대한세포병리학회지 제2권, 제2호
Kor. J. Cytopath. pp 73~78
Vol. 2, No. 2, Dec. 1991

담즙 세포학 표본 362건의 검색

원자력병원 해부병리과

고 재 수·하 창 원·명 나 혜·조 경 자·장 자 준

=**Abstract**=

Analytic Study of 362 Bile Cytologic Materials

Jae Soo Koh, M.D., Chang Won Ha, M.D., Na Hye Myong, M.D., Kyung Ja Cho, M.D., and Ja June Jang, M.D.

Department of Anatomical Pathology, Korea Cancer Center Hospital

A total of 362 bile samples from 104 patients with evidence of biliary tract obstruction were submitted for diagnostic cytology from January, 1989 to April, 1991. The patients were classified based on the obstructive cause, and the cytologic results were reviewed. 298 of the specimens were from patients with intrabiliary malignant stricture, and 17 were from patients with extrabiliary malignant compression or benign biliary obstruction. Bile cytology was positive for carcinoma in 42 samples from patients with intrabiliary malignant stricture, and the diagnostic sensitivity was 14%. There were no false positive cases. We concluded that the cause of low sensitivity was degenerative change of cell due to prolonged sampling time. What is noteworthy was the high prevalence of Clonorchis sinensis eggs, being detected in 25 patients with intrabiliary malignancy, supporting the association between clonorchiasis and biliary tree malignancy.

Key words : Bile cytology, Clonorchiasis

서 론

폐쇄성 황달이 있는 환자에서의 간외 담도의 세포학적 검진은 폐쇄의 원인을 평가하기 위한 필요한 절차이다. 진단을 위한 시험적 개복술은 적응이 안 되는 경우가 많을 뿐만 아니라 가능하더라도 기술적으로 어렵고 여러가지 합병증을 동반할 수 있다. 1960년대에 사용되던 십이지장 삽관법에 의한 표본의 채취는 환자에게 많은 불편을 줄 뿐만 아니라, 시

* 본 논문은 1991년 6월 22일 대한세포병리학회 제5차 춘계학술대회에서 발표되었음.

행상의 어려움에도 불구하고 위액이나 십이지장액에 의한 표본의 변질때문에 세포학적 검진을 위한 담즙채취법으로는 부적당한 방법이었다[1-3]. 내시경적 역행성 담관췌장조영술(ERCP) 및 초음파나 컴퓨터 단층촬영 유도하에서의 경피적 경간 담도조영술(PTC)에서는 담도로부터 곧바로 담즙채취가 가능하며, 따라서 세포학적 검사에 적합한 표본을 얻을 수 있다. 본고는 경피적 경간 담도조영술시 담즙체외 배출을 위한 경피적 경간 담즙 배액술 후 배액관으로부터 모아진 담즙을 표본으로 사용한 연구이다. 이러한 세포학적 검사는 근치술이 불가능한 진행된 암환자에 있어서는 방사선 치료나 화학요법을 위한 병리학적 진단을 할 수 있어서, 조직학적 진단을 위한 시험적 개복술을 피하게 할 수도 있다.

이에 저자들은 경피적 담즙배액술을 통한 담즙 세포학이 어느정도의 민감도와 특이도를 가지는가를 보기 위하여 본병원의 1989년 1월부터 1991년 4월까지의 표본을 대상으로 역행적으로 살펴보았다.

재료 및 방법

1989년 1월부터 1991년 4월까지의 폐쇄성 황달이 있는 환자에서 시행한 경피적 담즙배액술(PTBD)을 통한 담즙 표본을 사용했으며, 그 결과 환자의 수는 104명이었고 표본의 총 수는 362건이었다.

