피험자들의 실시예 1-2 내지 1-4의 혈청 펩시노겐(sPGs)의 수준 및 헬리코박터 파일로리(HP) 상태와 위 이형성증과 위암의 위험도의 관계를 표 3에 나타내었다.

[93] [표 3] 혈청 펩시노겐(sPGs), HP 상태, 위 이형성증, 및 위암의 상관관계

[94]

변수	위 이형성증	위암	장형 위암			미만형 위암		
			전체	EGC	AGC	전체	EGC	AGC
sPGI, $\mu\text{g/L}$								
≥ 70	1	1	1	1	1	1	1	1
< 70	2.06 (< 0.001)*	1.00 (0.996)	1.68 (< 0.001)*	1.68 (< 0.001)*	1.84 (0.003)*	0.68 (0.001)*	0.48 (< 0.001)*	0.94 (0.680)
sPGII, $\mu\text{g/L}$								
< 20	1	1	1	1	1	1	1	1
≥ 20	0.72 (0.009)*	1.32 (< 0.001)*	1.04 (0.722)	0.97 (0.775)	1.24 (0.189)	1.78 (< 0.001)*	3.12 (< 0.001)*	1.12 (0.426)
sPGI/II 비율								
≥ 3	1	1	1	1	1	1	1	1
< 3	2.77 (< 0.001)*	2.25 (< 0.001)*	2.50 (< 0.001)*	2.25 (< 0.001)*	3.40 (< 0.001)*	1.93 (< 0.001)*	1.96 (< 0.001)*	1.91 (< 0.001)*
HP 상태								
(-)	1	1	1	1	1	1	1	1
(+)	2.56 (< 0.001)*	2.06 (< 0.001)*	1.84 (< 0.001)*	1.88 (< 0.001)*	1.76 (0.009)*	2.54 (< 0.001)*	3.03 (< 0.001)*	2.23 (< 0.001)*

데이터는 교차비 (odds ratio)(p-값)으로 표시됨. 성별과 연령에 맞게 조정된 로지스틱 모델.

sPG, 혈청 펩시노겐(serum pepsinogen); HP, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*); GC, 위암(gastric cancer); EGC, 초기 위암(early gastric cancer); AGC, 진행 위암(advanced gastric cancer).

* 별표는 통계적 유의성을 나타냄.

[95] 표 3에 나타난 바와 같이, sPGI/II 비율이 3 미만인 그룹의 교차비(odds ratio, OR)는 위 이형성증 군은 2.77, 위암군은 2.25였다. 위암의 아형 중에서, sPGI/II 비율이 3 미만일 때 장형 위암군(IGC)의 교차비는 미만형 위암군(DGC)보다 높았고(OR, 2.50; $p < 0.001$), 특히 진행 위암 피험자들에서 더 높았다(OR, 3.40;

$p < 0.001$). 대조적으로, 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수준이 $20 \mu\text{g/L}$ 이상인 경우는 미만형 위암군(DGC)에서 더 높았고(OR, 1.78; $p < 0.001$), 특히 초기 위암 피험자들에서 더 높았으나(OR, 3.12; $p < 0.001$) 장형 위암군(IGC)에서는 더 높지 않았다. 혈청 펩시노겐 I(sPGI)의 수준이 $70 \mu\text{g/L}$ 미만이라는 것은 sPGI/II 비율과 비교할 때, 위 이형성증 군(OR, 2.06; $p < 0.001$) 및 장형 위암군(IGC)에서 비슷한 결과를 보였으나(OR, 1.68; $p < 0.001$), 전체 교차비는 낮았다. 또한, 혈청 펩시노겐 I(sPGI)의 수준은 전체 위암과 관련이 없었으나, 대신 혈청 펩시노겐 I(sPGI)의 수준이 높다는 것은 미만형 위암(DGC)과 관련이 있었다. HP 상태의 의미를 조사하였을 때, HP 상태가 양성인 것은 위 이형성증 (OR, 2.56; $p < 0.001$) 및 위암 (OR, 2.06; $p < 0.001$)의 위험 증가와 관련이 있었다. 위암의 유형 중에서, HP 상태가 양성일 때 장형 위암(IGC)보다 미만형 위암(DGC)의 위험도가 훨씬 더 높았다 (OR, 2.54; $p < 0.001$).

- [96] 종래 위암 바이오마커로서 펩시노겐은 혈청 펩시노겐 I 및 혈청 펩시노겐 I과 II의 비율(sPGI/II)이 주로 사용된 점을 고려할 때, 상기 결과는 혈청 펩시노겐 I 및 혈청 펩시노겐 I과 II의 비율(sPGI/II)은 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하는 바이오마커로서 적절하지 않음을 보여준다. 구체적으로, 대조군과 비교한 혈청 펩시노겐 I 수준의 위암에 대한 교차비(odd ratio, OR)는 한국에서 위암 검진에 대한 바이오마커로서 유의하지 않았다(OR, 1.00). 위암을 장형 위암으로 한정시켜 보면, 교차비는 1.68 이지만(초기 위암은 1.68, 진행 위암은 1.84), 여전히 종래의 일본의 연구와 비교했을 때는 위암 진단을 위한 바이오마커로 사용하기에는 불충분하다[Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, et al. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1090-1096.][Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245-253.][Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999;44:693-697.][Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004;11:141-147.][Hattori Y, Tashiro H, Kawamoto T, Kodama Y. Sensitivity and specificity of mass screening for gastric cancer using the measurement of serum pepsinogens. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:1210-1215]. 이러한 결과는 장형 위암과 미만형 위암의 비율의 차이, 헬리코박터 파일로리 감염률, 헬리코박터 파일로리 제균율 및 시험 장비에서의 차이와 같은 다양한 요인 때문일 것으로 추정된다[Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006;163:629-637.][Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric

cancer. Int J Cancer 2004;109:138-143.][Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. Gut 2005;54:764-768]. 또한, PGI/II 비율의 3 미만의 컷오프는 위 이형증에서 2.77, 위암에서 2.25의 교차비를 가지지만, sPGI/II 비율은 미만형 위암보다 장형 위암에서, 초기 위암보다 진행 위암에서, 바이오마커로 더 적합하고, 특히 진행 장형 위암에서 가장 적절한 것으로 나타났다(OR, 3.40). 이러한 결과는 조직학적 유형 및 단계에 따라 상이한 등급의 위축성 위염 및 장상피화생과 관련이 있는 것으로 생각된다. 또한, OLGA 및 OLGIM 단계가 실제로 미만형 위암보다 장형 위암에서, 그리고 초기 위암보다 진행 위암에서 더 높았는바, sPGI/II 비율은 위축성 위염에 대한 적절한 바이오마커이고 장형 위암과 밀접한 관련이 있는 것을 확인하였다.

