Tuberculosis and Respiratory Disease 결핵 및 호흡기질환, Vol. 44, No. 1, February, 1997

□ 원 저 □

기관지 암의 진단에서 형광기관지 내시경검사의 유용성

고려 대학교, 의과대학, 병리학교실[1], 흉부외과학 교실[2], 내과학 교실

이상화, 심재정, 이소라, 이상엽, 서정경, 조재연, 김한겸[1],
인광호, 최영호[2], 김학제[2], 유세화, 강경호

=Abstract=

Usefulness of LIFE in diagnosis of bronchogenic carcinoma

Sang Hwa Lee, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., So Ra Lee, M.D., Sang Youb Lee, M.D., Jung Kyung Suh, M.D., Jae Yun Cho, M.D., Han Gyum Kim[1], M.D., Kwang Ho In, M.D., Young Ho Choi[2], M.D., Hark Jei Kim[2], M.D., Se Hwa Yoo, M.D., Kyung Ho Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Pathology1, Chest surgery2, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background : Although the overall prognosis of patients with lung cancer is poor, highly effective treatment exists for the small subset of patients with early lung cancer(carcinoma in situ/micro- invasive cancer). But very few patients have benefit from them because these lesions are difficult to detect and localize with conventional white-light bronchoscopy. To overcome this problem, a Lung Imaging Fluorescence Endoscopic device(LIFE) was developed to detect and clearly delineate the exact location and extent of premalignant and early lung cancer lesions using differences in tissue autofluorescence.

Purpose : The purpose of this study was to determine the difference of sensitivity and specificity in detecting dysplasia and carcinoma between fluorescence imaging and conventional white light bronchoscopy.

Material and Methods : 35 patients (16 with abnormal chest X-ray, 2 with positive sputum study, 2 with undiagnosed pleural effusion, 15 with respiratory symptom) have been examined by LIFE imaging system. After a white light bronchoscopy, the patients were submitted to fluorescence bronchoscopy and the findings of both examinations have been classified in 3 categories(class I, II, III). From of all class II and III sites, 79 biopsy specimens have been collected

for histologic examination: a comparison between histologic results and white light or fluorescence bronchoscopy has been performed for assessing sensitivity and specificity of the two methods.

Results :

1) Total 79 sites in 35 patients were examined. Histology demonstrated 8 normal mucosa, 21 hyperplasia, 23 dysplasia, and 27 microinvasive and invasive carcinoma.

2) The sensitivity of white light or fluorescence bronchoscopy in detecting dysplasia was 60.9% and 82.6%, respectively.

3) The results of this study showed 70.3 % sensitivity for microinvasive or invasive carcinoma with LIFE system, versus 100% sensitivity for white light in 27 cases of carcinoma. The false negative study of LIFE system was 8 cases(3 adenocarcinoma and 5 small cell carcinoma), which were infiltrated in submucosal area and had normal epithelium.

Conclusion : To improve the ability to diagnose and stage more accurately, fluorescence imaging may become an important adjunct to conventional bronchoscopic examination because of its high detection rate of premalignant and malignant epithelial lesion. But, it has limitation to detect in submucosal infiltrating carcinoma.

Key words : lung imaging fluorescence endoscopic device, lung cancer

서 론

폐암은 13%만이 완치될 수 있는 예후가 불량한 질환이지만[1,2] 상피내암이나 미세침윤성 암종 등의 조기 폐암은 효과적으로 치료할 수 있어 조기진단이 중요한 것으로 알려져 있다[2]. 조기 폐암은 90% 이상에서 광역학치료법 (Photodynamic therapy)[3,4] 이나 수술로 완전히 제거할 수 있으며, 전구암 병변은 13-cis-retinoic acid같은 화학 예방 요법 등이 시도되고 있으나[5,6] 객담 세포진 검사나 기존의 백색빛 기관지 내시경(이하 WLB) 검사로는 조기 폐암이나 전구암 병변을 발견하기 어려운 실정이다. 과거 조기 폐암의 발견율을 높이기 위해 cyfra 21-1 등의 다양한 종양 표지자가 제기되고 있으나 낮은 병기에서는 측정치가 낮아 민감도가 떨어져 선별검사 및 병의 초기 진단에는 어려움이 많은 것으로 알려져 있다[7,8]. 기존의 백색빛 기관지 내시경 검사로 조기폐암이나 전구암 병변을 진단하지 못하는 단점을 보완하기 위하여 헤마토포르피린 같은 형광 종양 표지자를 이용한 형광 내시경 검사를 많이 시도하였으나[9,10,11], 약물에 대한 과민성이나 광과민반응 등의 심각한 부작용이 보고되어 사용에 제약이 많은 것으로 알려져 있다[12]. 이러한 단점을 보완하여 최근에는 형광을 유도하거나 증강시키는 약제를 사용하지 않고 조기 폐암이나 전구암 병변을 형광화 시키는 새로운 방법이 시도되고 있다. 정상과 암세포의 자가 형광(autofluorescence)의 차이로 기관지 점막세포의 이상을 진단하는 기법으로 Lung Imaging Fluorescence Endoscopic device (이하LIFE)를 이용한 형광 기관지 내시경 검사법이

도입되었다[13-16]. LIFE를 이용한 형광 기관지 내시경은 1991년부터 임상에 이용되기 시작하여 조기 기관지암의 발견과 기관지암의 침범정도, 기관지암의 병기결정 및 전암성 병변을 찾는 연구 단계에 있다. 최근 British Columbia Cancer Agency의 Research Centre에서의 연구에 의하면 폐암으로 확진 되거나 의심되는 환자 53명을 대상으로 형광 기관지 내시경(LIFE)을 시행한 결과 암병변 이외의 기관지에서도 기존의 기관지 내시경에서 정상으로 보이는 부위의 15%에서 조기폐암이 발견되었고 전구암 병변인 중등도 및 심한 이형성 병변이 각각 8%, 6%에서 발견되어 민감도가 높음을 보고한 바 있다[17-20]. 또한 폐암은 없으나 폐암의 위험성이 있는 흡연자 17명에서 형광 내시경 검사를 시행하여 중등도의 이형성과 심한 이형성 병변을 각각 48%, 12%를 발견하였다는 보고가 있다[14,20]. 이들의 연구에 의하면 기존의 백색빛 기관지 내시경 검사에서는 조기 폐암과 전구암 병변에 대한 민감도와 특이도는 48.4%와 94%인데 반하여 형광 내시경 검사에서는 특이도는 기존의 기관지 내시경검사와 비슷하나 민감도에서는 72.5%로 기존의 기관지내시경검사 보다도 약 50%를 호전 시켰다는 보고가 있다[1,14,17-20]. 조기 기관지 폐암이나 폐암의 전구성 병변은 형광 내시경 검사가 기존의 백색빛 광원의 기관지 내시경 검사보다 예민한 것으로 보고되고 있다.

