

위조직 생검과 병리학적 진단

서울대학교 의과대학 병리학교실

김 용 일

머릿말

위질환 진단과정에 있어서 전통적으로 병리학자들의 전유물(專有物)이었던 육안적 검사 기능이 임상 의사에 의하여 주도되는 내시경적 검사로 넘어(대치되어) 감에 따라 두 가지 문제점이 파생하게 되었다. 즉 임상 의사들은 내시경을 통하여 관찰한 육안적 소견에 대한 병리의사로부터의 병리조직학적 해석이 더욱 필요하게 되었고, 반면 병리의사는 자신이 현미경 하에서 관찰한 소견이 육안적(내시경적) 소견을 대변하는지에 대한 궁금증에 대하여 내시경 의사로부터 답을 바라게 된 것이다. 이러한 역할 분담과정에서 가장 중요시 되어야 할 사항은 내시경 의사와 병리의사 간의 긴밀한 협조에 의한 상호 발전이다. 즉 병리의사는 생검조직 판독을 통하여 내시경적 진단을 확인해주고 추가적인 병리학적 정보를 신속 정확하게 임상 의사에게 전달해 줌으로써 환자 처지에 적정을 기함은 물론 육안적(내시경적) 변화에 대한 형태학적 해석을 제공하게 되며, 내시경 의사는 내시경적 관찰 소견을 병리의사에게 기술해 줌으로써 제한된 형태학적 판독과정을 도와주면서 스스로는 내시경적 진단의 질적 향상을 성취하게 되는 것이다.

오늘 이 세미나에서 본인에게 부과된 과제의 초점을 (1) 상술한 내시경 의사-병리의사 간의 상부 상호적 보완 기능을 위 생검조직 취급 병리의사의 측면에서 검토하고, (2) 내시경 의사가 숙지하여야 할 병리학적 정보의 일부를 소개하는데 두고자 한다.

생검과정에서 진단의 정확도에 영향을 미치는 요인

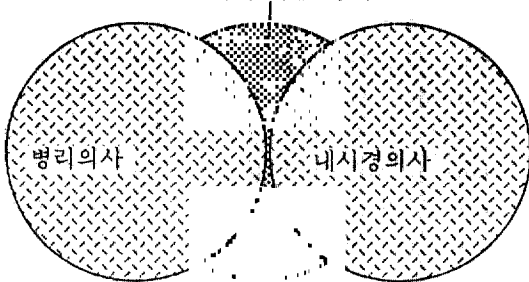
우선 위 병변에 대한 내시경적 생검진단 과정에서 예상될 수 있는 문제점 중에서 진단의 정확도에 미치는 영향을 분석해 보면 아래 3개 영역으로 나눌 수 있다.

1. 생검조직 채취 기술상의 문제점 : 병변 획득율 (obtainability)의 저하

병리진단외적 요인중 정확도 저하의 가장 큰 비중을 차지하는 것은 생검된 조직내에 원하는 병변을 충분히 얻지 못하는 데 있다. 예컨대 위생검을 겸한 내시경적 위암 진단율이 74%에서 98.8%로 보고되어 있으나, 필자가 소속된 서울대학교병원에서 위암종으로 확인된 886예의 수술전에 얻은 내시경적 생검조직을 절제위조직과 대비하여 분석해 본 바, 위음성(false negative) 중례중 78.7%는 생검조직을 다각도로 재검색하여 보아도 암조직이 발견되지 않는 예들이었다. 이러한 획득율의 저하는 소속된 기관에 따라 차이가 있겠지만 주된 원인을 열거하면 아래와 같다.

- (1) 병소가 분문부(cardia)나 대만부에 위치하여 생검기술상의 어려움이 있거나 또는 병소가 잘 발달된 점막주름 속에 묻혀 있어서 생검이 용이치 않은 경우 ;
- (2) 점막변화가 미약한 점막하 병변, 특히 Borrmann IV형 위암종이나 기타 점막하 종양(carcinoid, 평활근 종양, gastritis cystica profunda 등)에서 표면 점막만 생검되는 경우 ;

진단되지 않은 영역



누구의 책임인가?

