



KR9800529

KAERI/RR-1782/97

악성 골종양에서 종양표지자로 골분획 Alkaline phosphatase의 유용성

- Significance of bone specific alkaline phosphatase
as a tumor marker in malignant bone tumor -

연구기관
원자력병원

한국원자력연구소

h 29-41

제 출 문

한 국 원 자 력 연 구 소 장 귀 하

본 보고서를 "악성골종양에서 종양표지자로 골분획 Alkaline phosphatase의 유용성" 과제의 최종 보고서로 제출합니다.

1998년 1월 25일

연구 기관 명 : 정형외과

연구 책임자 : 전 대 근

연 구 원 : 전 대 근

허 광

감 수 위 원 : 장 자 준

홍 석 일

박 상 윤

정 명 희

요 약 문

I.제목 : 악성 골종양에서 종양표지자로 골분획 alkaline phosphatase
의 유용성

II.연구개발의 목적 및 필요성

골종양 환자에서는 적절한 종양표지자가 알려져 있지 않다. 현재까지 혈청 총 alkaline phosphatase가 유용한 것으로 알려져 있으나 간분획 등의 간섭에 의하여 종양표지자로서 유용성이 저하된다. 악성골종양환자의 진단 및 치료과정에서 bone specific alkaline phosphatase를 wheat germ lectin을 이용한 화학적 방법과 전기영동법으로 각각 측정 후 환자의 임상 상태 반영정도를 비교분석하여 어느 검사가 좀더 환자의 치료에 대한 반응정도를 잘 알 수 있는지 연구하는 것이 목적이며 이것을 응용하면 환자의 예후 판단에 도움을 줄 수 있다.

III.연구개발 내용 및 범위

본원 정형외과에 입원한 악성 골연부 종양환자중 1)골육종 환자는 화학요법 전, 화학요법 1주기시행 후, 수술 직전 및 수술 후 10일 경에 혈액을 채취하였고 술후 화학요법 중인 환자도 일부 포함시켰다. 2) 골형성이나 파괴가 심하지 않은 양성이나 전이성 골종양을 대상으로 하였다. 모두 40명의 골종양 환자에서 58 sample을 얻었다.

골 ALP의 측정에 두가지의 방법을 사용하였다.

1)Wheat germ lectin precipitation method

연구 대상환자의 혈액을 10cc 채취하여 -24도에 보관하였다. 환자의 serum 150uL에 Triton X-100 surfactant solution(Merck)을 15uL가한 후 37°C

water bath에서 30분간 incubation한 후 wheat germ lectin solution을 150uL 가하고 다시 37°C water bath에서 30분간 incubation하였다.

이와같이 2회 incubation한 후 2000G에서 15분간 원심분리를 시행하였다. 침전물은 건드리지 않고 상층액만 채취하여 ALP activity를 측정하였으며 측정된 값에서 희석된 정도를 보정하기 위하여 희석배수 2.1을 곱하였다. 즉 골의 ALP= Total ALP- supernatant ALP(non-BALP)x2.1 로 측정할 수 있었다.

2)electrophoresis

전기영동법은 본원의 측정장비 미비로 외부에 수탁 검사를 시행하였다.

3)결과판정

두 방법의 결과를 비교하였고 환자의 임상상과 상호연관이 있는지 검토하였다.

IV 연구 결과

alkaline phosphatase 측정 대상질환은 골육종이 23례, 연부조직 종양이 5례, 전이성 종양이 4례, 유잉육종이 3례, 내연골종이 1례, 연골육종이 1례, 거대세포종이 1례, 골의 악성 섬유육종이 1례, 골 연골 점액성 섬유종이 1례였다.

방사선소견상 골형성 소견이 24례, 골흡수 소견이 12례, 골 형성 및 흡수와 관계없는 것이 4례였다. 측정된 결과를 골형성 질환은 화학요법전, 화학요법후, 술 후로 나누었으며 전이암이나 다른 골종양 및 양성골종양은 하나의 군으로 통계를 내었다.

화학요법전 골육종환자는 9례였으며 평균 TALP(total alkaline phosphatase)는 198, BALP(bone alkaline phosphatase)는 158U/L, BALP %는 78%였다. 1회이상 화학요법을 받은 레는 5례였으며 TALP/BALP/BALP% 는

238/188/77 이었다.