본 연구는 기존의 내시경을 시행하는 환자를 대상으로 동시에 형광 기관지 내시경 검사를 시행하여 기관지 점막에 이상이 있는 경우 조직검사를 통하여 두 검사 사이에 민감도와 특이도의 차이를 비교하면서 기관지암의 진단에 있어 형광기관지 내시경의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 3월부터 1996년 8월까지 고려 대학교 호흡기 내과에서 진료받는 환자중 흉부 방사선상 폐암 환자 9명, 폐구역성 무기폐 환자 4명, 폐렴성 침윤 환자 3명, 원인을 알 수 없는 흉수 환자 2명, 흉부 방사선은 정상이나 객담 세포진 검사에서 비정형 세포가 관찰된 환자 2명, 혈담이나 객혈 환자 9명, 만성 기침 환자 6명등 총 35명이였으며, 이중에 악성종양으로 진단된 환자는 15명이였다(Table 1). 남자 환자가 많았고 평균연령은 59.3세였으며 ⅔에서 흡연력이 있었고 16.1%의 환자에서 객담 세포 검사 양성이었다(Table 2).

Table 1. 대상 환자군의 분류

대상 환자군(35명)의 적응증
· abnormal chest X-ray : 16
(mass : 9, atelectasis : 4, pneumonia : 3)
· positive sputum study : 2
· undiagnosed pleural effusion : 2
· blood-tinged sputum and hemoptysis : 9
· chronic cough : 6

Table 2. 대상 환자군의 특성

성별 : M : F = 26 : 9
나이 : 27-77세 (평균 59.3세)
흡연력 : 67.7 %(15 Pack × Year)

2. 방 법

① 백색 광원의 기관지 내시경과 형광기관지 내시경의 기관지 점막 질환에 따른 민감도 비교

기관지 내시경을 하는 동안 기관지 점막에 외상을 최소화 하면서 구토반사를 막고 기침을 억제하기 위하여 2% xylocaine 스프레이를 후두부에

분사하고 Olympus BF20D 굴곡형 기관지 내시경으로 보면서 후두부, 기관, carina 등에 1% xylocaine 15ml로 국소마취 시킨 후 기존의 백색빛 광원을 이용한 기관지 내시경 검사를 시행하여 종괴나 점막의 침윤 등이 존재하는 경우 3+, 염증이나 궤양이 존재하고 양성 질환이 의심되는 경우는 2+, 정상일 때는 1+로 정했으며, Helium-Cadmium 레이저에서 방출되는 442nm의 광원을 이용한 LIFE(Xillix Technologies Corp. Richmond, Canada)를 통한 형광 기관지 내시경을 시행하여 암적갈색인 경우는 3+, 암적색이 존재하나 미약한 경우는 2+, 정상 녹색의 점막을 보이는 경우는 1+로 각각 나타냈다. 두 검사에서 2+이상을 양성이라 하고 1+를 음성이라 하였다. 백색빛 기관지 내시경이나 LIFE검사상 2+이상을 보인 부분에서 조직 생검을 실시하였다. 이들에 대한 병리조직학적 검사를 시행하여 백색빛 및 형광 기관지 내시경의 민감도와 특이도를 비교하였다.

② 침윤성 기관지 폐암의 점막 침윤 정도에 대한 두 검사간의 정확성

암조직의 기관지 침범정도를 확인하기 위하여 백색빛 광원의 기관지 내시경검사에서 기관지암이 의심되는 경우는 LIFE검사를 동시에 시행하여 종괴와 종괴주변에서 백색빛 기관지 내시경검사와 차이가 있는지를 확인하고, 종괴 내와 종괴 주변부에서 각각 조직생검을 시행하여 조직검사 결과를 토대로 백색빛 및 형광 기관지 내시경의 민감도와 특이도를 비교하였다.

③ 조직의 판독

기관지 내시경하에 생검 forceps으로 얻어낸 조직을 즉시 포르말린에 고정한 후 통상적인 조직처리과정을 거쳐 5㎛두께의 연속절편을 박절하여 유리 슬라이드 위에서 hematoxylin-eosin염색을 시행하였다. 조직의 판독은 BCCA에서 제시한 조직학적 등급 체계에따라 정상, 염증, 증식증, 이형성, 상피내암, 미세 침윤성암 및 침윤성암등 7단계로 나누어 판독하였다(Table 3). 판독상의 객관성을 유지하기 위하여 병리 전문의와 별개의 검경을 시행하였으며, 판독상의 차이가 있을 경우 모두가 함께 재판독을 실시하여 동일한 결론에 이르도록 하였다.

Table 3. Pathology Codes(Interpretation)

1.0 = Normal
2.0 = Inflammation
  2.1 = Polymorphs
  2.1 = Eosionophils
  2.1 = Plasma cells
  2.1 = Basement Membrane Thickening
  2.1 = Lymphocytes
  2.1 = Granulomatous Inflammation
3.0 = Hyperplasia
  3.1 = No atypia - reserve or basal cell hyperplasia
  3.2 = Squamous metaplasia
4.0 = Mild atypia
  4.1 = Mild atypia - without metaplasia
  4.2 = Mild atypia - with metaplasia
5.0 = Mod-Severe atypia
  5.1 = Moderate - no metaplasia
  5.2 = Moderate - with metaplasia
  5.1 = Severe - no metaplasia
  5.1 = Severe - with metaplasia
6.0 = CIS
  6.1 = Squamous
  6.2 = Glandular
  6.3 = Other
7.0 = Microinvasive
  7.1 = Squamous
  7.2 = Glandular
  7.3 = Other
8.0 = Carcinoma
  8.1 = Squamous
  8.2 = Glandular
  8.3 = Large cell
  8.4 = Small cell
  8.5 = Other

④ 통계분석

아래의 도표(Table 4)와 같이 민감도와 특이도를 계산하였다. 통계처리는 Chi-square분석법을 사용하였다.

Table 4. Definition of sensitivity and specificity

Test Result	Biopsy result		
	+	-	Total
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

민감도 : a/(a+c)　　특이도 : d/(b+d)

결　과

35명의 환자에서 실시된 기관지 내시경하 생검된 조직은 총 79조직으로 정상조직이 8, 기관지 증식증이 21, 이형성이 23, 미세침윤 또는 침윤성 암조직이 27조직이었다(Table 5).

1. 기관지 점막 질환에 따른 두 검사간의 민감도

이형성 조직인 23조직에 대한 LIFE는 19례에서 양성을 나타내 민감도는 82.6%로 백색빛 기관지내시경의 14조직인 60.9%보다 높은 경향을 보였다. 증식증을 포함한 정상조직 29례에서 LIFE에서의 특이도는 11조직 37.9%로, 백색빛 기관지 내시경에서는 17조직에서 양성으로 나타내 58.6%로 비슷하였다(Table 6).

