

□ 원 저 □

특발성 폐섬유화증에서 발생한 폐암의 조직형의 특성 : 폐암 위치의 섬유화 유무에 따른 조직형의 차이

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소, 진단방사선과학교실*

권성연, 김덕겸, 이석영, 이춘택, 김영환, 임정기*, 심영수, 한성구

= Abstract =

The Histologic Type of Lung Cancer in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
: the Difference According to the Presence of Fibrosis at Cancer Location

Sung-Youn Kwon, M.D., Deog Kyeom Kim, M.D., Suk Young Lee, M.D.,
Chul Gyu Yoo, M.D., Choon Taek Lee, M.D., Young Whan Kim, M.D.,
Jung-Gi Im, M.D.*, Young-Soo Shim, M.D., Sung Koo Han, M.D.

Department of Internal Medicine and Lung Institute, Department of Radiology,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : It is well known that the prevalence of lung cancer is higher in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients than in the general population. This high prevalence is explained by the concept of 'scar carcinoma'. There have been several reports on the prevalence of histologic type of lung cancer in IPF with conflicting results. Despite of the high smoker rate in almost all previous reports, none considered the smoking history of patients. Therefore we performed a separate studies on fibrosis associated lung cancer and smoking associated lung cancer. The purpose of this study is to investigate the proportion of lung cancer in IPF that is fibrosis associated and to determine the most common histologic type in fibrosis associated lung cancer in IPF.

Method : A retrospective review of medical records and radiologic studies was performed for cases of lung cancer with IPF. We investigated smoking history, sequence of diagnosis of lung cancer and IPF, histologic type of lung cancer and the cancer location, especially whether the location is associated with fibrosis. To evaluate the proportion of fibrous associated lung cancer, the lung cancer in IPF were categorized according to the presence of fibrosis at cancer location.

Address for correspondence :

Sung Koo Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine
28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744 Korea

Phone : 02-760-2391 Fax : 02-762-9662 E-mail : hansk@plaza.snu.ac.kr

Results : Fifty seven patients were subjects for this analysis. Six (11%) cases were diagnosed as lung cancer during follow-up for IPF, and both diseases were diagnosed simultaneously in the others. Ninety four percent of patients were smokers and the average smoking amount was 47.1 ± 21.9 pack-year. Among the patients with IPF and lung cancer, 42 (80.8%) cases were considered as "fibrosis associated". The remainder was "not fibrosis associated" and probably was due to smoking etc. Although the most frequent histologic type was squamous cell carcinoma as a whole, adenocarcinoma was the prominent histologic type in "fibrosis associated lung cancer."

Conclusion : Considering the proportion of "fibrosis not associated lung cancer" in the patients with IPF and lung cancer, significant proportion of lung cancer in IPF may not be fibrosis induced. This may influence the distribution of histologic type of lung cancer in IPF. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 441-452)

Key words : Idiopathic pulmonary fibrosis, Fibrosis associated lung cancer, Histologic type.

서 론

특발성 폐섬유화증에서는 폐암이 호발한다는 사실은 Turner-Warwick¹ 등의 보고 이래로 여러 연구자들에 의해 주장되어 왔다. 특발성 폐섬유화증에서 폐암의 유병률은 9.8-43.2%¹⁻⁹로 보고에 따라 큰 차이가 있으나 폐암의 유병률이 높다는 사실은 기존의 거의 모든 보고에서 인정되고 있다. 그러나 이들 기존의 보고는 거의 대부분의 경우 대상 환자들의 흡연율이 매우 높기 때문에 폐암의 절대적 위험 인자인 흡연에 의한 효과를 보정하고서도 특발성 폐섬유화증이 독립적인 폐암의 위험인자가 되는가에 대해서 의문을 제기한 연구자들이 있었으며 실제로 일부 연구에서는 특발성 폐섬유화증 자체가 독립적인 위험인자라는 점을 부정하기도 하였다^{9,10}. 한편 최근 Hubbard¹¹ 등은 대규모의 연구에서 특발성 폐섬유화증 환자에서 폐암의 발생율은 7배 증가하며 이는 흡연에 의한 효과를 보정하여도 거의 변함이 없었다는 결과를 발표하여 특발성 폐섬유화증이 독립적인 폐암에 대한 위험인자라는 주장이 더욱 지지를 얻게 되었다.