술후 골육종환자는 8례 였으며 TALP/BALP/BALP% 는 105/71/68 이었다.

나머지 18례의 다른 질환의 TALP/BALP/BALP% 는 111/60/59 였다.

골분획 alkaline phosphatase의 측정방법중 lectin법이 임상에 적용하기에 우수한 방법이었으며 술전 화학요법전과 후의 BALP 수치는 모집단이 적어 통계적인 의미는 없으나 임상적으로 동통, 종양의 크기 등이 좋아진 환자에서 감소 경향을 보였으며 골형성을 하지않는 군과는 어느정도 차이를 보였다.

V.연구개발결과 활용계획

골형성질환 환자에서 임상적치료의 반응도를 간접적으로 알수 있으며 추시도중 전이병소의 진행여부도 경우에 따라 알 수 있을 것으로 생각된다.

Summary

I. Project title

Significance of bone specific alkaline phosphatase as a tumor marker in malignant bone tumor

II. Objective and Importance of the Project

Until now there is no clinically useful specific tumor marker in malignant bone tumor. Total alkaline phosphatase level has a problem of masking through its liver portion of alkaline phosphatase. The purpose of this study is to establish a useful method of evaluating the bone fraction of alkaline phosphatase for clinical use.

III. Scope and Contents of the Project

From Oct. 1997 to Dec. 1997 a total of 40 bone and soft tissue tumor patients were treated at the Dept. of Orthopedic Surgery of Korea Cancer Center Hospital. Inclusion criteria was 1) bone forming malignant tumor, 2) metastatic carcinoma and benign bone forming lesion, 3) malignant soft tissue sarcoma. Benign and metastatic or soft tissue lesion were included for control value of the alkaline phosphatase. Two kinds of evaluation were performed for bone-specific alkaline phosphatase(BALP).

1)Wheat germ lectin precipitation method

BALP and liver-specific ALP isoenzyme have similar protein structure but differ in the carbohydrate chain due to post-translational modification. The BALP in plasma can be selectively precipitated by wheat germ lectin and this property of BALP allows its direct measurement in the plasma.

2)Electrophoresis

We obtained the serial serum of osteosarcoma patients according to their stage(prechemotherapy, after 1st and 2nd cycle of chemotherapy, 1 week from operation). The results of the two methods were matched for correlation and their significance as a clinical indicator were analyzed with objective clinical data.

IV. Results and Proposal for Applications

There were 23 osteosarcoma, 5 soft tissue sarcoma, 4 metastatic carcinoma, 3 Ewing's sarcoma, 1 enchondroma, 1 chondrosarcoma, 1 MFH of bone, and 1 chondromyxoid fibroma. The average value of 9 cases with prechemotherapeutic osteosarcoma was 158U/L(BALP) and its percent of BALP was 78. Postoperative value of 8 cases of osteosarcoma was 71/68(BALP/BALP%). Average value of other than osteosarcoma 18 cases was 60/59. There was strong correlation between the two method of measuring the BALP level(correlation coefficient:0.78). As the cases of osteosarcoma which was evaluated serially according to its clinical stage were small in number, there was no statistically significant correlation between pre- and postchemotherapy level of BALP.

Wheat germ precipitation method was simple and economic. Its clinical use was especially facilitated with its rapid processing time(within 30 min.) compared to the electrophoresis(more than 5 hrs.). The clinical significance of measured BALP level can be established through matching the data with objective and subjective result(pathologic response, MRI, bone scan, pain, change in circumference of involved limb). BALP level can be used as a co-prognostic factor in the treatment and follow-up of osteosarcoma patient.

Contents

1. Chapter 1. Introduction
2. Chapter 2. Materials and Methods
3. Chapter 3. Results
4. Chapter 4. Discussion
5. Chapter 5. Conclusion
6. Chapter 6. Reference

목 차

제 1 장 서론	8
제 2 장 국내의 기술개발 현황	10
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과	11
제 1 절 연구 내용 및 방법	11
제 2 절 연구 결과	12
제 3 절 고찰	13
제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도'	16
제 5 장 연구개발결과의 활용계획	17
제 6 장 참고 문헌	18

제 1 장 서론

1. 개요

골육종 환자에서 혈청 총 alkaline phosphatase가 증가한다는 것은 잘 알려진 사실이나 alkaline phosphatase 측정치에는 간과 골세포에서 생성된 것이 공존하므로 골육종세포의 활동도를 알아보기 위해서는 bone-specific isoenzyme을 측정하는 것이 합리적이며 최근 연구보고에서도 사람의 골육종 세포주가 배양지내에서 골특이성 alkaline phosphatase(BALP)를 분비하는 것이 확인되었다.