기관지암종은 편평 상피암 7, 선암 7, 대세포암 1, 소세포암 8조직이었으며 유암(carcinoid)과 전이암이 각각 2조직으로 미세침윤성 혹은 침윤성 암종이 27조직이었다. 양성율은 LIFE에서 19조직으로 70.3%였으나 백색빛 기관지내시경에서는 100%였다. LIFE를 이용할 때의 편평 상피암, 대세포암, 유암의 경우 100%의 발견율을 보인 반면 선암(57.1%)과 소세포암(37.5%)의 경우는 발견율이 낮았다(Table 7, Figure 1, 2). 이는 선암과 소세포암으로 진단된 조직 중에 기관지 상피는 정상조직을 보이고 암세포가 점막하에 침윤된 선암 3조직과 소세포암 5조직은 모두 LIFE에서 음성으로 나타냈기 때문이다(Figure 3).

Table 5. Pathologic Results of the Bronchoscopic Biopsy Specimen

		Normal	Hyperplasia	Dysplasia	Microinvasive or Invasive cancer	Total
WLB	-	0	17	9	0	26
	+	8	4	14	27	53
LIFE	-	7	4	4	8	23
	+	1	17	19	19	56

WLB : White Light Bronchoscopy, LIFE : Lung Imaging Fluorescence Endoscopic device

Table 6. Comparison of the Sensitivity and Specificity between two Methods

		WLB	LIFE	P value
Sensitivity	(Detection of dysplasia)	14/23(60.9%)	19/23(82.6%)	0.098*
Sensitivity	(Detection of invasive cancer)	27/27(100%)	19/27(70.3%)	0.0004*
Specificity	(normal and hyperplasia)	17/29(58.6%)	11/29(37.9%)	0.114

* Significance of P value, comparing between WLB and LIFE

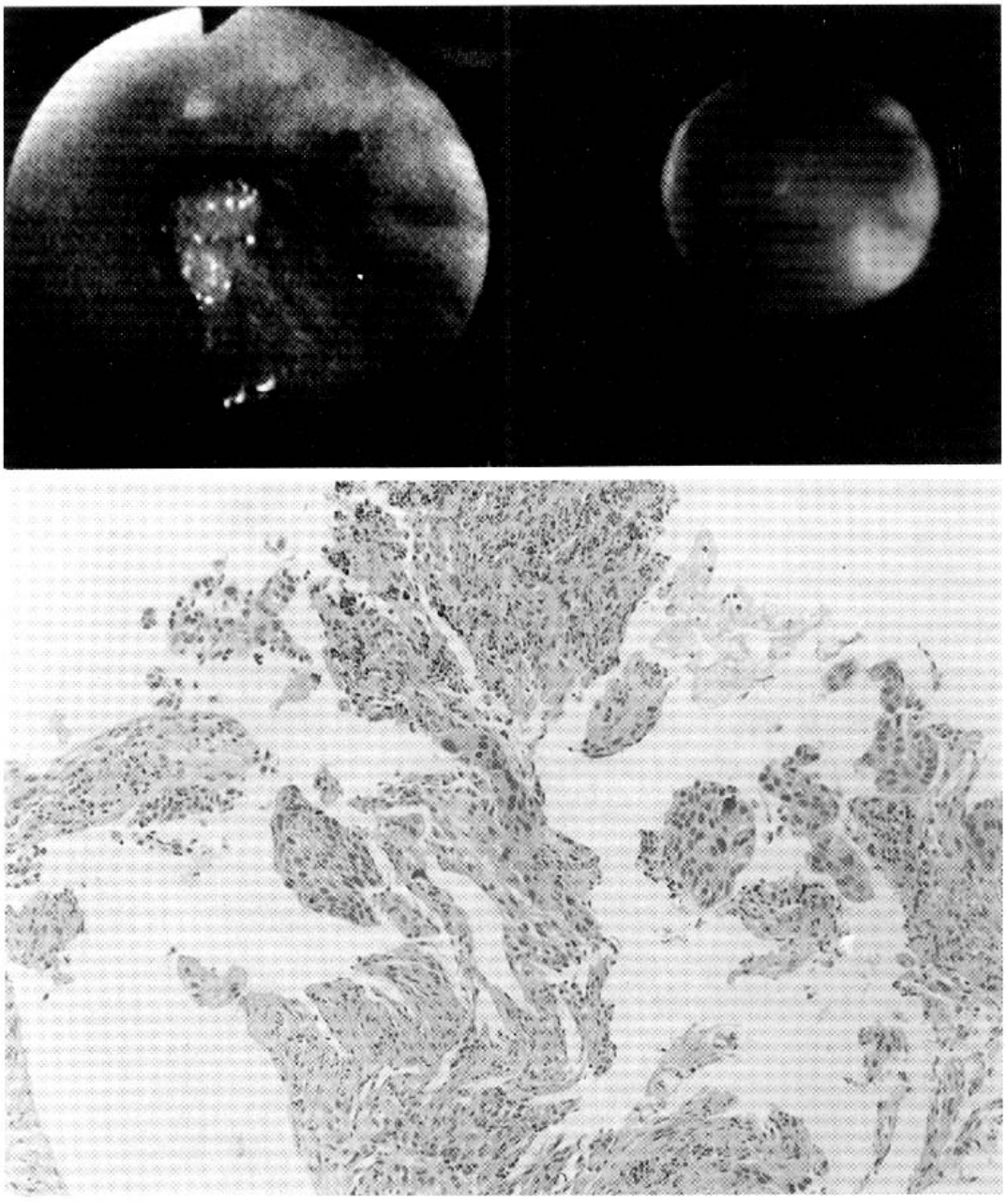

Fig. 1. A. White-light bronchoscopy showed a large lobulated mass and obstructing the lumen in the left upper main bronchus. The mass appeared rusty color on LIFE.