이와 같이 특발성 폐섬유화증에서 폐암이 호발하는 것은 전통적으로 소위 '반흔암'¹²이라는 개념으로 설명하여 왔다. 이에 의하면 특발성 폐섬유화증에서는 염

증과 치유 (반흔 형성)가 반복되고 이 과정에서 폐암이 발생한다는 것인데 특발성 폐섬유화증 이외에도 섬유화를 유발할 수 있는 다른 질병들, 만성 폐쇄성 폐질환, 석면폐증, 규폐증, 폐결핵의 반흔에서 폐암이 발생할 수 있다는 보고들이 있다¹³. 흔히 이같은 반흔암에서는 조직형 중에서 선암이 가장 많다고 알려져 있는데 이는 초기의 폐 반흔암에 대한 연구¹³⁻¹⁵에서 이러한 보고들이 있었기 때문이다. 그러나 이후로 특발성 폐섬유화증에 병발된 폐암 환자를 분석하였을 때 실제로 가장 흔한 조직형에 대해서는 선암이 가장 많다는 보고도 있으나^{3,4} 편평상피암이 가장 많다는 보고도 있었다^{7,16,17}. 이와 같이 전통적인 이론과 실제 관찰 결과가 일치하지 않는 경우가 있었지만 이에 대한 적절한 설명은 부족하였다. 저자들은 이같이 상이한 조직학적 유형의 빈도를 보고한 특발성 폐섬유화증에 병발된 폐암에 대한 과거의 문헌 보고를 검토하던 중 이들 대부분의 연구에서 대상환자들이 높은 흡연자 비율과 흡연력을 보였으나 이를 고려하여 흡연으로 인하여 발생하였을 것으로 추정되는 중심성 폐암과 섬유화와 연관된 폐암을 따로 분류하여 분석하여 본 연구는 보고된 바 없었다는 데에 착안하였다. 다시 말하면 과거의 보고들은 특발성 폐섬유화증에 병발된 폐암이라 하더라도 흡연에 의해 발생한 것으로 추정되는 폐

암이 다수 포함되어 있어 특발성 폐섬유화증으로 인한 폐암의 고유한 특성을 정확히 기술하지 못했을 가능성이 있다고 생각하였다.

이에 저자들은 한국인 특발성 폐섬유화증에 병발한 폐암에서는 얼마나 많은 폐암이 섬유화와 연관되어 발생하며 또 섬유화와 관련되어 발생하는 폐암 중에는 어떤 조직형이 가장 많은가 라는 두 가지 의문을 제기 하고 이에 대한 해답을 얻기 위해 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상의 선정

1988년 1월부터 1998년 7월 사이에 서울대학교 병원에서 특발성 폐섬유화증에 병발된 폐암으로 진단 받은 환자들을 대상으로 하여 후향적 연구를 시행하였다. 의무 기록상 기록되어 있는 진단명으로 검색하여 환자들을 확인한 후 각각의 환자들에 대하여 의무기록, 흉부 전산화 단층 촬영 필름, 그리고 필요시 조직 검사 표본을 검토하여 진단을 확인하고 흡연력, 폐암과 특발성 폐섬유화증의 진단 시기, 폐암의 조직형, 폐암의 위치를 조사하였는데 특히 폐암이 섬유화가 진행된 폐실질에서 발생하였는가 여부를 조사하였다. 폐암의 진단은 조직학적으로 또는 세포학적으로 암세포가 증명된 경우로 하였고 특발성 폐섬유화증의 진단은 미국 호흡기 학회의 특발성 폐섬유화증의 진단 기준⁴⁾을 약간 변형하여 1) 조직학적으로 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia)이 진단된 경우에는 ① 간질성 폐렴을 유발하는 다른 원인(약제, 결체 조직 질환 등)이 배제되고 ② 폐기능 검사상 제한성 환기 장애 또는 가스 교환 장애 및 확산 장애의 소견을 보이고 ③ 흉부 전산화 단층 촬영상 특발성 폐섬유화증에 합당한 소견을 보일 때 진단하였고 2) 조직학적 진단 없이 특발성 폐섬유화증을 진단하는 경우에는 연구자 중 2명의 호흡기 내과 전문의와 1명의 진단 방사선과 전문의가 다시 진단을 확인하였으며

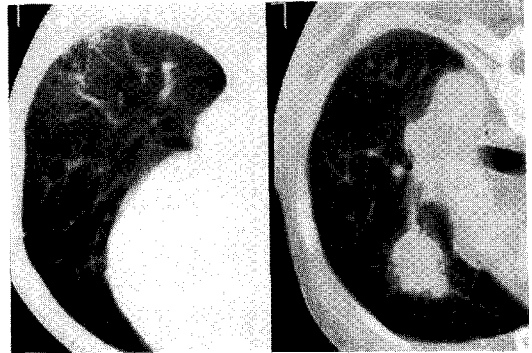


Fig. 1. "Fibrosis associated lung cancer" in IPF : lung cancer was located at the most fibrotic area.