(3) 위의 해부학적 구조가 심하게 변형되어 있는 경우 ;

(4) 미소병변(5 mm이하)인 예로서 생검장치가 병소를 적중하지 못하는 경우 ;

(5) 생검부위를 제대로 선정하지 못한 경우 (특히 용기형 암종에 동반된 선종부위 생검, 폐양성 암종의 폐양 중앙부에서의 소화성 잔재물의 생검) ;

(6) 동일 위에 두개 이상의 중복 병소가 있는 경우(처음 발견된 병소에 집착한 나머지 다른 병변을 놓치는 경우) 등이 여기에 포함된다.

2. 생검조직의 접수 및 제작과정에서의 통제 소홀

내시경의사가 생검한 조직이 병리과로 송부되어 조직 표본이 만들어지기 까지는 다음과 같은 관리 및 통제상의 문제에 흔히 부딪히게 된다.

(1) 인적 사항 내지 등록(병리) 번호가 바뀌는 등 사무상의 착오(clerical error) : 이 경우는 매일 상당수의 내시경검사를 시행하는 내시경실내에서 뿐 아니라 병리과 접수창구나 표본제작과정에서도 담당자의 부주의로 일어날 수 있다.

(2) 부적절한 paraffin 포매로 인하여 생검조직이 제대로 정착(定置)되지 않아서 병소를 포착할 수 없는 경우 : 조직의 부적절한 정착은 주로 무관심한 내시경 의사나 병리과 의료기사들의 포매 태도에 기인하고 있으며, 특히 점막 깊숙이 위치한 종양조직이 현미경표본에 나타나지 않는 경우는 일상 위장관 생검조직검사에서 비일비재하다.

(3) 타 조직과의 공동처리로 인한 소실-혼합 : 크고 작은 다른 조직과 함께 자동 조직고정기(autotechnicon) 속에서 처리되는 과정에서 소실되거나 다른 조직이 섞일(contamination) 위험이 매우 크다.

3. 현미경 관찰 과정에서의 문제점

내시경적 생검조직의 크기가 작기 때문에 현미경적 관측과정에서 예측될 수 있는 pitfall과 위점막 병변 특히 재생성 상피가 가지는 특성에 대한 병리학적 해석상의 문제들이 여기에 속한다.

(1) 미소병변의 간과 : 내시경적 생검조직에 포함된 암세포 특히 인환세포의 수가 작거나 단일개성으로 산재해 있을 때는 현미경적 검사과정에서 놓치기가 매우 쉬우며 일명 황색종 세포(xanthoma cells)라고도 불리는

포말성 조직구(foamy histiocytes)로 오인하는 경우도 적지 않다.

(2) 재생상피와의 구별 : 위점막 상피에 대한 각종 손상으로 점막 경부(neck portion)에 위치하는 선 증식대(DNA replication zone) 즉, 불편 상피층(不偏上皮層 ; indifferent cell layer)이 넓어지고 점막표면까지 확대되는 경우, 이들 세포의 왕성한 증식 능력 때문에 선세포들이 강한 이형성(cellular atypism)을 보여 암종으로 오인되기 쉽다. 감별에 도움을 줄 수 있는 보조 사항으로서는 ① 종양의 단일 선구조는 실무울(all or none theory)을 따르고 있어서 배열세포의 일부만이 이형성을 보이는 경우란 극히 예외적이다 ; ② 종양세포와 비종양 세포간의 경계는 매우 예리하나 점진적 세포 이형성 변화는 재생성 과정식에서 흔히 보이는 현상이다.

(3) 선종(adenoma)과 선암종(adenocarcinoma)과의 감별 : 위의 선종과 고분화 선암종(well differentiated adenocarcinoma)과의 감별과정에서 병리의사들이 세포 이형성에 너무 집착한 나머지 선종을 선암종으로 과잉 진단하거나 또는 선암종을 선종으로 역판독 하는 사례가 모두 가능하다. 여기서 이들간의 감별을 위하여 강조할 사항은 “구조적 이형성(structural atypism)을 동반하지 않는 세포성 이형성은 일단 무시해도 좋다”는 것이 필자가 원하는 기본 요령이다.