- [97] **[실시예 7] 위암 예측 또는 진단을 위한 혈청 펩시노젠 II(sPGII)의 검출력 확인**
- [98] 상기 실시예 6을 통해 높은 수준의 혈청 펩시노젠 II(sPGII)가 초기 미만형위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커가 될 수 있음을 확인하였는바, 이의 유용성을 확인하기 위해 AUC(area under the curve)를 계산하였으며, 그 결과는 도 3 및 도 4에 나타내었다.
- [99] 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이, 혈청 펩시노젠 II(sPGII)는 위암 전체(도 3a) 및 미만형 위암 전체(도 3b)에 대한 민감도 및 특이도를 갖는 유의한 AUC를 나타내지 않았다. 그러나, 미만형 위암을 초기 및 진행 암으로 나누면, 초기 미만형 위암에서 AUC가 증가했다. ROC 곡선(receiver operating characteristic curve, ROC curve)에 따르면, 민감도 62.9% 및 특이도 61.2%로 초기 미만형 위암 예측 또는 진단을 위한 최적 혈청 펩시노젠 II(sPGII) 수준의 컷오프 값은 20 µg/L 이었다(AUC 0.636). 초기 미만형 위암의 피험자를 40 세를 기준으로 분류할 때, 혈청 펩시노젠 II(sPGII)의 수준은 40 세 이상의 피험자보다 40 세 미만의 피험자에서 훨씬 유의하게 높은 진단력을 나타내었다 (도 3c 및 도 3d) (AUC 0.766, 민감도 75.0%, 특이도 74.2%). 또한, 40 세 미만의 여성 피험자들에서 혈청 펩시노젠 II(sPGII)의 수준은 40 세 이상의 피험자, 및 40 세 미만의 남성 및 여성을 모두 포함한 피험자보다 훨씬 높은 민감도 및 특이도를 나타내었다(AUC 0.824, 민감도 81.3%, 특이도 78.1%)(도 4).
- [100] **[실시예 8] 미만형 위암 예측 또는 진단에 대한 혈청 펩시노젠 II(sPGII)와 헬리코박터 파일로리(HP) 상태의 상관관계**
- [101] 실시예 1 내지 7까지의 결과를 종합하여 미만형 위암 예측 또는 진단을 위한 가장 강력한 모델을 찾기 위해, 위험 계층분석(risk stratification analysis)을 수행하였으며, 그 결과는 표 4와 같다.
- [102] **[표 4] 혈청 펩시노젠 II(sPGII) 및 HP 상태 결합에 의한 미만형 위암의 위험도 계층화**
- [103]

변수	위험도	HP/sPGII	미만형 위암	초기 미만형 위암	진행 미만형 위암
전체	낮음(Low)	- / -	1	1	1
	중간(Intermediate)	+ / -	2.26 (<0.001)	1.82 (0.040)	2.53 (<0.001)
	높음(High)	+ / +	1.57 (0.193)	1.55 (0.411)	1.59 (0.292)
연령 ≥ 40세	낮음(Low)	- / -	1	1	1
	중간(Intermediate)	+ / -	2.21 (<0.001)	1.73 (0.079)	2.32 (<0.001)
	높음(High)	+ / +	1.55 (0.219)	1.49 (0.460)	1.46 (0.391)
연령 < 40세	낮음(Low)	- / -	1	1	1
	중간(Intermediate)	+ / -	2.88 (<0.001)	1.63 (0.353)	1.83 (0.021)
	높음(High)	+ / +	4.32 (<0.001)	1.49 (0.460)	1.46 (0.391)
남성 < 40세	낮음(Low)	- / -	1	1	1
	중간(Intermediate)	+ / -	2.88 (<0.001)	1.63 (0.353)	1.83 (0.021)
	높음(High)	+ / +	4.32 (<0.001)	1.49 (0.460)	1.46 (0.391)
여성 < 40세	낮음(Low)	- / -	1	1	1
	중간(Intermediate)	+ / -	2.88 (<0.001)	1.63 (0.353)	1.83 (0.021)
	높음(High)	+ / +	4.32 (<0.001)	1.49 (0.460)	1.46 (0.391)

데이터는 교차비(odds ratio)(p-값)로 표시됨. 저 위험도(Low risk), (HP -/PG -); 중간 위험도(Intermediate risk), (HP +/PG -) 또는 (HP -/PG +); 고 위험도(high risk), (HP +/PG +). PG II ≥ 20 µg/L인 피험자는 PG (+)로 분류됨. 성별과 연령에 맞게 조정된 로지스틱 모델. GC, 위암(gastric cancer); sPG, 혈청 펩시노겐(serum pepsinogen); HP, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*); DGC, 미만형 위암(diffuse gastric cancer).

* 별표는 통계적 유의성을 나타냄.

- [104] 표 4에 나타난 바와 같이, 헬리코박터 파일로리(HP) 상태와 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수준이 20 µg/L 인지에 따라서, 헬리코박터 파일로리(HP) 상태가 음성이고 혈청 펩시노겐 II(sPGII)가 20 µg/L 미만이면 저 위험군, 헬리코박터 파일로리(HP) 상태가 양성이거나 혈청 펩시노겐 II(sPGII)가 20 µg/L 이상이면 중간 위험 군, 헬리코박터 파일로리(HP) 상태가 양성이고 혈청 펩시노겐 II(sPGII)가 20 µg/L 이상이면 고 위험군으로 나누었다. 저 위험군과 비교할 때 고 위험군의 미만형 위암의 교차비는 3.44이었다 ($p < 0.001$). 또한, 초기 미만형 위암군(OR, 5.20; $p < 0.001$)은 진행 미만형 위암군(OR, 1.92; $p = 0.013$)에 비해 고 위험군과 더 높은 연관성을 보였다. 한편, 피험자의 연령과 성별로 하위 그룹을 분석했을 때, 고 위험군에서 40 세 이하의 초기 미만형 위암의 교차비는 12.76 ($p = 0.001$)이었고, 초기 미만형 위암의 교차비는 40세 미만의 여성에서 가장 높은 것으로 나타났다 (OR, 21.00; $p = 0.006$).
- [105] 즉, 초기 미만형 위암의 위험도는 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수준이 20 µg/L 이상 (OR, 3.12)이고 헬리코박터 파일로리(HP) 상태가 양성일 때(OR, 3.03) 유의하게 증가하고, 이 두 가지 조건이 함께 존재하면, 교차비(OR)는 12.76임을 확인하였다.
- [106] 종합적으로, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 피험자의 혈청 펩시노겐 II(sPGII)의 수준을 측정할 수 있는 체제를 포함하는 조성물은 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단할 수 있으며, 더 나아가 상기 혈청 펩시노겐 II의 수준과 함께 헬리코박터 파일로리(HP)에 현재 또는 과거에 감염된 이력이 있는지

여부는 초기 미만형 위암을 높은 민감도 및 특이도로 예측 또는 진단할 수 있음을 확인하였다. 특히, 미만형 위암의 위험도가 높은 40 세 미만의 여성에서 혈청 펩시노젠 II의 수준과 헬리코박터 파일로리(HP) 상태는 내시경 전 수행할 수 있는 비침습적인 마커로 유용하게 활용할 수 있음을 알 수 있었다.