1)의 ①②③의 기준을 만족하면서 ① 연령 50세 이상 ② 점차적으로 시작된 운동시 호흡곤란 ③ 증상 기간이 3개월 이상 ④ 양측폐 기저부에서 건성 혹은 velco type의 수포음 의 네 가지 진단 기준 중 세 가지 이상을 만족할 때로 하였다.

2. 폐암과 폐섬유화의 연관성 판정

본 연구의 목적에 특발성 폐섬유화증에서 발생하는 폐암 중 섬유화와 직접 관련되어 발생하는 폐암이 얼마나 되는지 평가하는 것이 포함되어 있으므로 폐암의 발생 위치에 섬유화가 동반되어 있는가에 따라 폐암을 분류하려고 시도하였다. 즉, 흉부 전산화 단층 촬영을 검토하여 섬유화 병변이 있는 위치에 발생한 경우를 "섬유화와 연관된 폐암"으로(Fig. 1), 섬유화 병변과 무관한 위치에 발생한 경우를 "섬유화와 무관한 폐암"으로(Fig. 2) 범주를 나누었다. 방사선학적으로 중심성이면서 기관지 내시경상 기관지 내점막 병변이 있어 기관지원성 종양으로 생각되는 경우, 혹은 말초성 암종이라 하더라도 흉부 전산화 단층 촬영상 종양이 위치하는 곳에 섬유화 병변이 관찰되지 않는 경우는 특발성 폐섬유화증과 폐암의 인과 관계가 없는 것으로 간주하여 "섬유화와 무관한 폐암"에 포함시켰다.

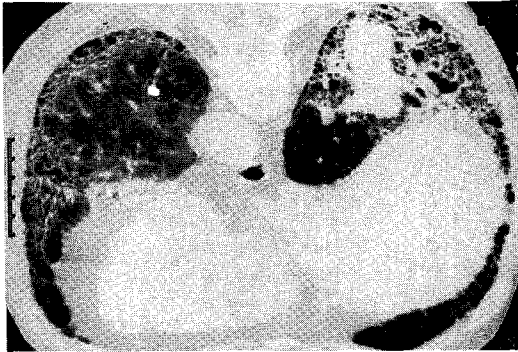


Fig. 2. "Fibrosis not associated lung cancer" in IPF : lung cancer was located at upper lobe and the fibrosis was localized at both lower lobe.

3. 흡연력, 조직형의 분석

이렇게 분류한 "섬유화와 연관된 폐암"과 "섬유화와 무관한 폐암"에서의 흡연력, 조직형의 분포를 나누어 조사하였다. 조직형의 분류는 WHO의 분류를 따랐다. 특발성 폐섬유화증 환자들의 폐암 조직형의 빈도를 전체 폐암 환자군에서의 조직형 분포와 비교하기 위한 대조군으로 1999년에 발행된 1997년도 한국중양암등록사업 연례보고서¹⁸ 중 폐암의 조직형

분포를 사용하였다. 이 연례보고서는 보건복지부 한국중양암등록본부에서 발행한 것으로 전국 실제 암 발생의 약 80%를 포함하는 자료이다.

4. 통계적 분석

통계 분석을 위해서는 SPSS 8.0판을 사용하였고, 폐암의 조직형 분포 등의 범주형 변수의 차이를 보기 위해서 Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

의무기록상의 진단명 조사를 통해 특발성 폐섬유화증과 폐암의 진단명이 함께 기록되어 있는 61명의 환자들이 확인되었다. 이들 중 1명은 후에 결체 조직 질환이 추가 진단되었고 3명은 호흡기 내과 전문의와 진단방사선과 전문의의 재확인 결과 석면폐증 및 폐기종으로 판단되어 제외되었다.