B. The mass was histologically confirmed to squamous cell carcinoma.(H & E, ×100)

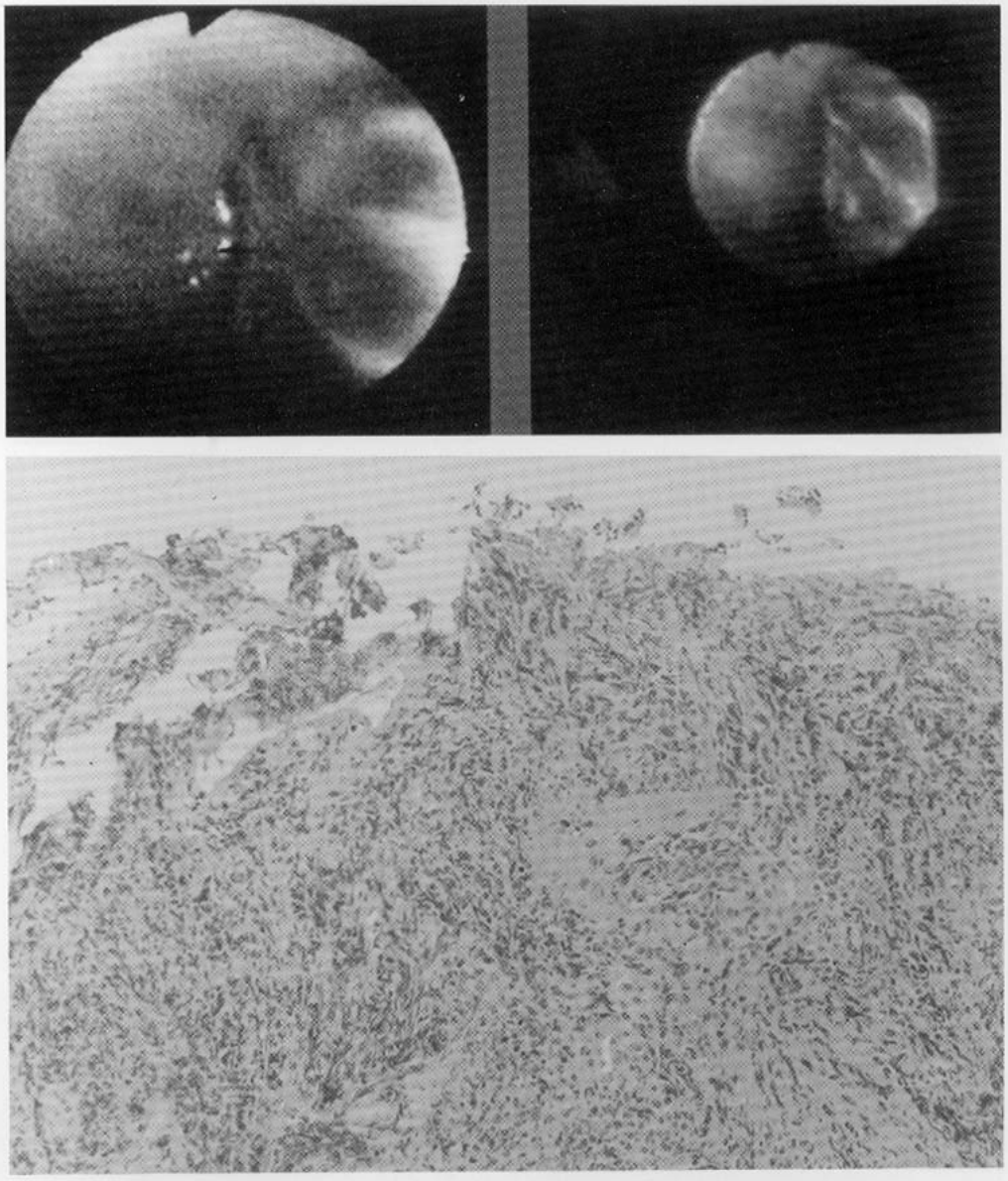

Fig. 2. Small cell carcinoma of the right upper main bronchus. A. WLB showed a diffuse infiltrated mucosa, and LIFE showed weak reddish-brown color. B. The microphotograph shows mucosal and submucosal infiltration with small cell carcinoma.(H & E, ×100)

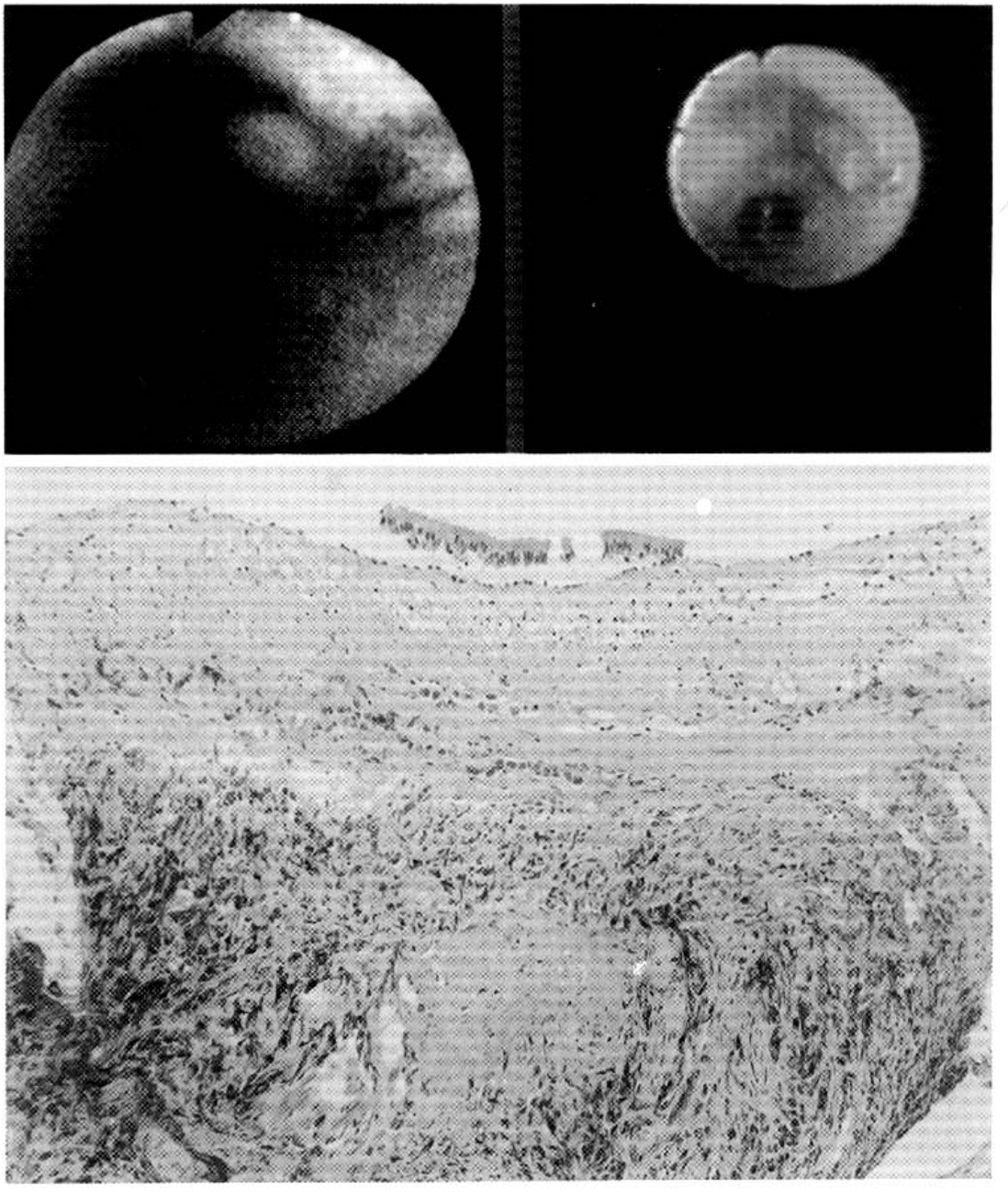

Fig. 3. A. An elevated submucosal mass was showed at right intermedius bronchus on WLB, but normal green color on LIFE. B. The microphotograph shows submucosal infiltration by small cell carcinoma without any abnormal epithelium. (H & E, ×100)