ALP는 glycoprotein으로 골특이성 부분과 간분획부분은 비슷한 단백질 구조를 가지나 posttranslational modification으로 carbohydrate chain이 다른 것으로 알려져 있다.

혈장내의 BALP는 wheat germ lectin으로 선택적인 침강반응을 일으킬 수 있으며 이런 특성을 이용하여 혈장에서 직접 측정이 가능한 것으로 알려져 있다.

2. 연구목적

본 연구의 목적은 악성골종양환자의 진단 및 치료과정에서 bone specific alkaline phosphatase를 wheat germ lectin을 이용한 화학적 방법과 전기영동법으로 각각 측정하여 일차적으로 검사법을 확립하고 두 검사중 어느것이 경제적 및 검사자체의 정확도 면에서 우월한지 판단하며 검사결과와 환자의 임상상을 종합하여 임상적으로 유용한 검사법의 판단에 있다.

두 번째 단계로는 검사결과와 환자의 객관적인 치료결과(자기공명영상,

골스캔, 수술 후 종양의 병리학적 반응도, 국소재발 및 전이의 유무) 등을 종합하여 각 결과와 환자의 검사수치가 어떤 상관관계를 가지는지 비교하여 향후 골육종치료 및 추시에 예후 예측보조인자로 활용하는데 있다.

제 2 장 국내외 기술개발 현황

현재 국내에서 골분획 alkaline phosphatase를 골육종의 예후 지표로 사용하는 치료기관은 없으며 기존에 사용되던 방법으로는 전기영동법, 화학적 특성을 이용한 방법, 비등화 방법 등이 있다. 이중 화학적 특성을 이용한 방법이나 비등화 방법은 특이도와 민감도가 낮아 사용되지 않고 현재 agarose gel을 사용한 전기영동법이 검사실에서 널리 이용되고 있다. 그러나 agarose gel을 이용한 방법은 분리되는 분획이 적고 골성 분획과 간성 분획의 분리가 힘든 단점 이 있다. 최근 등전점 전기영동을 이용한 방법이 소개되고 있으며 국내의 한 병원에서 시험 가동을 하였으나 본래 보고와는 달리 간 분획치는 잘 분리되나 골분획은 기대에 못미치는 결과를 얻었으며 경제적으로도 wheat germ lectin법에 비해 3배이상 단가가 차이나는 관계로 본 검사법을 제대로 확립한다면 유용한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

제 1 절. 연구 내용 및 방법

본원 정형외과에 입원한 악성 골연부 종양환자중 1)골육종 환자는 화학요법 전, 화학요법 1주기시행 후, 수술 직전 및 수술 후 10일 경에 혈액을 채취하였고 검사치의 범위를 결정하기위하여 골육종 환자 중 수술 후 화학요법기의 환자도 일부 포함시켰다. 2) 골형성이 나 파괴가 심하지 않은 양성이나 전이성 골종양 및 연부조직 종양 환자는 최초 입원 시에 혈액을 채취하였다. 모두 40명의 골 및 연부종양 환자에서 58 sample을 얻었다.

골 ALP의 측정에는 두가지의 방법을 사용하였다.

1)Wheat germ lectin precipitation method

연구 대상환자의 혈액을 10cc 채취하여 -24도에 보관하였다. 환자의 serum 150uL에 Triton X-100 surfactant solution(Merck)을 15uL가한 후 37°C water bath에서 30분간 incubation한 후 wheat germ lectin solution을 150uL가하고 다시 37°C water bath에서 30분간 incubation하였다.

이와같이 2회 incubation한 후 2000G에서 15분간 원심분리를 시행하였다. 침전물은 건드리지 않고 상층액만 채취하여 ALP activity를 측정하였으며 측정된 값에서 희석된 정도를 보정하기 위하여 희석배수 2.1을 곱하였다.

즉 골의 ALP= Total ALP- supernatant ALP(non-BALP)x2.1 로

측정할 수 있었다.

2) electrophoresis

전기영동법은 본원의 측정장비 미비로 외부에 수탁 검사를 시행하였다.