결국 총 57명의 환자들(남자 54명, 여자 3명)이 연구의 대상이 되었다(Table 1). 대상 환자들의 연령은 중앙값 66.0세(범위 48세 -85세)였다.

Table 1. Characteristics of patients with lung cancer and IPF

		Lung cancer with IPF (total)	Fibrosis associated lung cancer	Fibrosis not associated lung cancer
Total number of patients		57	42 (81%)	10 (19%)
Age, median (range)		66.0 years (48-85 years)	66.5 years (48-85 years)	62.0 years (55-74 years)
Sex, M : F (% of male)		54 : 3 (94.7%)	39 : 3 (92.9%)	10 : 0 (100%)
Smoking	Smoker rate (%)	49 / 52 (94.2%)	34 / 37 (91.9%)	10 / 10 (100%)
	Smoking amount, PY	47.1 ± 21.9 PY	47.1 ± 23.7 PY*	50.0 ± 18.9 PY*
Synchronous diagnosis of lung cancer and IPF		51 / 57 (89.5%)	36 / 42 (85.7%)	10 / 10 (100%)

* $p=0.369$ (t -test)

Table 2. Stage of lung cancer in IPF

NSCLC (% in total) 49 (86.0%)	Stage I (% in NSCLC)	11 (22.4%)
	II (% in NSCLC)	3 (6.1%)
	III A (% in NSCLC)	14 (28.6%)
	III B (% in NSCLC)	12 (24.5%)
	IV (% in NSCLC)	9 (18.4%)
SCLC (% in total) 8 (14.0%)	Limited disease (% in SCLC)	4 (50%)
	Extensive disease (% in SCLC)	4 (50%)

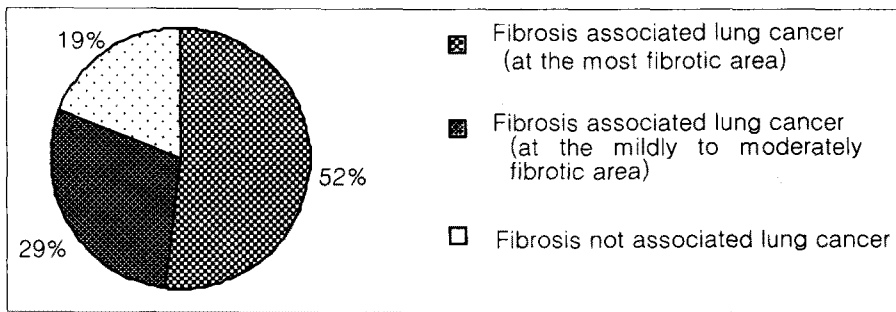


Fig. 3. The association of fibrosis and cancer, evaluated according to the location in patients with IPF and lung cancer (n=52)

2. 폐암과 폐섬유화증의 진단시기

환자들 중 51명(89%)이 폐암과 특발성 폐섬유화증을 동시에 진단 받아 특발성 폐섬유화증이 우연히 발견된 환자였었고 6명(11%)은 특발성 폐섬유화증으로 먼저 진단되고 치료 또는 추적관찰 중 폐암이 발생한 환자였었는데 추적관찰 기간은 중앙값 24개월(6개월-120개월)이었다.

3. 폐암의 병기 및 치료 방법

폐암의 병기는 비소세포폐암의 경우 III B기 이상의 병기인 환자가 42.9%로(Table 2) 전체 폐암 환자를 대상으로 한 다른 연구 결과에 비하여 진행 병기의 비율이 높지는 않았으나^{19,20} III A기 이하의 환자 28명 중 10명만이 수술을 시행 받았고 8명은 방사선 치료를 받았으며 10명은 보존적 치료만을 시행 받았는데

수술을 시행 받지 못한 환자들 18명 중 10명은 저하된 폐기능으로 인해 수술이 불가능하였다.

4. 흡연력

본 연구에서 주목하였던 흡연력에 대한 결과를 보면(Table 1) 대상 환자들 중 흡연력을 알 수 있었던 환자는 52명이었는데 이 중 94.2%인 49명이 흡연자로서 과거에 시행되었던 다른 연구에서와 같이 매우 높은 흡연율을 보였으며 이들의 평균 흡연량은 47.1 ± 21.9 갑년이였다.