(4) 배수성 세포(polyploid cells)의 출현 : 각종 점막 손상에 대한 반응성 조직변화의 일환으로서 섬유모세포(fibroblasts)나 혈관 내피세포(endothelial cells)의 핵이 커지고 농염되어 암세포와 흡사하게 보인다. 이러한 현상은 특히 소화성 피사가 있는 부위에서 흔히 잘 나타나고 또 대개 단일세포로 나타나기 때문에 늘 이러한 변화에 대한 가능성을 염두에 두고 있으면 쉽게 피할 수 있다.

(5) 악성 림프종(malignant lymphoma)과의 감별 : 간혹 악성 림프종과 미분화형암종(undifferentiated carcinoma)간의 감별이 용이하지 않다. 특히 조직 표본의 질이 불량하거나 크기가 작을 때는 가성 림프종(pseudolymphoma)과의 감별을 위하여 재생검을 요구하게 되는 경우가 많으며, 이러한 현상은 미숙한 판독자일수록 더욱 많은 어려움을 겪고 있다. PAS염색도 이들 감별에 도움을 주지만 최근에는 leukocyte common antigen(LCA)이나 epithelial membrane antigen

(EMA) 등을 이용한 면역조직화학적 검사(immunohistochemistry)에 의해서 감별이 용이해졌다.

(6) 병변의 특이성에 대한 병리외사의 오해 : 소위 미란성 위염(erosive gastritis)에는 두가지 유형이 있어서 그 하나는 3~6개월 이내에 소실되는 활동성 위염(진성 미란성 위염)이고 또 하는 유문선(pyloric gland)의 과증식에 기인하는 병변이다. 이때 유문선의 증식이 현미경적으로 현저하지 않거나 채식 위염(verrucous gastritis)에 대한 개념이 없으면 정상 점막으로 오인하는 경우가 비일비재하다.

내시경적 생검조직 진단의 한계성

생검조직에 대한 병리학적 검사는 매우 객관적이고 특이성(specificity)이 높기는 하나 판독의 민감성(sensitivity)에 한계가 있음을 내시경의사는 명심하여야 한다.

1. 병변의 비특이성

병변에 따라서는 주어진 생검조직내에 병변이 포함되기는 하지만 소견이 병변 자체의 비특이성 때문에 진단이 불가능한 경우가 있다. 예컨대 과증식성 폴립(hyperplastic polyp)에서는 선와세포로 둘러싸인 선구조가 여러 가지 크기의 낭성 변화를 일으키고 간질의 염증성 부종을 동반하게 되지만, 일부 표면점막만이 생검 될 때에는 재생성 점막(regenerative epithelial hyperplasia: foveolar epithelial hyperplasia) 또는 만성 과증식성 위염(chronic hyperplastic gastritis)이라는 표현 이외에는 불가능하다.

2. 점막하 병변(submucosal lesions)

용기성 병변이 점막하 병변(예 : 평활근 종양, 유암종, 심재성 낭성 위염)에 기인한 경우에는 생검조직이 충분한 크기가 아닌 한 병변이 생검조직에 포함되기는 매우 어렵다.

3. 원인적 진단

대부분의 점막병변은 형태학적 기준에 바탕을 둔 분류에 의존하고 있으나 임상자들은 특정 원인이 관련된 점막변화에 대한 원인적 특성을 생검에서 얻고자 한다. 예컨대, 알콜성 위염에서의 주된 변화는 점막 고유층내의

출혈이며 삼출성 변화는 매우 예외적이어서 “출혈성 위염”이라는 진단 이외에는 불가능하며, 한국형 출혈열(Korean hemorrhagic fever)에서 보는 점막 출혈과 구별되지 않는다. Campylobacter (Helicobacter) pylori의 감염에 의한 만성활동성 위염이나 기타 원인에 의한 경우와는 전혀 구별되지 않으며 오직 원인균을 찾아내는 수밖에 없다. 결핵, 매독, Crohn씨병 등 육아종성 병변에서는 원인적 진단이 가능하다.