산업상 이용가능성

- [107] 본 발명의 일 측면에서, 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하기 위한 바이오마커로 혈청 펩시노젠 II를 발굴하였는바, 내시경 검사 전에 비침습적인 수단으로 혈청 펩시노젠 II를 측정함으로써 초기 미만형 위암 여부를 높은 민감도 및 특이도로 예측 또는 진단할 수 있으며, 나아가 동일한 샘플, 예를 들어 혈청에서 혈청 펩시노젠 II 수준과 헬리코박터 파일로리 감염 이력을 동시에 측정 또는 검출함으로써 과정을 단순화시켜, 단일 단계 수행을 통해 시간 및 비용 효율적으로 피험자의 초기 미만형 위암을 예측 또는 진단하는 데 이용할 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 40세 미만의 피험자의 샘플에서 펩시노겐 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 피험자는 여성인, 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 샘플은 혈청, 혈장, 전혈, 소변, 타액 및 눈물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 샘플은 혈청인, 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 헬리코박터 파일로리 균(*Helicobacter pylori*) 검출 제제를 추가로 포함하는, 조성물.
- [청구항 6] 40세 미만의 여성의 혈청에서 펩시노겐 II(pepsinogen II, PGII)의 수준을 측정하는 제제 및 헬리코박터 파일로리 균(*Helicobacter pylori*) 검출 제제를 포함하는 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단용 조성물.
- [청구항 7] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단용 키트.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 키트는 피험자의 혈청에 적용되는 것인, 키트.
- [청구항 9] 제7항에 있어서,
상기 키트는 피험자의 샘플로부터 얻어진 펩시노겐 II의 검출량이 20 µg/L 이상인 경우 초기 미만형 위암인 것으로 예측 또는 진단하는 것인, 키트.
- [청구항 10] 제7항에 있어서,
상기 키트는 헬리코박터 파일로리 균(*Helicobacter pylori*) 검출 제제를 포함하는 조성물을 포함하고,
상기 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제는 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소분해효소 검사(rapid urease testing) 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검사를 위한 제제이고,
상기 조직학적 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 염색 시험이고,
상기 배양 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 헬리코박터 파일로리 균 배양 시험이며,
상기 혈청검사는 상기 피험자의 혈청으로부터 헬리코박터 파일로리 균에 대한 항체인 면역글로불린 G(immunoglobulin G, IgG)를 측정하는 것인, 키트.
- [청구항 11] 제10항에 있어서,

상기 혈청검사는 세균응집반응(bacterial agglutination), 보체결합(complement fixation), 간접면역형광(indirect immunofluorescence test) 및 면역측정법(immunoassay)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 키트.

[청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 면역측정법은 효소결합 면역흡착법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), 화학발광 면역측정법(chemiluminescent immunoassay) 및 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 키트.

[청구항 13] 제10항에 있어서,
상기 키트는 피험자의 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, HP) 상태의 양성 또는 음성 분류 기준이 하기와 같은, 키트:
i) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성;
ii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험 및 신속 요소 분해효소 검사가 모두 음성이고, 상기 혈청검사가 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성;
iii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 있으면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; 및
iv) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 없으면 헬리코박터 파일로리 상태는 음성.

[청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 키트는 초기 미만형 위암의 고위험군, 중간 위험군 및 저위험군 분류 기준이 하기와 같은, 키트:

- a) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 이상이고 헬리코박터 파일로리 상태가 양성이면 초기 미만형 위암의 고위험군;
- b) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 이상 및 헬리코박터 파일로리 상태가 양성으로 이루어진 군에서 어느 하나만 해당하는 경우 초기 미만형 위암의 중간 위험군; 및
- c) 상기 펩시노젠 II의 검출량이 20 µg/L 미만이고 헬리코박터 파일로리 상태가 음성이면 초기 미만형 위암의 저위험군.

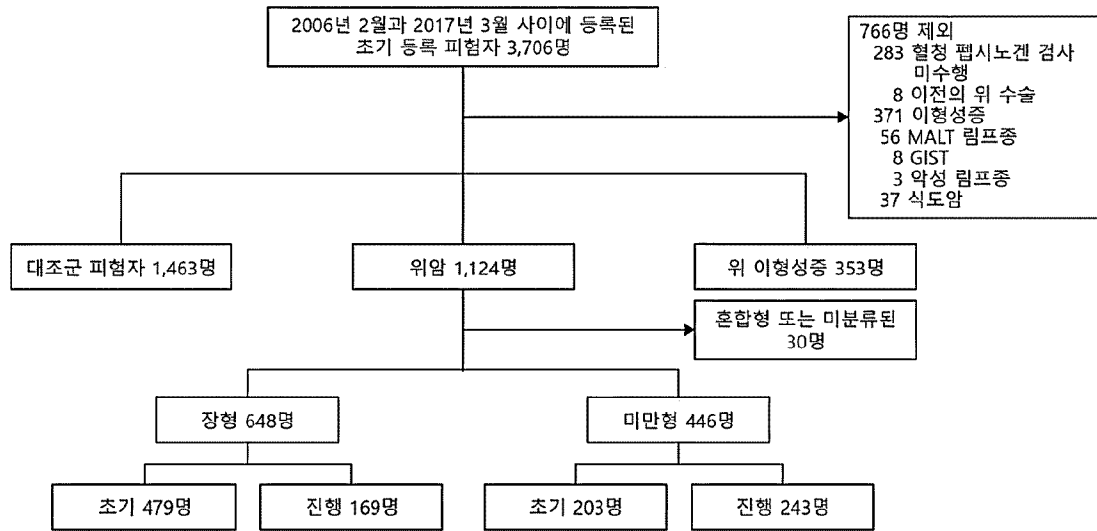
[청구항 15] 40세 미만의 피험자의 샘플로부터 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII) 수준을 측정하는 단계;를 포함하는, 초기 미만형(diffuse-type) 위암 예측 또는 진단을 위한 정보제공방법.

[청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 피험자는 여성인, 정보제공방법.