5. 폐암의 섬유화 연관성

앞에서 기술한 방법으로 폐암의 위치를 섬유화가 있는 부위에 발생한 경우와 섬유화와 무관한 부위에 발생한 경우로 나누어 보았을 때 “섬유화와 연관된 폐암”이

Table 3. Comparison of histologic type between lung cancer with IPF and control (annual report of the central cancer registry in Korea¹⁸)

	Lung cancer with IPF n=57 (%)	Central cancer registry in Korea ¹⁸ n=8901 (%)
Adenocarcinoma	18 (31.6%)	2315 (26.0%)
Squamous cell carcinoma	21 (36.8%)	3280 (36.8%)
Small cell carcinoma	7 (14.0%)	1244 (14.0%)
Others	11 (17.6%)	2062 (23.2%)

$p=0.784$ (Fisher's exact test)

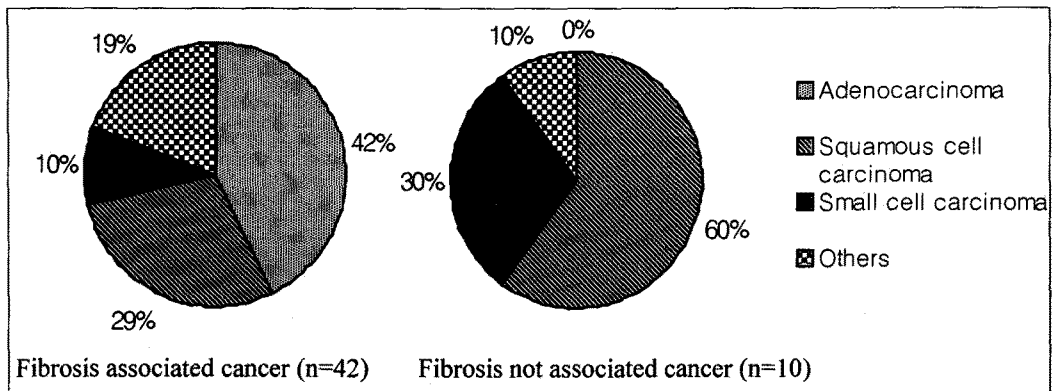


Fig. 4. Comparison of histologic type between “fibrosis associated cancer” and “fibrosis not associated cancer” in lung cancer with IPF ($p=0.009$).

42명(80.8%)이었으며(Fig. 3) 이들 중 심한 섬유화 병변에서 발생한 경우가 27명(51.9%), 경도 혹은 중등도의 섬유화 병변에서 발생한 경우가 15명(28.8%)이었다(data not shown). 그러나 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암 중에는 “섬유화와 무관한 폐암”도 10명(19.2%) 포함되어 있었으며(Fig. 3) 적어도 이들은 섬유화 병변으로 인해 발생하는 반흔암이 아닌 흡연 등과 연관된 폐암일 가능성이 높다고 생각되었다. 그러나 “섬유화와 연관된 폐암”과 “섬유화와 무관한 폐암” 사이에 흡연력에는 유의한 차이가 없었다($p=0.369$, Table 1).

6. 폐암의 조직형 분석

폐암의 조직형으로는 편평상피암이 36.8%로 가장 많

았고 선암 31.6%, 소세포암 14.0% 순이었다. 이 분포는 1997년 한국중앙암등록사업 연례 보고서에 보고된 우리나라 전체 폐암에서 보인 분포와 비교하여 보았을 때 유의한 차이가 없었다¹⁸($p=0.784$, Table 3). 그러나 섬유화와 연관되어 발생한 폐암의 경우만을 따로 살펴보았을 때에는 특발성 폐섬유화증에 발생한 폐암 전체나 우리나라 전체의 통계와는 달리 선암이 42.9%로 가장 흔한 조직형이었으며 섬유화와 무관한 폐암과 비교하면 유의한 차이가 있었다($p=0.009$, Fig. 4). 섬유화가 있는 부위에 발생한 폐암의 조직형은 우리나라 전체 폐암에서 보인 분포와 통계적으로는 유의한 차이가 없었으나($p=0.139$, Fisher's exact test) 상대 분포비에는 큰 차이를 보여(Table 3, Fig. 4) 표본의 크기의 차이로 인해 차이를 증명하지 못했을 가능성이 있다고 생각되었다. 특발성 폐섬

Table 4. Location of lung cancer in IPF and control (annual report of the central cancer registry in Korea¹⁸)