위 생검조직에 대한 위음성과 위양성 진단

병리외사가 판독과정 중에 범할 수 있는 위음성 또는 위양성 진단의 폭은 매우 넓다. 지난 15년간 필자가 경험하거나 문헌상 보고되어 있는 위생검조직의 오류를 조사해보면 아래와 같이 요약될 수 있다.

1. 위음성 진단(False Negative Diagnosis)

(1) 인환세포 암종 : 소수의 인환세포 특히 미분화형 인환세포가 산재성으로 분포하고 있어서 만성 염증세포로 오인된 경우.

(2) 채식 위염 : 유문선의 양적 증식에 대한 개념이 없어서 채식위염이 정상으로 오판된 경우.

(3) 평활근종 : 점막하 중앙인 평활근종의 일부를 점막근관의 비후로 잘못 판단한 경우.

(4) 악성 림프종 : 점막하유층내 악성 림프종 세포침윤을 만성위염이나 가성 림프종으로 오인한 경우.

2. 위양성 진단(False Positive Diagnosis)

(1) 재생상피 : 위점막의 손상에 따르는 재생상피의 이형성을 선암종으로 판독한 경우.

(2) 선종 : 위선종이 고분화 선암종으로 판독된 경우.

(3) 배수성 세포(polyploid cells) : 소화성 궤양 괴사 조직내의 반응성 조직구나 내피세포의 배수성세포를 암세포로 오인한 경우.

(4) Russel 소체(Russel bodies) : Russel소체 함유형질세포(plasma cells)가 미분화 인환세포로 오인된 경우.

(5) 활색종 세포 : 생검 또는 출혈후에 출현하는 활색종 세포 또는 포말성 조직구를 인환세포로 오인한 경우.

(6) 심부 장형화생성 점막 : 증식성이 강한 심재성 장형 화생성 변화가 화생성 선종으로 오인되는 경우.

(7) 점막하 상피 이소종(Submucosal epithelial heterotopia) : 점막근관 밑으로 함입된 정상점막 조직을 “선암종의 점막하조직 침윤”으로 오인한 경우.

위 내시경 생검의 정확도 향상을 위한 유의사항

이상 열거한 문제점과 한계점을 보완하고 생검 진단의 정확도를 높이기 위해서는 아래의 사항에 대해 내시경의 사들이 유의할 필요성이 있다.

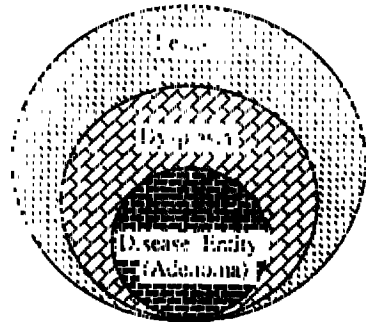
1. 내시경 의사와 병리 의사 간의 긴밀한 협조와 토의

(1) 반복생검에 임하는 태도 : 생검종례에 따라서는 반복 생검의 필요성이 요청되는 경우가 적지 않다. 병변의 성상이 분명치 않거나 조직이 너무 작아서 판정하기 곤란한 경우에 이를 해결해 가는 과정을 살펴보면 각자의 책임을 인식하고 적극적으로 해결해 가려는 태도보다는 오히려 회피하거나 그 해결방안 모색을 상대방에게 전가시키는 경우를 자주 볼 수 있다. 병리 의사는 생검된 조직에 대하여 어떤 형태든지 병리학적인 진단을 제공하여야 하므로 위와 같은 상황을 분명히 내시경의사에게 전달하는 대신 애매한 내용의 진단을 제공하는 수가 종종 있다.

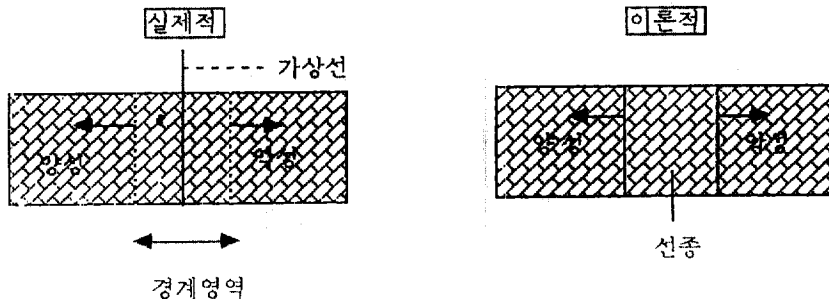
예를 들면 atypical cells이라든지 dysplasia 또는 경계영역 병변(borderline lesion)이라는 진단을 임상 의사가 받았을 때, 그 의미를 분명히 파악하고 있는 경우가 매우 드물고, 따라서 내시경의사는 자기의 제한된 지식과 정보로 나름대로 그 뜻을 속단함으로써 환자 처치에 혼선을 가져오는 경우가 생긴다. 또 내시경의사는 병