누출되는 담즙을 모으기 위한 주머니에 약 300~500cc정도의 담즙이 모여지면 감사실로 보내어져 자연적 침강이 되도록 방치된 후에 상하층이 분리가 되면 상층은 버리고 하층의 침전물을 15cc 유리관 4개에 나누어 넣어 2000rpm 으로 10분간 원심분리시킨다. 여기에서 형성된 각각의 침전물을 알부민처리된 4개의 슬라이드에 도말시킨 후 95% 알콜로 20~30분 정도 고정한 다음 3장은 hematoxylin-eosin 염색을, 나머지 한장은 PAS 염색을 하여 검색하였다. 그리고 나머지 침전물은 세포블록표본으로 사용하여 H-E 염색 후 검색하였다.

표본의 세포학적 결과는 malignancy, suspicious malignancy, atypical, negative로 나누었고 간흡충의 충란이 검출된 경우는 따로 분류하였다.

결 과

담도 폐쇄를 일으킨 원인에 따라 환자를 분류하여 보면, 104명의 환자 중 82명이 악성 종양에 의한 경우로서 그 중 76명은 담도내 종양이, 6명은 담도외 종양의 림프절 전이가 담도를 압박하여 폐쇄를 야기시켰다. 비종양성 폐쇄가 7명의 환자에서 있었는데 4명의 환자는 담석에 의하여 담도가 막혔던 경우로 이들은 모두 외과적 치료로서 완치가 되었다. 3명의 환자는 만성 췌장염등으로 인한 섬유화로 담도가 막혔던 경우이고 외과적으로 담도의 경로를 바꾸어 줌으로써 임상경과를 양호하게 하였으며, 15명의 환자는 챠트 확인이 불가능했거나 기록의 부실로 그원인을 알 수 없었다(Table 1).

Table 1. Classification of the patients based on obstructive cause

1. Malignant cause : 82 patients
Intrabiliary cancer : 76
Biliary tree : 51
Periampullary : 24
Stomach ca. with liver meta : 1
Extrabiliary cancer : 6
Stomach cancer : 5
Hepatocellular carcinoma : 1
2. Benign cause : 7 patients
Intrabiliary stone : 4
Others : 3
3. Unknown cause : 15 patients

세포학적 소견상 표본은 과립상의 황갈색 담즙색소가 거의 항상 보였고, 괴사성 배경하에 분명한 선암종 세포가 나오거나(malignancy, Fig. 1), 악성세포로 의심은 되지만 충분치 않은 경우이거나(suspicious), 비정형성을 보이는 세포들(atypical) 및 정상 담도 상피들 또는 괴사 소견 만이 보이는 경우가(negative) 있었다. 간흡충의 충란이 간헐적으로 혹

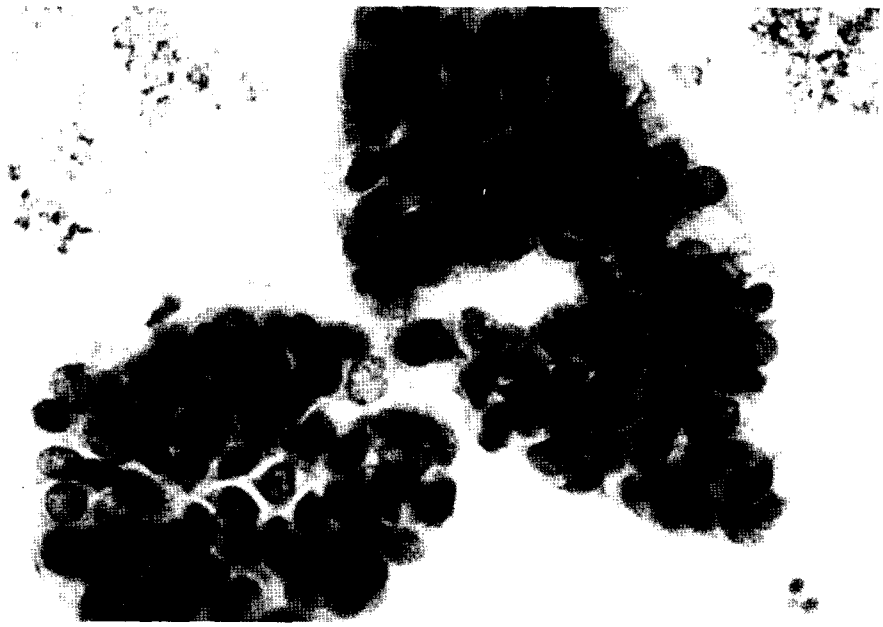

Fig. 1. Malignant cell clusters with marked nuclear pleomorphism and prominent nucleoli. Golden brownish bile pigments are seen in the background (H&E, ×200).