	Central cancer registry ¹⁸ n=8901	Lung cancer with IPF		
		Fibrosis associated cancer n=42 [‡]	Fibrosis not associated cancer n=10 [‡]	Total n=57 [‡]
Lower lobe : upper lobe (ratio of lower to upper lobe)	1717 : 2456* (0.70)	27 : 11 [†] (2.45)	5 : 3 [†] (1.67)	39 : 14* (2.79)

* $p < 0.001$ (Fisher's exact test)

[†] $p = 0.684$ (Fisher's exact test)

[‡]Because of multiple masses or large mass involving more than one lobe, the association with fibrosis and/or lobar location could not be defined in some cases.

Table 5. Summary of smoking rate and histologic type of lung cancer in IPF in previous reports

Author	Case number	Sq.cell ca.	Adenoca.	Smoker rate	Mean smoking
Spain (1957) ¹⁴	12				
Meyer (1965) ²⁵	36	60%	31%	93.8%	
Haddad (1968) ²	3	33%	33%		
Stack (1972) ²⁶	5	25%	25%	100.0%	
Turner-Warwick (1980) ¹	20	60%	26%	89.5%	
Tanimura (1987) ³	10	25%	50%		59.6PY
Kawai (1987) ⁴	8	12.5%	75%	87.5%	43.7PY
Kusajima (1992) ⁶	30	58%	36%		48.8PY
Matsushita (1995) ⁸	40	17%	52%	97%	65.2PY

유화증으로 추적 관찰 중 폐암을 진단받은 환자 6명에서 폐암의 조직형은 대세포암 2명, 편평상피암 1명, 선암 1명, 비소세포암 2명이었고, 비흡연자 3명에서는 선암이 2명, 대세포암이 1명이었으며 이들의 폐암은 모두 섬유화와 일치하는 부위에 위치하였다.

7. 폐암의 발생 위치

폐암의 위치는 하엽 59.6%, 상엽 24.6%로 하엽에 위치하는 폐암이 상대적으로 더 많았다(Table 4). 전체 폐암을 대상으로 한 통계에서 폐암이 상엽에 많이 분포한 것과는 차이가 있었다^{18,19}. 섬유화와 무관

한 폐암에서도 하엽에 위치하는 폐암의 비율이 더 높았지만 섬유화와 연관된 폐암에서보다는 그 비율이 낮았다.

고 찰

특발성 폐섬유화증에서 보이는 폐암에 대해서는 그동안 임상적인 특징으로 알려진 것으로 환자의 대부분이 남자, 흡연자이며^{1,7} 폐암의 위치가 주로 말초부, 폐하엽^{7,16,17}이고 방사선 소견상 말초부의 경계가 불분명한 경결형 종괴¹⁶로 나타난다는 것 등이 있다. 이러한 사실에 대해서는 대부분의 연구에서 큰 이견이 없으나 특발성 폐섬유화증에 동반되는 폐암의 조직형에 대해