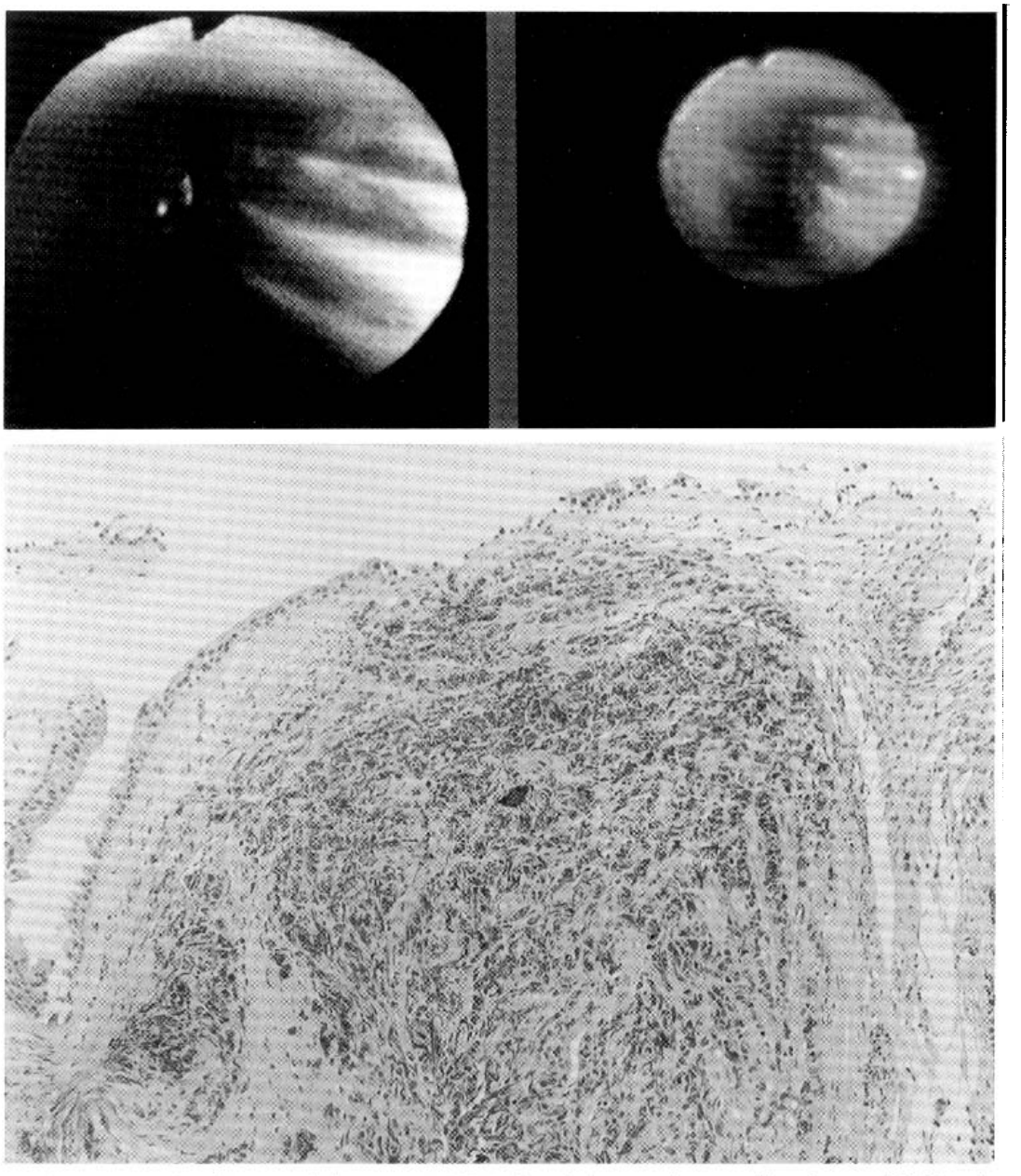

Fig. 4. Cancer invasion around the mass. A. WLB showed the central mass with submucosal bulging in right side, and LIFE showed normal green color. B. The microphotograph shows submucosal infiltration by small cell carcinoma with intact epithelium.(H & E, ×100)

2. 침윤성 기관지 폐암의 점막 침윤 정도에 대한 두 검사간의 정확성

종괴 주변부에서 시행한 조직 검사상 정상 2, 증식증 1, 이형성 3, 침윤암종 4조직으로 총 12조직이었다. 백색빛 기관지 내시경에서 모두 양성을 보여 12조직 중 4조직인 33.3%만이 암세포의 침윤이 있었으며, 8조직인 66.7%에서 암세포의 침윤에 대한 위양성을 나타냈다. 그러나 LIFE는 12조직 중 3조직에서만 양성을 띄었으며 조직검사상 암세포의 침윤이 1조직에서만 보여 25%의 양성율을 나타냈으며, 이형성 조직인 2조직에서도 양성으로 나타나 25%에서 위양성을 나타냈다. 백색빛 광원 기관지 내시경검사에서 양성이고 조직검사에서 암조직이 있으나 형광기관지 내시경 검사에서 음성인 3조직은 점막의 상피세포는 증식증 또는 정상을 나타냈으나 점막하 조직에서 암세포의 침윤이 있어 75%의 위음성율을 나타냈다(Table 8, Figure 4).

고 찰

폐암의 발생과정은 기관지 상피세포의 증식(hyperplasia), 화생(metaplasia), 이형성(dysplasia), 상피내암(carcinoma in situ)등의 단계를 거쳐 궁극적으로 침습적인 암종이 된다고 생각되고있다[21,22]. 조직검사상 증식(hyperplasia)은 외부로부터의 자극으로 기능항진이 유발되어 분열이 가능한 세포가 세포분열로 그 수가 증가되는 것이고, 화생(metaplasia) 은 가역성 변성으로 하나의 성숙한 세포가 다른 형의 성숙한 세포로 대치되는 것으로 핵과 세포의 크기는 균일하며 핵/세포질 비도 일정하며 핵염색체는 섬세하고 세포질은 대개 호염기성이고 세포들은 판상으로 배열하나 단독으로 존재하기도 한다. 무질서한 발육이라는 뜻의 이형성(dysplasia)은 세포와 핵의 크기, 핵/세포질비가 다양하고 핵 염색소는 섬세한 것에서 거친 것까지 다양하고 핵막주위에 모여있고 세포질은 호산성을 띠게되며 세포는 대개 판상으로 존재하고 그 정도에 따라 경도, 중등도, 중증으로 분류하고 있다. 상피내암(carcinoma in situ)은 정상세포에 비하여 크기가 다양하며 형태가 불규칙하고 핵염색소가 거칠고 뭉쳐서 종괴를 형성하고 핵소체처럼 관찰되며 핵세포질비는 감소하고 다형성(pleomorphic) 핵과 거대세포(giant cell)가 존재하고 세포질은 호산성인 세포들이 상피 기저막을 뚫지 않고 상피내에 머물러 있는 것이다. 침윤성암(invasive carcinoma)