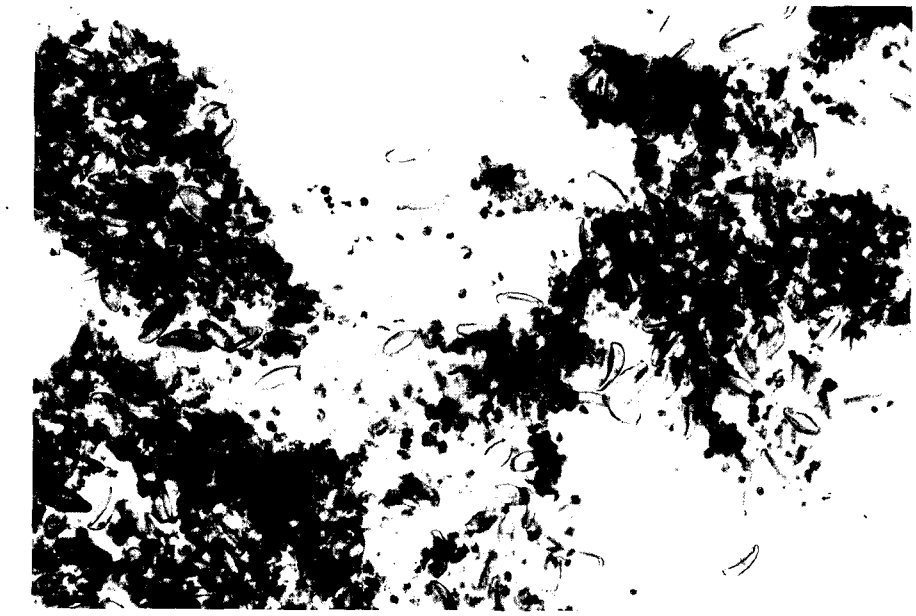

Fig. 2. In the necrotic background, numerous Clonorchis sinensis eggs are seen (H&E, ×50).

은 군집상으로 나오는 경우도 있었고(Fig. 2), 악성 세포와 동반하여 나오는 경우도 보였다. 이상의 세포학적 결과를 폐쇄의 원인에 따라 분석했을 때, 담도내 악성종양에 의한 폐쇄의 경우에서 malignancy 18건, suspicions 24건, atypical 39건, 그리고 negative가 217건이었다. Malignancy와 suspicious 까지를 악성종양에 대한 세포학적 검출이 가능한 경우로 계산하더라도 민감도는 42/298로서 14%에 불과했다. 그리고 담도내 비종양성 원인이거나 담도외 원인에 의한 폐쇄의 경우에서는 malignancy나 suspicious case가 없어서 특이도가 100%였다(Table 2). 83예에서는 간흡충의 충란이 검출되었는데 환자로 보면 104명중 25명으로 24%의 유병율을 보였고, 그 중 30%는 atypical 혹은 악성을 시사하는 세포와 같이 검출되었다.

본 연구는 1981년 Harrel 등[4], 1983년 Cobb와 Floyd[5]가 비슷한 표본을 갖고 시행한 연구와 비교하여 보았을 때 민감도가 현저하게 낮은 결과를 보였는데(Table 3) 이의 원인에 대해서는 뒤에 살펴보기로 하겠다.