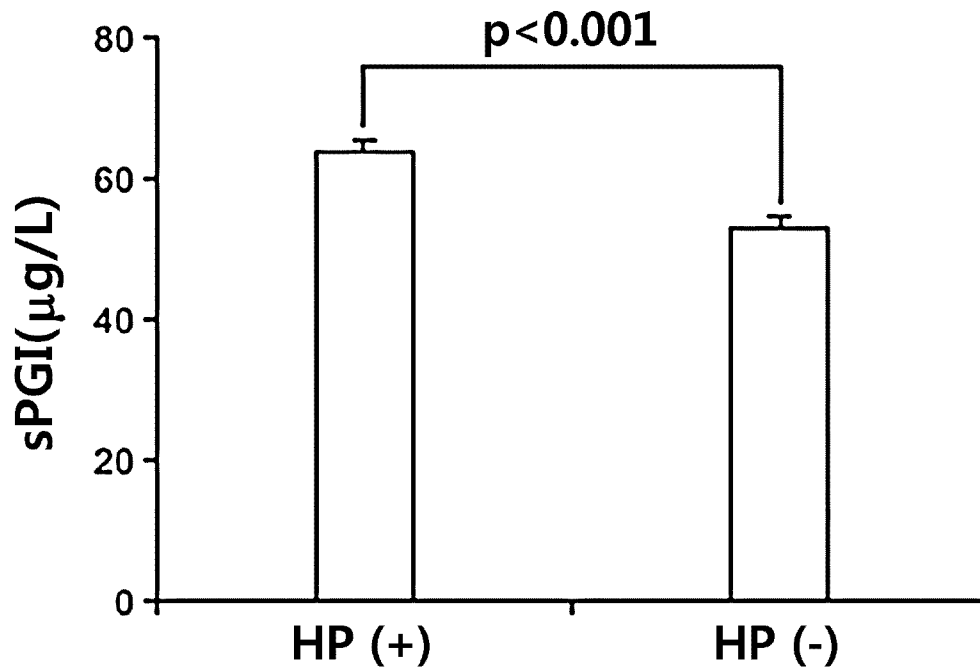
- [청구항 17] 제15항에 있어서,
상기 샘플은 혈청인, 정보제공방법.
- [청구항 18] 제15항에 있어서,
상기 정보제공방법은 상기 펩시노젠 II 수준이 20 µg/L 이면 초기 미만형 위암인 것으로 예측 또는 진단하는, 정보제공방법.
- [청구항 19] 제15항에 있어서,
상기 정보제공방법은 상기 피험자의 헬리코박터 파일로리 균(*Helicobacter pylori*, HP) 감염여부를 측정하는 단계;를 추가로 포함하는, 정보제공방법.
- [청구항 20] 제19항에 있어서,
상기 헬리코박터 파일로리 균 감염여부 측정은 상기 헬리코박터 파일로리 균 검출 제제는 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소분해효소 검사(rapid urease testing) 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하고,
상기 조직학적 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 염색 시험이고,
상기 배양 시험은 상기 피험자의 위로부터 분리된 생검 표본에 대한 헬리코박터 파일로리 균 배양 시험이며,
상기 혈청검사는 상기 피험자의 혈청으로부터 헬리코박터 파일로리 균에 대한 항체인 면역글로불린 G(immunoglobulin G, IgG)를 측정하는 것인, 정보제공방법.
- [청구항 21] 제20항에 있어서,
상기 정보제공방법은 피험자의 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, HP) 상태를 하기와 같은 기준에 따라 양성 또는 음성으로 분류하고:
i) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성;
ii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험 및 신속 요소 분해효소 검사가 모두 음성이고, 상기 혈청검사가 양성이면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성;
iii) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 있으면 헬리코박터 파일로리 상태는 양성; 및
iv) 상기 조직학적 시험, 배양 시험, 신속 요소 분해효소 검사 및 혈청검사가 음성이고, 피험자가 헬리코박터 파일로리 제균 이력이 없으면 헬리코박터 파일로리 상태는 음성,
상기 피험자의 펩시노젠 II의 수준 및 헬리코박터 파일로리 상태에 따라 피험자가 초기 미만형 위암의 고위험군, 중간 위험군 및 저위험군 중 어느 하나 인 것으로 예측 또는 진단하는, 정보제공방법:

- a) 상기 펩시노겐 II의 검출량이 20 µg/L 이상이고 헬리코박터 파일로리 상태가 양성이면 초기 미만형 위암의 고위험군;
- b) 상기 펩시노겐 II의 검출량이 20 µg/L 이상 및 헬리코박터 파일로리 상태가 양성으로 이루어진 군에서 어느 하나만 해당하는 경우 초기 미만형 위암의 중간 위험군; 및
- c) 상기 펩시노겐 II의 검출량이 20 µg/L 미만이고 헬리코박터 파일로리 상태가 음성이면 초기 미만형 위암의 저위험군.

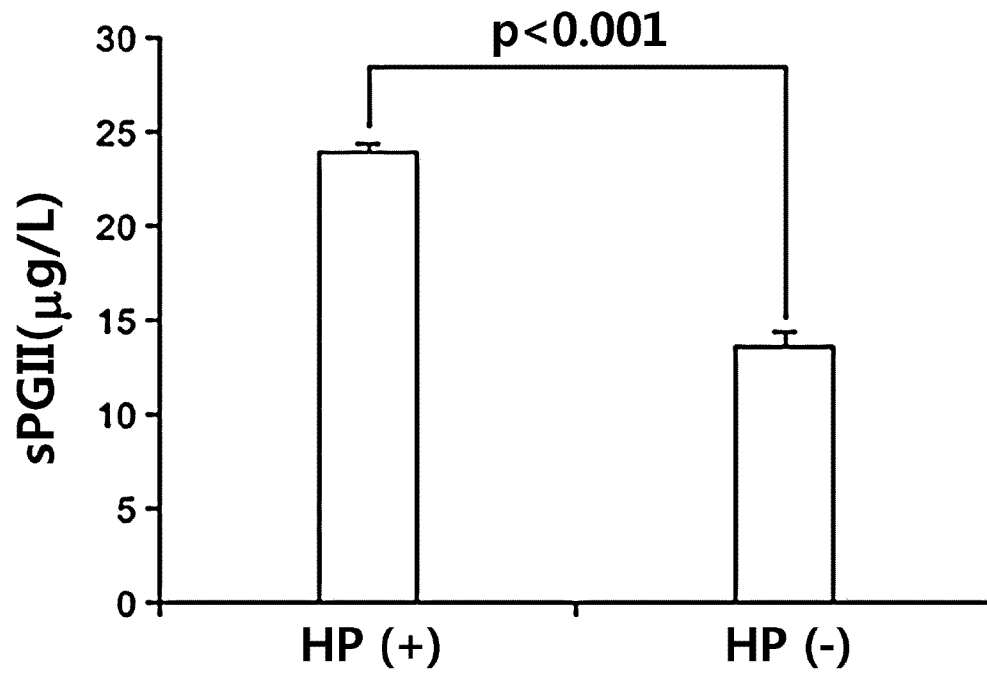
[도1]