Table 7. Comparison of the Sensitivity and Specificity between Cell Types

Cell types	LIFE Sensitivity	WLB Sensitivity	P value
Squamous cell	7/7(100%)	7/7(100%)	-
Adenoca	4/7(57.1%)	7/7(100%)	0.025*
Large cell	1/1(100%)	1/1(100%)	-
Small cell	3/8(37.5%)	8/8(100%)	0.002*
Others	4/4(100%)	4/4(100%)	-

* Significance of P value, comparing between WLB and LIFE

Table 8. Pathologic Results of the Bronchoscopic Biopsy Specimen around the Mass

		Microinvasive or Invasive cancer	
		-	+
WLB	-	0	0
	+	8	4
LIFE	-	6	3*
	+	2	1

* : submucosal infiltration, or hyperplasia on mucosa

은 세포는 크고 다형성이고 괴상하게 보이고 핵염색소는 거칠고 핵막주위에 불균등하게 모여있고 핵소체가 크고 호산성이고 거세포가 흔히 관찰되며 세포질은 호산성과 호염기성을 보이는 세포들이 상피기저막을 뚫고 인접조직에 침윤되어 있는 것이다. 따라서 본 연구의 조직 판독 기준도 정상, 염증, 증식증, 이형성, 상피내암, 미세 침윤성암 및 침윤성암등 7단계로 나누어 판독하였다.

전암성 병변과 조기 폐암은 대부분이 증상이 없어 조기진단이 어려우며, 증상이 있는 경우는 이미 국소적으로 혹은 전신적으로 진행되어 폐암의 전체적인 예후가 불량하다[1,2]. 상피내암이나 미세 침윤성 폐암 등의 조기 폐암은 효과적으로 치료할 수 있는 여러 가지 치료 방법이 개발되어있고 예후는 매우 좋다[3,4,23,24]. 조기폐암은 말초형 폐암의 경우 종양의 직경이 2cm 미만이고 흉막, 임파절, 원격전이가 없는 경우로 하고 중심형 폐암에서는 종양이 기관지 벽에만 있는 경우로 정의하고 있다[25,26]. 상피내암이나 미세 침윤성 암종등의 조기폐암 환자에서 광역학 치료의 뛰어난 효과가 보고되고 있다. 1993년 Hayata등[23]과 Furuse등[24]은 조기 폐암에서 정상 폐조직과 폐기능의 손실 없이 90% 이상의 환자에서 광역학 치료로 병소가 완전 제거되었다고 했으며, 1990년 Lippman등[3]은 전구암 병변이 발견되었을 때 13-cis- retinoic acid같은 화학예방 요법으로 이들 병변의 호전을 보고한 바 있다. 이런 치료 방법의 개발에도 불구하고 소수의 환자만이 효과를 보는 것은 기존의 기관지 내시경으로는 전구암 병변과 조기 폐암의 발견이 어렵기 때문이다. 1984년 Woolner등[27]의 보고에 따르면 숙련된 기관지 내시경 시술자에 의해 29%만의 상피내암이 발견되었고, 병리학자의 경우에는 제거된 조직의 41%에서 병변을 발견할 수 있었다고 하였다. 폐암의 고위험 군에서 객담검사와 흉부 방사선을 포함하는 정기적인 집단검진을 통해 폐암을 조기에 발견하여 예후를 호전시키려는 시도가 있었으나 진단율이 떨어져 결과적으로 전체 사망율의 감소 효과는 기대하지 못했다[28]. Frost 등[29]의 연구에 의하면 5426명의 흡연자를 대상으로 객담 검사만으로 9년간 추적관찰 중에 233명이 폐암으로 진단되었다. 초기에는 객담에서 단지 11명만이 암세포의 존재를 진단할수 있었고, 심한 이형성과 중등도의 이형성을 보인 14명, 169명에서 9년간 추적 관찰 중에 심한 이형성인 환자의 42.9%가 암으로 진행되었으며, 중등도의 이형성인 환자는 단지 10.6%가 암으로 진행되었음을 보고하여, 객담 세포에서 암세포를 진단하는 것뿐만 아니라, 전구암세포를 발견할 수 있는 객관적이고도, 민감도와 특이도가 높은 검사법이 요구되고 있는 실정이다[27].

조기 폐암의 진단에 이용되는 객담세포검사는 비침습적인 검사이나, 기관지 내에 존재하는 조기 폐암을 진단하기는 어려울 뿐만 아니라, 전구암 병변을 찾기는 더욱 어려운 실정이다. Khajotia등[30]의 연구에서 악성 종양으로 확잔된 환자에서도 객담 세포진 검사만으로 악성세포가 발견된 경우는 52%로 진단율이 떨어질 뿐만 아니라, 객담 세포진 검사는 암병변이나 암전구 병변의 위치를 확인할 수 없는 한계점이 있는 것으로 보고하였다. 객담 세포진 검사에서 암세포의 발견율을 높이기 위해 생리 식염수나 propylene glycol을 흡인하여 객담을 받아 암세포의 발견율을 증가시키는 방법을 도입하여 진단율을 84%로 증가시켰다고 보고하고 있지만, 아직까지는 조기 폐암인 경우나 암전구 세포를 발견하기는 극히 어려운 실정이다. cyfra 21-1, P53 등의 다양한 종양 표지자나 분자생물학을 이용한 객담 세포 검사법이 제기되고 있으나 낮은 병기에서는 측정치가 높지 않아 선별검사나 조기 진단에는 어려움이 많은 것으로 알려져 있다. 결국 조기폐암이나 암전구 병변을 확인하기

위해서는 기관지 내시경검사를 시행하지만 조기 폐암이나 암전구 병변은 크기가 보통 수 mm정도의 작은 병변으로 기존의 백색빛 기관지 내시경검사로 조기폐암이나 전구암 병변을 진단하지 못하는 단점이 있다. 기관지 내의 작은 병변을 진단하기 위하여 헤마토포르피린 같은 형광 종양 표지자를 이용한 형광 내시경 검사가 시도되어 기관지 폐암의 조기발견이나 전구암 병변의 진단율을 높였으나, 과민성이나 광과민반응 등의 심각한 부작용이 보고되어 사용에는 많은 제약이 있다[12].

최근 Hung등[13]에 의하여 형광을 유도하거나 증가시키는 물질을 사용하지 않고 전구암과 조기 폐암의 진단에 기관지 상피세포의 자가형광(autofluorescence)을 이용한 형광 기관지 내시경 검사법이 개발되었다. 기존의 백색빛 광원을 사용하는 대신 He-Cd laser (442nm) 를 비추면 정상 세포, 전구암 세포와 암세포의 특이한 자기형광이 유도된다. 이를 적색(630nm)과 녹색(520nm)여과기를 갖는 두 개의 영상증폭 카메라에서 감지하여 디지털 영상화 시켜서 컴퓨터에 보내어 정상조직은 녹색, 비정상 조직은 암적색(rusty brown)을 화면에 나타내게 된다. 형광 내시경 검사의 부작용은 기존의 백색빛 광원 기관지 내시경의 부작용과 차이가 없는 것으로 알려져 있다.