Table 2. Cytologic results classified based on obstructive cause

Cyto Dx	Intrabiliary		Extrabiliary	Unknown
	malig	benign		
Malignancy	18	0	0	0
Suspicious	24	0	0	3
Atypical	39	1	1	4
Negative	217	7	8	40
Total	298	8	9	47
C.S.	70	0	2	11

Sensitivity : 14%
Specificity : 100%
C.S. : Eggs of Clonorchiasis
Cyto : Cytologic, Malig : Malignant

고 안

본 결과에서 보여준 낮은 민감도에 대한 원인 및 그의 개선점, 가양성율이 거의 없는 것에 대한 임상적 유용성, 그리고 보존이 잘된 신선한 표본일지라도 가음성결과가 나올 수 있는 이유 및 이런 경우에 어떤 가능성을 생각할 수 있는지에 대하여 살펴보겠다.

우리의 경우 타 연구에 비하여 낮은 민감도를 보여준 가장 큰 원인은 표본의 보존의 실패에 있다고 생각된다. 세포학적 진단을 위한 담즙 표본의 수집에서 300~500cc가 모여지기까지는 환자에 따라 차이가 있지만 적어도 12시간 이상이 소요되며[6], 이 표본이 검사실로 보내어진 후에도 세포 성분이 없는 상층을 분리해내기 위한 자연적 침강에 소요되는 시간을 고려해 보면 표본이 체내에서 배출된 후 고정되기까지는 15시간 정도 소요되고, 이 사이에 세포들은 자가용해나 다른 원인에 의한 퇴행성 변화를 피할 수 없었다고 생각된다. 실제로 표본의 세포학적 소견에서 지저분한 괴사배경은 이를 잘 반영하는 소견으로 여겨진다. 담즙 세포학의 근 10년 간의 발전은 표본 수집방법의 향상에 기인한 것이라고 할 만큼 신선한 표본을 얻고 보존하는 것은 중요한 문제로서[5] 가능한 짧은 시간내에 담즙을 모아야 하고 그 양은 약 10~20cc 정도면 충분하다[4] 이를 위한 방법으로는 1) 담도조영술시 누출되는 담즙을 표본으로 사용하거나, 2) 배액관으로부터 직접 흡인하거

Table 3. Comparison with other bile cytology studies

	Bile source	No. with cancer	No. with true (+) cytology	Diagnostic sensitivity
1981 Harell et al	PTC, T-tube drain	15	7	46%
1983 Cobb and Floyd	PTC, T-tube drain T.H. drain	21	10	48%
1991 Our cases	T.H. drain	298	42	14%

T.H. : Transhepatic

나, 3) 자연적으로 배출되는 것을 표본으로 쓸 경우는 1 시간 이내[4,5]에 모여진 것을 사용하고, 4) 수집된 표본은 바로 검사실로 보내어져야하며, 5) 검사실에서는 다른 어떤 표본에 우선하여 담즙표본을 처리하여 고정시키는 것이 요구되어진다. 그리고 얼음통이나 찬물욕을 이용하여 세포의 퇴행성 변화를 줄이는 방법도 생각해볼 수 있으나 앞의 방법만으로도 표본의 보존은 가능하다고 생각된다. Cobb 와 Floyd 에 의하면 막여과기(membrane filter)를 사용한 경우 세포의 유실을 막을 수 있고 세포를 더 상세히 관찰할 수 있다는 잇점이 있으므로 항상 이 방법을 사용하도록 권유하고 있다[5,7].

타 연구나 우리의 경우에서 가양성율이 0% 인 것은 세포학적 결과가 malignancy인 경우 근치적 수술이 불가능한 진행된 암환자에서 진단을 위한 개복술 없이 방사선치료나 화학요법 등의 고식적 치료를 바로 시행할 수 있는 근거가 된다. 또한 세포학적 검사에서 malignancy이고 임상적으로도 악성경과를 보였던 환자를 개복하여 절개 생검하거나 세침 흡인 생검 상에서 악성세포를 증명하지 못한 경우도 있어서[1,8],담즙 세포학적 검사가 유일한 병리학적 진단일 수도 있다. 한편 잘 보존된 표본에서도 가음성 결과를 보일 수 있는데, 췌장두부암이 그 대표적 경우이다. 원인으로는 췌장의 효소에 의한 암세포의 분해, Vater 팽대부 부위 췌도의 섬유화에 의하여 탈락된 세포가 담즙으로 유입되지 못하는 경우, 종양의 점막하 성장, 그리고 카테터 끝으로부터의 거리가 멀다는 점 등을 들 수 있다[5]. 당연한 결과이지만 담도외의 압박에 의한 폐쇄의 경우에도 암종의 담도내 침윤이 없는 한 세포학적 결과는 음성이 예견된다.