3) 결과판정

두검사 간의 유의성을 보기위해 상관계수를 구하였고 각 검사가 환자의 임상상과 상호연관이 있는지 검토하였다.

제 2 절. 연구 결과

alkaline phosphatase 측정 대상질환은 골육종이 23례, 연부조직종양이 5례, 전이성 종양이 4례, 유잉육종이 3례, 내연골종이 1례, 연골육종이 1례, 거대세포종이 1례, 골의 악성 섬유육종이 1례, 골연골 점액성 섬유종이 1례였다.

방사선소견상 골형성 소견이 24례, 골흡수 소견이 12례, 골 형성 및 흡수와 관계없는 것이 4례였다. 측정된 결과를 골형성 질환은 화학요법전, 화학요법후, 술 후로 나누었으며 전이암, 연부조직 종양 및 골육종의 골 종양은 하나의 군으로 통계를 내었다.

화학요법전 골육종환자는 9례였으며 평균 TALP(total alkaline phosphatase)는 198, BALP(bone alkaline phosphatase)는 158U/L, BALP %는 78%였다.

1회이상 화학요법을 받은 레는 5례였으며 TALP/BALP/BALP% 는 238/188/77 이었다.

술후 골육종환자는 8례 였으며 TALP/BALP/BALP% 는 105/71/68 이었다.

나머지 18례의 다른 질환의 TALP/BALP/BALP% 는 111/60/59 였다.

lectin법과 전기영동법 사이에 상관관계는 상관계수(r^2) 0.59, p value는 0.0001이하로 의미 있는 결과를 얻었다.

동일한 결과를 얻은 것에비해 lectin법은 검사소요시간이 30분 이내로 전기영동법이 4-5시간 걸리는데 비해 임상에 적용하기 편리한 검사였으며 경제적으로도 40%정도 검사단가를 절약할 수 있는 방법이었다.

술전 화학요법전과 후의 BALP 수치는 모집단이 적어 통계적인 의미는 없으나 임상적으로 동통, 종양의 크기 등이 좋아진 환자에서 감소 경향을 보였으며 골형성을 하지않는 군과는 어느정도 차이를 보였다.

제 3 절. 고찰

ALP는 골기질의 석회화와 골기질 형성에 관계된 단백질 합성에 관여하는 효소로 생각되며 배양한 사람 및 동물의 골육종 세포에서 많은 양의 효소를 만드는 것이 관찰되었다. 골육종 환자에서 혈장내 총 ALP의 활동도와 종양의 골형성 능력 사이에는 상당한 관계가 있으며 여러 저자들의 보고에 따르면 골육종 환자의 40-80%에서 혈장내 ALP가 비정상적으로 증가한 소견을 보인다.

그러나 이 환자들의 골특이성 ALP(BALP)치에 대해서는 연구된 바가 드문 실정이다. ALP isoenzyme의 정성적(qualitative) 측정에는 전기영동법이 간편한 방법이나 densitometer를 이용하여 간과 골분획을 정량적(quantitative)으로 측정하기는 미흡하다. 전기영동법을 사용하지 않고 ALP를 정량화하는 여러 가지 방법이 있으나 대부분 열이나 inhibitor에 대한 골과 간 ALP의 미세한 반응도 차이를 이용한 것으로 너무 복잡하거나, 민감도가 낮고, 임상상과 일치하지 않는 경우가 많으며 sequential heat-inactivation법 만이 어느정도 인정을 받고있는 실정이다.

그러나 이방법도 검체의 숫자가 많아지면 너무 시간이 걸리고 중등도 이상의 검사치의 정확도를 유지하기 위해서는 각 검사과정에서 세심한 주의가 필요하므로 임상에서 사용하기에 비현실적이다.

이에비해 wheat germ lectin을 이용한 방법은 재생산성이 매우 높으며 골과 간분획치를 아주 잘 나타내주며 어떤 검사실에서도 사용하기 용이한 장점이 있다.

문제점으로는 biliary isoenzyme이 포함될 가능성이 있으며 이것이 lectin과 반응하여 침강하므로 적은 양이지만 골분획으로 계산된다. 이것을 방지하기 위해 미리 일반적인 전기영동법을 시행하여 biliary isoenzyme의 양을 측정하기도 하나 본방법은 미리 Triton-X로 검체를 처리하여 biliary isoenzyme의 침강을 막으므로 따로 전기영동법을 시행할 필요가 없다.