이형성과 상피내암은 두께가 얇고(0.2-1mm) 수 밀리미터의 작은 직경을 가지고 있으며[23,27,31] 표면형의 조기폐암은 만성 기관지염에서도 관찰되는 발적증가, 점막 주름의 두께 증가, 점막 표면의 광택 소실의 소견을 보이고 5mm 이하의 크기는 탐지하기 어렵다고 하나, 과립상이나 용종상의 병변은 2mm까지도 찾을 수 있다고 한다[23,31]. Woolner 등[27]의 연구에 따르면 숙련된 기관지 내시경 시술자에 의해 상피내암의 경우 30%미만에서 암세포를 발견할 수 있다고 하며 보다 좋은 시설과 조심스럽게 미세한 변화를 관찰한다고 해도 이들 병변의 발견에는 한계가 있다. LIFE를 이용한 형광 기관지 내시경 검사법은 2mm이하의 작은 병변도 탐지할 수 있고 폐암 환자에서 심한 이형성과 동시에 존재하는 상피내암을 보여 보다 정확한 폐암의 진단과 병기 판정에 형광 기관지 내시경의 중요성이 인식되고 있다. 1993년 Lam등[14]의 보고에 따르면 중등도 이상의 이형성과 상피내암의 진단에서 백색 기관지 내시경의 경우는 민감도가 48.4%였으나 형광 기관지 내시경의 경우는 72.5%로 민감도를 약50% 향상시킬 수 있었고 특이도는 비슷한 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 이형성을 발견하는데 형광 기관지 내시경은 민감도 82.6%로 백색빛 광원 기관지 내시경의 60.9%보다 높았으며 특이도는 형광 기관지 내시경을 이용하는 경우37.9%로 백색 빛 기관지 내시경의 경우의 58.6%와 통계학적인 차이는 없었다. 백색빛 광원 기관지 내시경검사에서 기관지 폐암이 의심되고 조직검사에서 침윤암조직으로 진단된 27조직은 형광 기관지 내시경 검사에서 19조직에서 양성으로 나타나 70.3%의 민감도를 나타냈다. 백색빛 광원 기관지 내시경검사시 생검조직에서 암조직으로 진단되었으나 형광 기관지 내시경 검사에서 음성으로 보인 8조직은 선암이 3조직, 소세포암이 5조직이었다. 형광 기관지 내시경 검사에서 음성으로 보인 이들 8조직 모두는 상피세포가 정상으로 암세포가 점막하에 침윤된 조직이었다. 종괴 주변부에서 시행한 조직 검사상 정상 2, 증식증 1, 이형성 3, 침윤암종 4조직으로 총 12조직이었다. 백색빛 기관지내시경에서 모두 양성을 보여 12조직 중 4조직인 33.3%만이 암세포의 침윤이 있었으며, 8조직인 66.7%에서 암세포의 침윤에 대한 위양성을 나타냈다. 그러나 LIFE는 12조직 중 3조직에서만 양성을 띄어 조직검사상 암세포의 침윤이 1조직인 25%의 양성율을 나타냈으며, 이형성 조직인 2조직에서도 양성으로 나타나 25%에서 위양성을

나타냈다. 백색빛 광원 기관지 내시경검사에서 양성이고 조직검사에서 암세포는 있으나 형광기관지 내시경 검사에서 음성인 3조직은 점막의 상피세포는 정상이나 점막하 조직에서 암세포의 침윤이 있었다. LIFE는 점막 상피세포에 이상이 있는 폐암의 전구성 병변의 진단에는 유용하나, 상피조직이 정상이고 암조직이 점막하에 침윤된 기관지암에 대한 검사는 위음성율이 높을 것으로 사료된다.

형광 기관지 내시경검사의 위양성은 점막하층의 염증과 편평화생으로 인한 점막의 종창과 비후를 일으키거나, 기침이나 외상에 의한 경우이지만 기관지 점막이 암적색보다는 보다 선홍색을 띠어 구별이 가능한 것으로 알려져있고, 위음성은 명확치 않으나 점액이나 괴사조직편에 의해 덮여있는 경우로 보고되고 있다[1]. 본 연구에서는 폐암의 병리학적 분류에 따라 형광 기관지 내시경의 민감도는 차이가 있었는데 선암과 소세포암의 경우보다 편평상피 세포암과 유암(carcinoid)에서 높았으며, 선암과 소세포암의 경우 형광 기관지 내시경 검사상 위음성인 조직은 모두 기관지 상피세포는 정상이고 점막하층에 암종이 침윤된 경우였다. 형광 기관지 내시경 검사는 점막하 조직의 이상 유무보다는 상피세포로부터의 자기형광을 나타내므로 정상 상피세포를 가진 점막하 암세포의 침윤된 조직은 위음성으로 나타났을 것으로 사료된다. 따라서 형광 기관지 내시경검사는 흉부 방사선상에서 발견된 폐암의 진단보다는 흡연자와 같은 폐암의 고위험 군에서 병변이 상피 세포내에 국한된 전구암 병변이나 미세 침윤이 있는 조기 폐암의 진단에 유용할 것으로 사료된다.

이상의 결과로 LIFE는 전구암 병변과 기관지 상피세포에 이상이 있는 기관지 폐암의 진단에는 백색빛 기관지내시경보다 민감도가 높아 기관지 상피세포에 이상이 있는 전구암 병변과 조기폐암에는 유용할 것으로 사료되나, 정상의 기관지 점막하에 침윤하는 암조직의 진단에는 한계가 있을 것으로 사료된다.

요 약

배경 : 폐암은 13%만이 완치할 수 있는 예후가 불량한 질환으로 조기진단이 중요한 것으로 알려져 있다. 상피내암이나 미세침윤성 기관지암 등의 조기폐암은 조기에 효과적으로 치료할 수 있어 그 진단이 중요하며, 최근에는 전구암 병변도 조기에 진단 가능하므로써 그 예방적인 치료가 시도되고 있다. 조기진단을 위한 객담 세포진 검사나 기존의 기관지 내시경검사는 조기폐암과 전구암 병변에 대한 진단율이 떨어져 진단에 어려운 실정이다. 최근에는 정상과 암세포의 자기형광(autofluorescence)을 이용한 형광 기관지 내시경(lung imaging fluorescence endoscope device : LIFE)을 통하여 조기 폐암과 전구암 병변의 진단에 효과적인 것으로 알려져 있다.

목적 : 본 연구는 기존의 내시경을 시행하는 환자를 대상으로 형광기관지 내시경 검사를 시행하여 기관지 점막에 이상이 있는 경우 조직검사를 통하 여 두 검사 사이에 민감도와 특이도의 차이를 비교하였다.