경피적 담즙 배액술을 시행하고 있는 환자에서 담즙을 얻는 것은 그리 어려운 일이 아니므로 임상적으로 악성 종양이 의심된 경우는, 한번의 세포학적 검사가 음성 일지라도 반복 시행하여 양성 결과를 얻을 기회를 늘리는 것도 고려해야 하며[5], 본 연구에서는 총간관(common hepatic duct)암 환자에서 31 회까지 검사가 반복 시행되어 그 중 1 회에서만 양성 결과를 얻은 예도 있었다.

본 연구에서 간흡충 충란이 24% 의 환자에서 검출되었고, 이들 환자는 대부분 담도내 악성 종양을 갖고 있어서 이 결과는 간흡충증과 담도내 악성 종양과의 상호연관성을 시사한다고 여겨진다. 간흡충증에서 유발되는 담도 상피세포의 선종성 증식에 해당하는 세포학적 소견은 정확하게 인지하기가 어려웠는데, 이는 이들 예가 대개 약성종양도 가지고 있으므로 악성 세포 중 분화가 좋은 일부세포가 선종과 비슷하게 보일 가능성을 배제할 수 없고, 반응성 담관 상피 세포와의 감별도 용이하지 않았기 때문이다. 그러나 앞으로 좋은 표본을 제작하게 되면, 간흡충증이 유발할 수 있는 여러 단계의 담도 세포의 변화에 대한 세포학적 연구도 필수적이라 생각된다.

담도내 종양 및 Vater 팽대부 주위의 종양의 검출에 있어서는 진단 및 치료를 위한 외과적 접근이 어려움으로 인하여 병리학적 진단은 세포학적 검사에 의존해야 하는 경우가 많다. 그러므로 담즙검사에 관계하는 각 영역의 담당자들은 담즙표본의 취약성을 충분히 인지하여 이에 대한 특별한 주의를 기울이고 협조하여 담즙 세포학적 검사의 정확도를 높이고 환자의 진료에 도움을 주도록 노력해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Cressman FK, Lerman RI : Carcinoma of the common bile duct diagnosis by cytologic examination of T-tube drainage contents. Acta Cytol 21 : 496-497, 1977
2. Hatfield AR, Smithies A, Wilkins R, Levi AJ : Assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP) and pure pancreatic juice cytology in patients with pancreatic disease. Gut 17 : 14-21, 1976
3. Wertlake PT, Del Guercio LM : Cytopathology of intrahepatic bile as components of integrated procedure ("minilap") for hepatobiliary disorder. Acta Cytol 20 : 42-45, 1976
4. Harell GS, Anderson MF, Berry PF : Cytologic bile examination in the diagnosis of biliary duct neoplastic strictures. Am J Radiol 137 : 1123-1126, 1981
5. Cobb CJ, Floyd WN : Usefulness of bile cytology in the diagnostic management of patients with biliary tract obstruction. Acta Cytol 29 : 93-100, 1983
6. Guyton AC : Textbook of medical physiology. Phila-

delphia, W. B. Saunders Co, 1981, pp 812-813
7. Keebler CM, Reagan JW : A manual of cytotechnology. Chicago, The American Society of Clinical Pathologists, 1977, pp 285-291
8. Elyaderani MK, Gabriele OF : Brush and forceps biopsy of biliary ducts via percutaneous transhepatic catheterization. Radiology 135 : 777-778. 1980