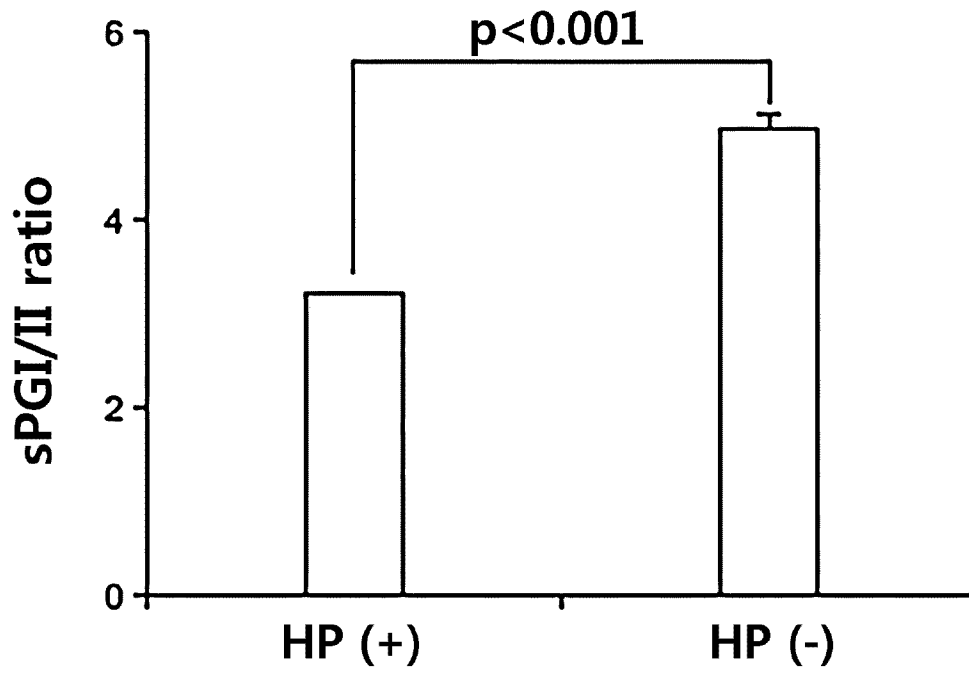
[도2a]



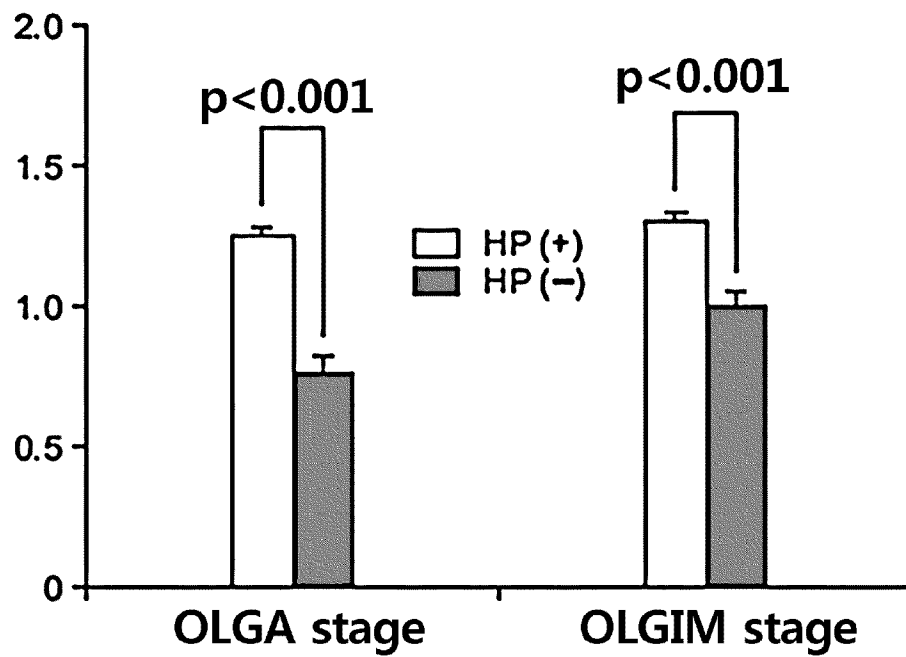
[도2b]



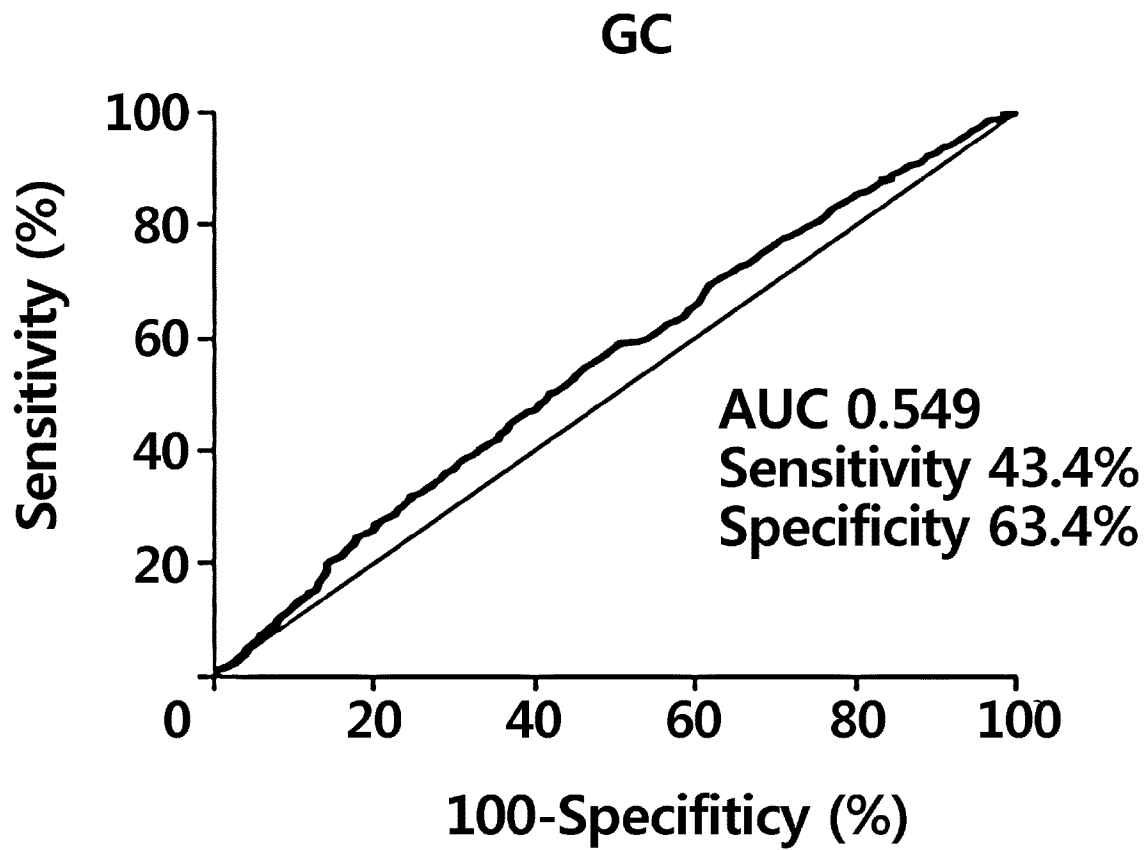
[도2c]