본 연구에서 wheat germ lectin precipitation법과 전기영동법의 결과는 상관관계가 높았으며(상관계수:0.59, $p < 0.0001$) lectin법은 한

검사당 소요하는 시간이 30분 정도로(전기영동법은 4-5시간 소요) 임상에 응용시 당일내로 결과를 알수있으며 비용면에서도 반으로 절감할 수 있었다.

연구기간이 짧고 검체양이 많지 않아 골육종 군과 다른 종양군 사이에 BALP치의 유의한 차이를 얻을 수는 없었으며 골육종 내에서도 한 환자에서 진단시, 화학요법 및 수술전 후 등으로 지속적인 검체를 얻은 례가 2례 뿐으로 임상적인 호전 유무에 따른 검사치의 증감을 연관짓기는 무리였다.

앞으로 임상증상, 화학요법 후 병리학적 반응도, 술후 추시도중 재발에 따른 BALP의 변화 양상을 연구하는 것이 중요할 것으로 생각되며 기본적으로 BALP %가 높은 성장기 아동에서 재발시 BALP가 높아지는지, 국소 재발을 하거나 폐전이 하는 환자는 처음 부터 높은 수치를 유지하고 치료 후에도 지속적으로 비슷한 %를 가지는지 등을 연구함으로써 골종양에서 예후 보조인자로 BALP의 의미를 확인 할 수 있다.

제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도

1단계 연구 목표로 wheat germ lectin precipitation법과 전기영동법중 lectin법을 확립하였으며 이방법이 기존의 다른 검사에 비해 임상에 응용하기 쉽고 경제적이었음.

대외적인 기여로는 본원에서 확립한 방법이 임상상과 잘 일치할 경우 국내 여러 병원에서 골육종 및 다른 골형성종양(전이암 포함)의 추시 및 예후판정에 보조적 지표로 활용할 수 있음.

제 5 장 연구개발결과의 활용계획

원발성 골종양중 골형성 종양인 골육종환자의 예후측정에 보조인자로 사용예정임. 각 치료 단계에서 측정된 BALP치와 임상상과의 상호 연관성이 정립되면 항암제 투여기간 중에 화학요법제의 교체나 화학요법의 지속기간 등을 결정하는데 객관적인 보조자료로 사용할 수 있으며 추시도중 검사치의 변화에 따라 국소재발이나 폐전이 위험이 높은 군을 미리 추적하여 조기 발견함으로써 치료율을 높이는 데 기여할 수있다.

전이부위에서 골을 주로 형성하는 전립선암 등에서도 주기적으로 전신 골주사 검사를 시행하는 것에 비해 BALP로 추시하다가 검사치의 변동이 생기면 골주사로 넘어가는 것이 것도 가능할 것으로 생각된다.

제 6 장 참고 문헌

- Stinson RA, Thacker JD, Lin CC: Expression and nature of the alkaline phosphatase gene in cultured osteosarcoma cells. Clin Chim Acta 1993;221:105-114.
- Farley JR, Hall SL, Herring S, Tarboux NM, Matsuyama T, Wergedal JE: Skeletal alkaline phosphatase specific activity is an index of osteoblastic phenotype in subpopulation of the human osteosarcoma cell line SAOS-2. Metabolism 1991;40:664-671.
- Bacci G, Picci P, Ferrari S, Orlandi M, Casadei R, Ferraro A, Biagini R, Battistini A: Prognostic significance of serum alkaline phosphatase measurements in patients with osteosarcoma treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. Cancer 1993; 71:1224-1230.
- Karmen C, Mayne PD, Foo AY: Measurement of biliary alkaline phosphatase by mini-column chromatography and by electrophoresis and its application to the detection of liver metastasis in breast cancer patients. J Clin Pathol 37, 212-217, 1984.
- Leung KS, Fung KP, Sher AHL, Li CK, Li KM: Plasma bone specific alkaline phosphatase as an indicator of osteoblastic activity. J Bone Joint Surg 1993;75B:288-292
- Rosaki SB, Foo AY: Effect of Triton X-100 on precipitation of biliary

phosphatase by wheat germ lectin. Clin Chem 1989; 35: 513

Bacci G, Picci P, Orlandi M, Avella M, Manfrini M, Pignatti G, Dallai D, Manduchi R: Prognostic value of serum alkaline phosphatase in osteosarcoma. Tumorigenesis 1987;73:331-339.