방법 : 대상환자는 총 35명으로 평균연령 59.3(27-77)세였으며, 남자 26명, 여자 9명이었다. 흉부 방사선상에 폐암 환자 9명, 폐구엽성 무기폐 환자 4명, 폐렴환자 3명, 객담에서 악성세포 양성을 보인 2명, 원인 모르는 흉수 환자 2명, 혈담환자 9명, 만성 기침환자 6명이였다. 대상환자 중 악성종양으로 진단된 환자는 15명이였으며, 기존의 백색빛 광원의 기관지 내시경검사와 형광 기관지 내시경 검사를 시행하였으며, 두 검사에 중에 한 검사에서도 이상병변이 있는 경우 조직검사를 시

행하여 총 79조직을 얻어 두 검사간에 민감도와 특이도를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 : 1) 총 79조직은 정상조직이 8, 상피세포 증식이 21, 상피세포의 이형성이 23, 침윤성 폐암이 27조직이었다.

2) 상피세포의 이형성인 23조직에서 백색빛 기관지내시경은 14조직에서 양성으로 60.9%였으나, LIFE는 19조직에서 양성으로 82.6%로 높은 경향을 보였다.

3) 27조직의 침윤성 폐암에 대한 백색빛 기관지내시경는 27조직 모두 양성(100%)인 반면에, LIFE는 19조직이 양성으로 70.3%의 양성율을 나타냈다. LIFE에서 음성으로 보인 8조직의 침윤성 폐암은 선암 7조직 중 3조직, 소세포암 8조직 중 5조직이었으며, 이들은 모두 상피조직은 정상이나 암조직이 점막이하에 침윤되어 있었던 조직이었다. 반면에 상피조직에 이상이 있던 7조직의 편평상피 세포암 조직, 1조직의 대세포암, 2조직의 유암과 2조직의 전이성 암은 모두 양성이었다.

결론 : 이상의 결과로 LIFE는 전구암 병변과 기관지 기관지 폐암중에 상피세포에 이상이 있는 기관지 폐암의 진단에는 백색빛 기관지내시경보다 민감도가 높아 기관지 상피세포에 이상이 있는 전구암 병변과 조기폐암에는 유용할 것으로 사료되나, 기관지 폐암중에 정상의 기관지 점막하에 침윤하는 기관지 폐암의 진단에는 한계가 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Lam S, MacAulay C, LeRiche J, Palcic B : Early localization of bronchogenic carcinoma. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy 1:75, 1994;
2. Ries LG, Pollack ES, Young JL : Cancer patient survival: surveillance, epidemiology and end results program. J Natl Cancer Inst **70**:693, 1983
3. Kato H, Kawate N, Kinoshita K, Yamamoto M, Farukawa K, Hayata Y : Photodynamic therapy of early-stage lung cancer. Ciba Found Symp **146**:183, 1989
4. Edell ES, Cortese DA : Bronchoscopic phototherapy with bronchogenic carcinoma: a 5year experience. Mayo Clin Proc **62**:8, 1987
5. Lippman SM, Lee JS, Lutan R, Hong WK : Chemoprevention of upper aerodigestive cancer task force workshop. Head and neck **12**:5, 1990
6. Pastorino U, Infante M, Maioli M, Chicsa G : Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high dose vitamin A. J Clin Oncol **11**:1216, 1993
7. Takada M, Masuda N, Matsuura E, Kusunoki Y, Matui K, Nakagawa K, Yana T, Tuyuguchi I, Oohata I, Fukuoka M : Measure of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer byCYFRA 21-1 enzyme immunoassay. Br J Cancer **71**:160, 1995
8. 김경아, 이미화, 고윤석, 김선희, 임채만, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동, 문대혁 : 폐암에서 혈중 Cyfra 21-1, SCC항원 및 CEA의 진단적 유용성. 결핵 및 호흡기 질환 **42**:846, 1995
9. Lipson RL, Baldes EJ, Oslen AM : The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. J Natl Cancer Inst **26**:1, 1961
10. Lipson RL, Baldes EJ, Oslen AM : Further evaluation of the use of hematoporphyrin derivative as an aid for endoscopic detection of malignant disease. Dis Chest **46**:676, 1964
11. Dougherty TJ, Potter WR, Weishaupt KR : The structure of the active component in hematoporphyrin derivative. In: Doiron DR, Gomer CJ, eds. Porphyrin localization and

treatment of tumors. New York: Alan R Liss 301-14, 1984

12. Dougherty TJ, Cooper M, Mang TS : Cutaneous photoxic occurences in patients receiving photofrin. Lasers Surg Med **10**:485, 1990
13. Hung J, Lam S, LeRiche JC, Palcic B : Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. Lasers Surg Med **11**:99, 1991
14. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AE, Pon A, Palcic B : Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. J Thorac Cardiovascular Surg **105**:1035, 1993
15. Palcic B, Lam S, Hung J, MacAulay C : Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. Chest **99**:742, 1991
16. Lam S, Palcic B : Fluorescence detection. In: Roth JA, Cox JD, Hong WK.(eds.) Lung cancer, Blackwell Scientific Publications 325-338, 1993
17. Lam S, MacAulay C, Palcic B : Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. Chest **103**(1):12S, 1993
18. Palcic B, Jaggi B, Pon A, Fengler J, Lam S : Development of a lung fluorescence endoscope. IEEE Eng Med Biol **12**(1):196, 1990
19. Lam S, MacAulay C, Hung J, et al : Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. Chest **99**:742, 1991
20. Lam S, MacAulay C, et al : Detection of dysplasia and carcinoma in situ by a lung imaging fluorescence endoscope(LIFE) device. Lasers Surg Med **4**:40, 1992
21. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan LM : Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. Cancer **33**:256, 1974
22. Saccomanno G : Carcinoma in situ of the lung: its development, detection, and treatment. Semin Resp Med **4**:156, 1982
23. Hayata Y, Kato H, Konaka C, Okunaka T : Photodynamic therapy(PDT) in early stage lung cancer. Lunger cancer **9**:287, 1993
24. Furuse K, Fukuoka M, Kato H : A prospective study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. J Clin Oncol **11**:1852, 1993
25. Shimosato Y. Pathology of early lung cancer. Gan-No-Rinsho **34**(10):1373, 1988
26. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T, Takshima T, Kamimura R, Kitagawa M, Nonomura A, Nakamura S, Tanimoto K : Early hilar lung cancer: its clinical aspect. J Surg Oncol **48**(2):75, 1991
27. Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Bernatz PE, Payne PC, Pieher JM, Taylor WF: Roentgenographically occult lung cancer: Pathologic findings and frequency of multicentrically during a ten year period. Mayo Clin Proc **59**:453, 1984
28. Fontana RS, Sanderson DR, Wooner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR : Lung cancer screening: The Mayo program. J Occup Med **28**:746, 1986
29. Frost JK, Ball Wc, Levin ML : Sputum cytology : use and potential in monitoring the workplace environment by screening for biological effects of exposure. J Occup Med **28**:692, 1986
30. Khajotia RR, Mohn A, et al : Induced sputum and cytological diagnosis of lung cancer. Lancet

338:976, 1991

31. Nagamoto N, Saito Y, Imai T : Roentgenographically occult squamous cell carcinoma : location in the bronchi, depth of invasion and length of axial involvement of the bronchus. Tohoku J Exp Med **148**:241, 1986