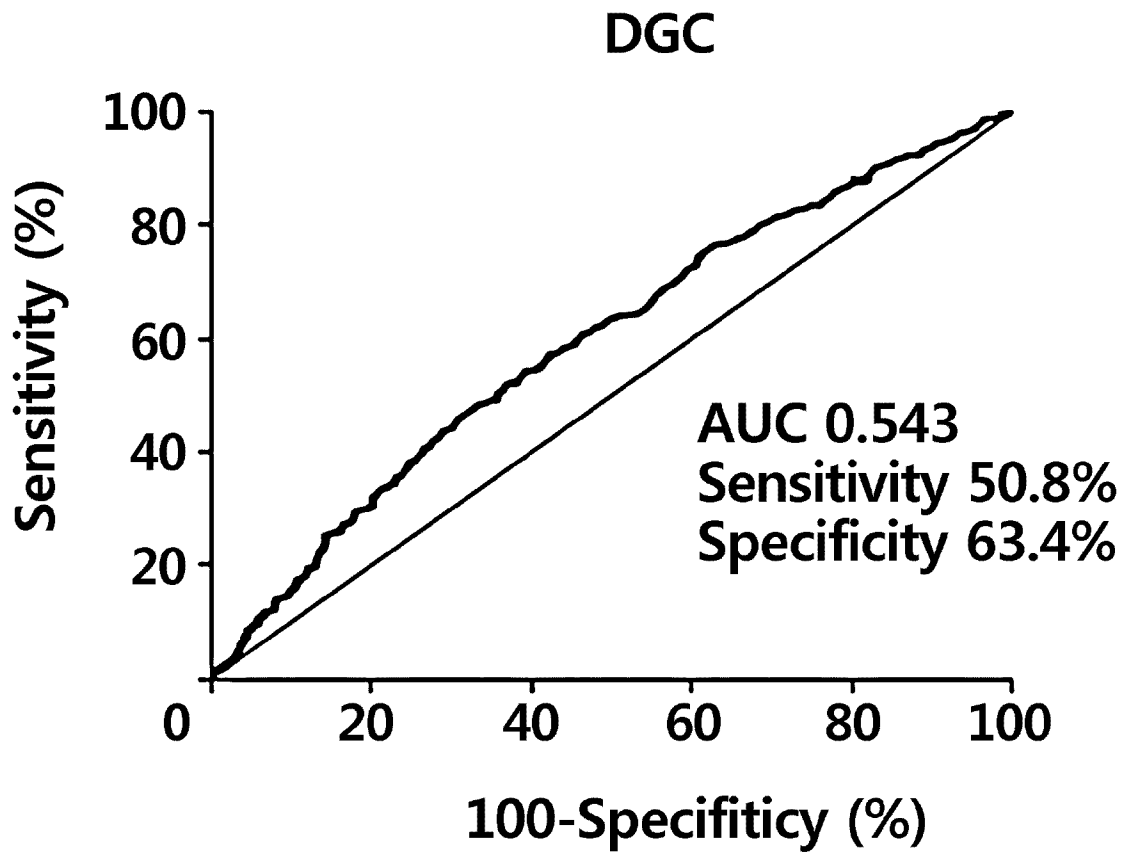
[도2d]



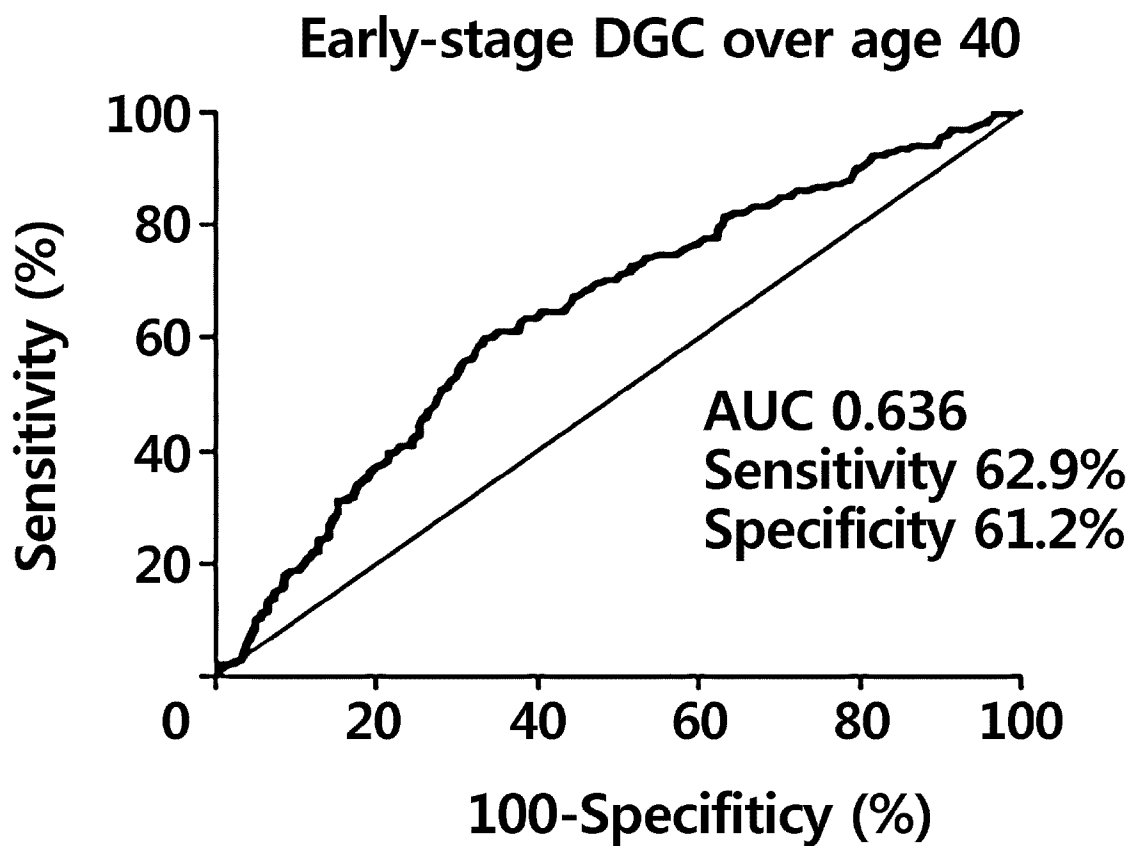
[도3a]