Mayne PD, Sthakrar S, Rosalki SB, Foo AY, Parbhoo S: Identification of bone and liver metastasis from breast cancer by measurement of plasma alkaline phosphatase isoenzyme activity. J Clin Pathol 1987;40:398-403.

서 지 정 보 양 식

수행기관 보고서번호	위탁기관 보고서 번호	표준보고서 번호	INIS 주제코드
KAERI/RR-1782/97			
제목 / 부제	악성 골 종양에서 골분획 alkaline phosphatase의 유용성		
연구책임자 및 부서명	전대근 (정형외과 2과)		
연 구 자 및 부서명	전대근(정형외과 2과) 허 광(임상병리과)		
발행지	서울	발행기관	한국원자력연구소부설 원자력병원
발행일	1998. 1		
페이지	28	도 표	유(0), 무()
크 기	26cm		
참고사항			
비밀여부	공개(0), 대외비(), -급 비밀	보고서 종류	연구보고서
연구위탁 기관	과학기술처	계약 번호	없음
초록(300단어 내외)			
<p>골종양 환자에서는 적절한 종양표지자가 알려져 있지 않다. 현재까지 혈청 총 alkaline phosphatase가 유용한 것으로 알려져 있으나 간분획 등의 간섭에 의하여 종양표지자로서 유용성이 저하된다. 악성골종양환자의 진단 및 치료과정에서 bone specific alkaline phosphatase를 wheat germ lectin을 이용한 화학적 방법과 전기영동법으로 각각 측정 후 환자의 임상 상태 반영정도를 비교 분석하였으며 lectin 법이 경제적이며, 간편하고, 재생산성이 높은 검사임을 확립하였다. 향후 환자의 임상상 및 객관적인 치료결과와 상관관계를 연구하면 원발성 및 전이성 골종양에서도 예후 판정에 보조인자로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.</p>			
주제명 키워드	악성 골종양, 골분획 alkaline phosphatase		

BIBLIOGRAPHIC INFORMATION SHEET

Performing Org. Report No.	Sponsoring Org Report No.	Standard Report No.	INIS Subject Code
KAERI/RR-1782/97			
Title/Subtitle	Significance of bone specific alkaline phosphatase as a tumor marker in malignant bone tumor.		
Project Manager and Dept.	Sug-Jun Kim (Dept.of Orthopedic Surgery)		
Researcher and Dept	Dae-Geun Jeon (Dept.of Orthopedic Surgery) Kwang-Huh (Dept.of Clinical Pathology)		
Pub. Place	Seoul	Pub. Org.	KCCH, KAERI
Page	28	Fig. Table	Yes(0), No()
Note			
Classified	Open(0), Outside(), Class	Report Type	Research Report
Sponsoring Org.		Contract No.	
Abstract (About 300 Word)	<p>The relationship between total alkaline phosphatase activity and bone forming lesion is a well known fact. But alkaline phosphatase consist mainly of two portion(liver, bone). To clarify the exact activity of bone forming tissue, quantative measurement of BALP is essential. Two finds of tests were performed for their feasibility as a laboratory test(wheat germ lectin vs electrophoresis). We analyzed 40 bony lesion and got 58 samples. Lectin method was simple, economic, with reliable reproducibility. Owing to the small number of test sample, we could not identify the relationship between the disease activity and measured BALP level. Further collection of clinical sample and analysis the pattern of BALP on each clinical settings.</p>		
Subject Keywords (About 10 Words)	<p style="text-align: center;">malignant bone tumor, alkaline phosphatase</p>		

주 의

1. 이 보고서는 과학기술처에서 시행한 기관고유사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 과학기술처에서 시행한 기관고유사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.

주 의

1. 이 보고서는 과학기술처에서 시행한 기관고유사업의 연구 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 과학기술처에서 시행한 특정연구개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.

약성 골종양에서 종양표지자로 골분획
Alkaline phosphatase의 유용성

1997年 12月 日 印刷

1997年 12月 日 發行

發行人 김 성 년

發行處 韓國 原子力 研究所

大田廣域市 儒城區 德津洞 150

印刷所 東 和 社

믿는마음 지킨약속 다져가는 신뢰사회