리의사가 제공한 진단과 내시경적 소견간의 상치성을 자세히 파악하려 들지 않고 그대로 믿거나 아니면 무시하는 경우가 흔히 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 무엇보다 내시경 의사와 병리의사간의 충분한 토의가 전제되며, 정기적으로 집담회(예 : Stomach conference)를 통해서 또는 수시로 연락하여 함께 표본을 관찰하면서 해결해 나갈 수 있다.

(2) 사용하는 용어의 통일 : 내시경의사와 병리의사간의 정보가 충분히 그리고 제대로 이해되도록 하기 위해서는 동일 병변이나 개념에 대해서 같은 용어를 쓰고 있는지를 확인할 필요가 있다. 특히 소화기병리학을 전공하지 않는 병리의사가 생검조직을 판독할 때는 사용 용어의 뜻이 제대로 표현되지 않는다는든지 또는 최근 정보에 대한 상호교환이 없음으로해서 상호발전의 기회를 놓치는 경우가 있다. 따라서 내시경의사와 병리의사 나아가서 소화기병 관련 의사들 간에 동일 용어(common language)를 쓰도록 노력할 필요가 있다.



용어에 대한 정확한 이해



이형성(Dysplasia: Borderline lesion)과 선종(Adenoma)에 대한 개념적 해석 차이

(3) 생검조직 검사 의뢰서 : 가장 심각하고도 필수적인 사항은 생검조직 검사 의뢰서에 자세한 내시경 소견을 기술해 주는 일이다. 예를 들면 재생성 상피와 선종간의 감별이 어려울 때, 내시경적 소견 특히 용기성 병변의 모습을 자세히 기술해 주면 병리의사는 안심하고 선종을 선택할 수 있다. 필자가 소속된 기관에서는 의뢰서에 위의 개강도(開腔圖)를 새긴 도장을 찍어서 내시경실에 비치해 두고 있다. 이렇게 함으로써 진단 자체의 정확도를 높일 수 있을 뿐 아니라 접수번호의 착오도 예방할 수 있다. 내시경 의사가 조직검사 의뢰서에 반드시 기록해야 할 사항을 열거하면 아래와 같다.

- | | |
|-------------|------------|
| 1) 환자 성명 | 6) 병변의 위치 |
| 2) 연령, 성별 | 7) 병변의 크기 |
| 3) 의무기록번호 | 8) 병변의 모양 |
| 4) 내시경의사 성명 | 9) 병변의 색깔 |
| 5) 생검부위 | 10) 내시경 진단 |

이상의 기록사항은 병리의사가 일반 육안검사에서 기술하는 내용과 조금도 차이가 없으며 위의 육안검사를 위임받은 내시경의사가 담당할 의무이다.

또한 병리의사는 아래의 사항에 대한 정보를 진단과 함께 제공하여야 한다.

염증성 병변

- 1) 병변의 위치
- 2) 분류
- 3) 정도와 범위
- 4) 수반 변화
- 5) 주석

종양성 병변

- 1) 병변의 위치
- 2) 병변의 기본진단
- 3) 분화도
- 4) 주변 점막 변화
- 5) 주석

2. 생검조직의 관리와 표본제작에 대한 기술지도

일상 내시경 생검조직의 접수와 표본제작 과정중에는 조직이 바뀌거나 분실되는 등의 사고는 작은 조직일수록 그리고 생검 건수가 많은 기관일수록 그 빈도가 높다. 또한 의료기사의 무관심한 표본제작으로 병리의사들의 병소포착의 기회를 저하시키는 경우에 위음성 진단(false negative diagnosis)의 기회는 더욱 많아진다. 이를 예방하기 위해서는 위생검조직의 채취 순간부터 용기의 식별표(성명이나 번호)를 매번 확인하고 표본제작 과정 중에는 조직이 제대로 정착되도록 내시경 근무자나 의료기사에 대한 철저한 감독과 기술지도가 필요하다.