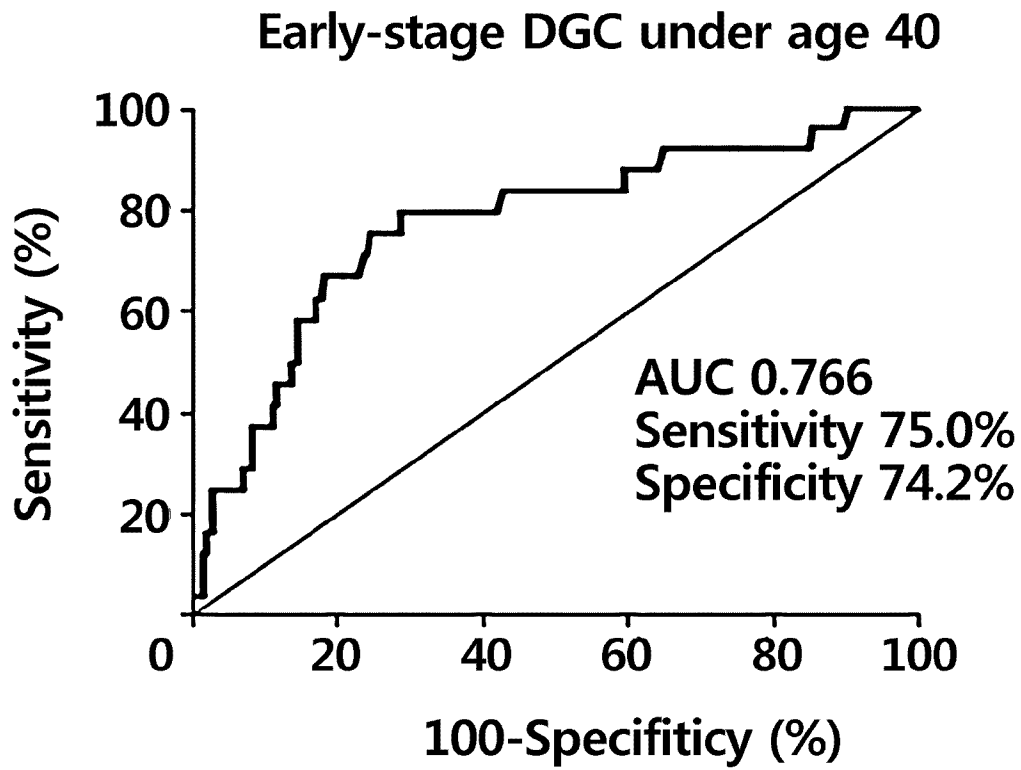
[도3b]



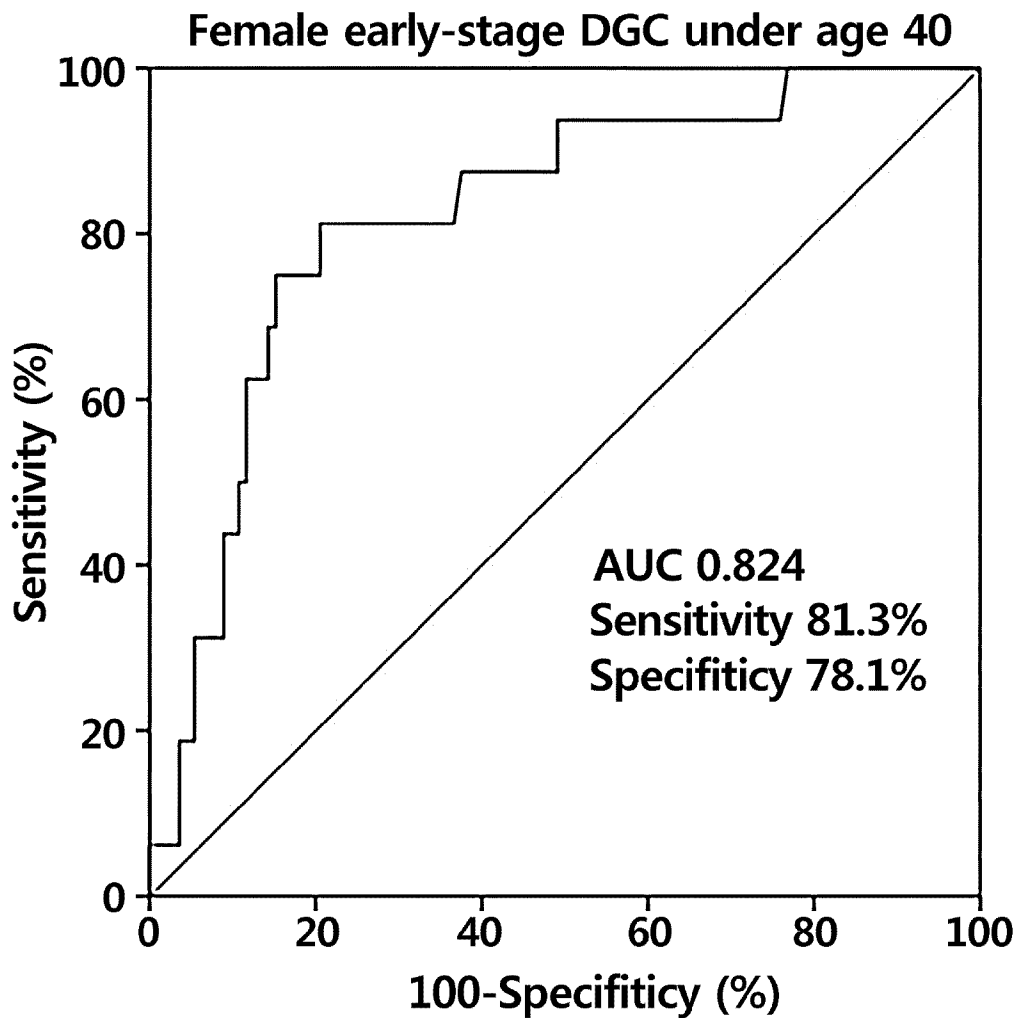
[도3c]



[도3d]



[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/012575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/574(2006.01)i; G01N 33/569(2006.01)i; C12Q 1/04(2006.01)i; C12Q 1/58(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/574(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 펩시노젠 II(pepsinogen II, PGII), 초기 미만형 위암(diffuse-type gastric cancer), 혈청(serum), 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori), 바이오마커(biomarker)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	KIKUCHI, Shogo et al. Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adults. Cancer. 01 June 1994, vol. 73, no. 11, pp. 2695-2702. See abstract; pages 2697-2701; figure 2; and table 4.	1-4,7,8,15-17 5,6,10-13,19,20 9,14,18,21
Y	LEE, Sun-Young. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and helicobacter pylori infection. The Korean Journal of Internal Medicine. September 2016, vol. 31, no. 5, pp. 835-844. See abstract; and page 841.	5,6,10-13,19,20
Y	YOSHIDA, Takeichi et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. International Journal of Cancer. 2014, vol. 134, no. 6, pp. 1445-1457. See page 1446.	10-13,20
A	KIM, Nayoung et al. The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer. Gut and Liver. September 2010, vol. 4, no. 3, pp. 307-319. See abstract; and pages 307-319.	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 April 2021

Date of mailing of the international search report

08 April 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/012575

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	황일란 등. 위암 환자에서의 Helicobacter pylori IgG 항체 양성률과 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도. 대한내과학회지. 1995, vol. 49, no. 4, pp. 492-500 (HWANG, Il Ran et al. Helicobacter pylori infection and serum pepsinogen level in gastric carcinoma. The Korean Journal of Medicine.). See pages 492-500.	1-21
X	BAEK, Sung Min et al. Role of serum pepsinogen II and helicobacter pylori status in the detection of diffuse-type early gastric cancer in young individuals in south korea. Gut and Liver. 20 September 2019(online publication date), vol. 14, no. 4, pp. 439-449. See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	보도자료. 예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측 가능. 분당서울대학교병원. 02 October 2019. non-official translation (Press information. Blood Tests can Predict the Risk of Developing Diffuse Type Gastric Cancer with Poor Prognosis among Young People. Seoul National University Bundang Hospital.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 간단한 혈액검사로 발병위험도 알 수 있다. 헬스경향. 02 October 2019. non-official translation (online article. Blood Tests can Predict the Risk of Developing Diffuse Type Gastric Cancer with Poor Prognosis among Young People. K-health.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 나이 젊더라도 혈청 펩시노겐II 높다면 위암 위험 높아. MEDICAL Observer. 02 October 2019. non-official translation (online article. Even if You are Young, if Serum Pepsinogen II is High, the Risk of Gastric Cancer is High.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측. 헬스오(Health O). 02 October 2019. non-official translation (online article. Blood Tests can Predict the Risk of Developing Diffuse Type Gastric Cancer with Poor Prognosis among Young People.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측 가능. 매일경제. 02 October 2019. non-official translation (online article. Blood Tests can Predict the Risk of Developing Diffuse Type Gastric Cancer with Poor Prognosis among Young People. Maeil Business Newspaper.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측 가능. 메디팜스투데이. 02 October 2019. non-official translation (online article. Blood Tests can Predict the Risk of Developing Diffuse Type Gastric Cancer. Pharmstoday.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 40세 미만 조기위암, 혈액검사로 미리 알아낼 수 있다. 연합뉴스. 02 October 2019. non-official translation (online article. Early Gastric Cancer under the Age of 40 can be Determined in Advance through Blood Tests. Yonhapnews.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측 가능. 뉴스인(Newsin). 02 October 2019. non-official translation (online article. Blood Tests can Predict the Risk of Developing Diffuse Type Gastric Cancer with Poor Prognosis among Young People.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 40세 미만 조기 암, 혈액검사로 예측. 한국경제. 03 October 2019. non-official translation (online article. Early Cancer under the Age of 40 is Predicted by Blood Tests. The Korea Economic Daily.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/012575

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	뉴스기사. 위암, 내시경, 혈액검사 두트랙으로 조기발견 가능성 커져. 아시아투데이. 04 October 2019. non-official translation (online article. Gastric Cancer is more likely to be Detected Early with Two Tracks of Endoscopy and Blood Tests. Asia Today.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 젊은층에 흔한 미만형 위암, 혈액검사로만 발병 위험 예측한다. 한국일보. 08 October 2019. non-official translation (online article. The Risk of Developing Diffuse Type Gastric Cancer, which is Common in Young People, can only be Predicted by Blood Tests. The Hankook Ilbo.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	칼럼. 제2의 장진영을 막으려면 펩시노겐2 검사를 알아두세요. 의학채널 비온뒤. 10 October 2019. non-official translation (column. To stop the 2nd JANG, Jin Young, Please know that the Pepsinogen 2 Test. Medical YouTube Channel After the Rain.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	YouTube. 젊은 여성에게 폐암보다 예후가 좋지 않은 위암, 예방을 위해 펩시노겐II 검사를 알아두세요. 의학채널 비온뒤, 14 October 2019. non-official translation (Please know that the Pepsinogen II Test to Prevent Gastric Cancer with a Poorer Prognosis than Lung Cancer for Young Women. Medical YouTube Channel After the Rain.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21
X	뉴스기사. 위암은 순환암? "미만성"은 발견시 대부분 3, 4기. 조선일보. 29 October 2019. non-official translation (online article. Gastric Cancer is Mild Cancer? Most of the "Diffuse" are the Third and Fourth Stages when Discovered. Chosunilbo.). See entire document. *This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-21

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) G01N 33/574(2006.01)i; G01N 33/569(2006.01)i; C12Q 1/04(2006.01)i; C12Q 1/58(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) G01N 33/574(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 펩시노겐 II(pepsinogen II, PGII), 초기 미만형 위암(diffuse-type gastric cancer), 혈청(serum), 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori), 바이오마커(biomarker)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y A	KIKUCHI, SHOGO 등, 'Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adults', Cancer, 1994년 6월 1일, 73권, 11호, 페이지 2695-2702 요약; 페이지 2697-2701; 그림 2; 및 표 4	1-4,7,8,15-17 5,6,10-13,19,20 9,14,18,21
Y	LEE, SUN-YOUNG, 'Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and helicobacter pylori infection', The Korean Journal of Internal Medicine, 2016년 9월, 31권, 5호, 페이지 835-844 요약; 및 페이지 841	5,6,10-13,19,20
Y	YOSHIDA, TAKEICHI 등, 'Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric astrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer', International Journal of Cancer, 2014년, 134권, 6호, 페이지 1445-1457 페이지 1446	10-13,20
A	KIM, NAYOUNG 등, 'The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer', Gut and Liver, 2010년 9월, 4권, 3호, 페이지 307-319 요약; 및 페이지 307-319	1-21
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☐ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년04월07일(07.04.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년04월08일(08.04.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	황일관 등, '위암 환자에서의 Helicobacter pylori IgG 항체 양성률과 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도', 대한내과학회지, 1995년, 49권, 4호, 페이지 492-500 페이지 492-500	1-21
X	BAEK, SUNG MIN 등, 'Role of serum pepsinogen II and helicobacter pylori status in the detection of diffuse-type early gastric cancer in young individuals in south korea', Gut and Liver, 2019년 9월 20일(온라인 게재일), 14권, 4호, 페이지 439-449 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	보도자료, '예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측 가능', 분당서울대학교병원, 2019년 10월 2일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 간단한 혈액검사로 발병위험도 알 수 있다', 헬스경향, 2019년 10월 2일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '나이 젊더라도 혈청 펩시노겐II 높다면 위암 위험 높아', MEDICAL Observer, 2019년 10월 2일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측', 헬스오(Health O), 2019년 10월 2일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측 가능', 매일경제, 2019년 10월 2일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측 가능', 메디팜스투데이, 2019년 10월 2일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '40세 미만 조기위암, 혈액검사로 미리 알아낼 수 있다', 연합뉴스, 2019년 10월 2일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '예후 나쁜 젊은층 미만형 위암, 혈액검사로 발병위험 예측 가능', 뉴스인(Newsin), 2019년 10월 2일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '40세 미만 조기 암, 혈액검사로 예측', 한국경제, 2019년 10월 3일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '위암, 내시경, 혈액검사 투트랙으로 조기발견 가능성 커져', 아시아투데이, 2019년 10월 4일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '젊은층에 흔한 미만형 위암, 혈액검사로만 발병 위험 예측한다', 한국일보, 2019년 10월 8일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	칼럼, '제2의 장진영을 막으려면 펩시노젠2 검사를 알아두세요', 의학채널 비온뒤, 2019년 10월 10일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	YouTube, '젊은 여성에게 폐암보다 예후가 좋지 않은 위암, 예방을 위해 펩시노젠II 검사를 알아두세요', 의학채널 비온뒤, 2019년 10월 14일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21
X	뉴스기사, '위암은 순환암?' '미만성'은 발견시 대부분 3, 4기', 조선일보, 2019년 10월 29일 전문 *본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-21