3. 위생검조직의 취급기술

(1) 생검조직의 정착법(定置法) : Flexible fiberoptic으로 채취되는 생검조직의 크기가 3~4 mm이기 때문에 조직의 방향을 알기가 매우 어렵다. Spike biopsy forcep으로 얻은 조직에서는 방향이 쉽게 짐작되지만 대부분의 경우에는 조직을 얻자마자 biopsy forcep의 cup을 열면서 바로 filter paper위에 놓고 바늘이나 이쑤시개 또는 예리하게 만든 면봉 끝으로 방향을 잡는다(점막면이 위로 오고 점막하부가 filter paper에 붙도록 한다). 눈으로 확인하기 힘든 경우에는 stereomicroscope 밑에서 조작하면 편하다. 때로는 filter paper를 쓰지 않고 cell block용 media나 동결결편용 mounting medium 또는 gelfoam에 포매하여 고정하기도 한다. 조직이 filter paper에서 떨어지지 않도록 하기 위해서는 약 1분 동안 공기중에서 방치(air drying) 시킨 후 고정용액에 넣는 것이 좋다. 파리핀에 포매할 때는 90도 눕혀서 block을 만들기 때문에 점막-점막하조직이 상하로 나타나게 된다.

(2) 인위적 조작을 가급적 피하라 : 생검 조직을 뺀 후 filter paper에 정착하는 과정에서 점막조직에 많은 물리적 손상이 가해져 판독범위를 좁혀 줄 위험이 있다. 따라서 가능한 한 훈련된 기사가 취급하도록 체계화시키는 것이 권장된다.

(3) 조직을 건조시키지 말 것 : 정착과정이 너무 길어지면 표면세포의 구조가 쉽게 손상되기 때문에 가능한 1분 이상 건조시키지 않도록 주의하여야 한다.

4. 내시경적 생검 진단의 精度管理制度(Quality Assurance System)의 운영

내시경적 생검진단에는 정확도를 저하시키는 여러 단계의 위험 요인들이 내재하고 있다. 이들을 최소화시키기 위해서는 여러 가지 자율적 내지는 학회단위의 정도관리제도를 수립하지 않으면 안된다고 생각된다. 내시경 검사 건수가 많아지면서 법적 책임 또는 의료 윤리적 문제가 발생하게 되고 의학적 판단이 사회적 규제에 의해서 오관된 가능성에 대비해서 소화기 내시경학회를 통한 정도관리제도가 확립되어야 하고 일차적으로 생검조직에 대한 병리학적 진단 내지 진단과정의 정규적인 검토가 실시되어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) 김용일, 김우호 : 내시경적 위생검 조직진단의 정확도에 대한 분석. 대한소화기내시경학회지 3:10-16, 1983
- 2) 김우호, 김용일 : 위내시경 생검의 병리학적 진단. 대한소화기내시경학회지 8:211-216, 1988
- 3) 유은실, 김용일, 김철우, 김우호 : 인환세포암종과의 감별을 위한 위점막내 Russel소체 함유 형질세포침윤. 대한소화기내시경학회지 7:10-16, 1987
- 4) 김용일 : 소위 위의 경계영역(이형상피)병변—독립질환으로서의 개념정립상의 문제점과 형태학적 특성에 관한 재검토. 인체의학 2:161-169, 1981
- 5) 김용일 : 만성위염. 제 2회 서울의대 병리학 연수과정 교재 : 위의 병리, 1990, pp 53-60
- 6) 김용일, 김우호 : 위선종의 병리학적 특성 및 위암과의 상관관계에 관한 조직구축학적 연구. 대한병리학회지 18:164-171, 1984
- 7) Ming SC, Bajtai A, Correa P et al: *Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. Cancer* 54:1794-1801