서는 일관된 결과를 보여주지 못하였다(Table 5). '반흔암'의 개념이 처음 시작된 초기의 연구^{12,14,15}에서는 선암이 많다는 보고가 주로 있었는데 이후로는 편평상피암이 많다는 보고가 있었고¹⁶ 최근 발표된 연구는 주로 일본의 결과였는데 여기서는 선암이 많다는 보고가 더 많았다^{3,4,8}. 기존의 보고를 종합하면 대체로는 특발성 폐섬유화증과 연관이 없는 폐암에서와 비슷한 조직형 분포를 보였고 대부분은 최근 선암의 증가 추세와 더불어 특발성 폐섬유화증에서 발생한 폐암이 이와 관련이 없는 폐암에서와 비슷한 조직형의 분포를 보인다고 해석하였다. 그러나 이들 과거의 연구에서는 모두 연구 대상인 특발성 폐섬유화증 환자들이 높은 흡연율과 흡연력을 보이고 있는 바 결과의 해석에서 이것이 비중 있게 고려하지 않았다는 문제가 있다. 따라서 특발성 폐섬유화증과 병발된 폐암에서 폐섬유화증이 흡연과는 독립적으로 폐암의 위험도를 증가 시킨다는 사실을 인정하더라도, 이제까지 보고된 조직형 분포는 특발성 폐섬유화증에 의한 폐암의 고유한 특성 이라기 보다는 흡연에 의해 발생한 폐암의 특성이 혼합된 것일 가능성이 매우 높다고 할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 특발성 폐섬유화증에 동반된 폐암 중 섬유화의 위치와 연관이 없어 흡연 등의 다른 인자에 의해 발생되었을 가능성이 높은 폐암과 섬유화의 위치와 일치하는 부위에 발생하여 섬유화와 연관이 있을 가능성이 높은 폐암을 구분해 보고 섬유화의 위치와 일치하는 부위에 발생한 폐암만의 특성을 살펴보고자 하였다. 흡연에 의한 폐암의 발생을 완전히 배제하고 보고자 한다면 비흡연자만을 대상으로 연구를 하는 것이 가장 좋은 방법이 될 것이다. 그러나 환자 중 비흡연자는 극히 일부뿐이어서 본 연구에서는 52명 중 3명, 5.8%였으며 이제까지의 보고에서도 비흡연자가 13%를 넘은 것이 없어 이들만을 대상으로 한 연구를 시행하기는 현실적으로 매우 어려울 것으로 생각된다. 따라서 제한점이 있겠으나 폐암의 발생에 섬유화가 직접 관여하였을 가능성이 적고 따라서 폐암 발생에 흡연이 기여하였을 가능성이 상대적으로 높다고 생각되는 폐암(섬유화가 전혀 없는 위치에 발생한 폐암)을

배제하고 분석하는 것이 특발성 폐섬유화증에 연관된 폐암의 고유한 특성을 반영할 수 있고 현실적이고도 합리적인 대안으로 생각하였다.

본 연구에서는 전체적으로는 편평 상피암의 비율이 가장 높아 폐암 전체에서 보인 것과 비슷한 분포를 보였지만 섬유화 병변과 일치하는 부위에 발생한 폐암만을 따로 분리하여 보았을 때에는 선암의 비율이 가장 높아 전체 폐암과는 다른 형태의 조직형 분포를 보였다. 또한 저자들이 제기했던 가설대로 섬유화와 연관된 폐암의 위치에 따라서 폐암의 조직형에는 유의한 차이가 있었다.

이상의 결과를 종합하면 특발성 폐섬유화증 환자들은 대부분 상당한 흡연력을 가지고 있으며 그 조직학적 발생 빈도는 대조군과 차이가 없으나 발암기전에서 흡연의 효과가 상대적으로 적다고 생각되는 "섬유화와 연관된 폐암" 만을 대상으로 하면 선암이 뚜렷이 많다는 사실을 확인할 수 있었다.

"섬유화와 연관된 폐암"과 "섬유화와 무관한 폐암" 사이에 흡연력의 차이가 없었는데 흡연에 의한 효과를 상당부분 배제하였다고는 하지만 흡연이 특발성 폐섬유화증과는 상승적으로(synergistically) 폐암을 증가시킨다는⁸ 사실을 고려하면 가능한 결과라고 생각된다. 또 대상 환자들 중 특발성 폐섬유화증으로 추적 관찰 중에 폐암이 발견된 경우가 6명에 불과하여 특발성 폐섬유화증과 폐암을 동시 진단 받은 환자들에 있어서는 섬유화로 인한 폐암 발생을 설명할 수 없다는 문제를 제기할 수 있는데 대상 환자들 동시에 진단 받았다고 하더라도 대부분은 흉부 방사선 소견이나 폐기능 검사 소견상 진행된 상태의 폐섬유화증을 보이고 있었으므로 동시 진단이라는 사실이 반드시 짧은 유효기간을 의미하는 것은 아니다.

섬유화가 있는 곳에 발생하는 폐암에는 왜 선암이 많은가 하는 현상을 설명하기 위해서는 섬유화가 어떤 기전으로 암을 유발하는지 즉, 섬유화를 일으키는 원인 질환의 기저에 있는 어떤 기전으로 암이 생기는 것인지 아니면 섬유화 과정 자체가 암의 유발 원인이 되는 것인지에 대한 연구가 필요하다. 특발성 폐섬유화

증에서 폐암이 호발하는 기전에 대해서는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 현재까지 거론된 가설로는 1) 어떤 공통의 환경인자나 직업적 노출에 의해서 폐섬유화증과 폐암의 위험도가 동시에 증가한다^{21, 23} 2) 흡연이 폐암과 폐섬유화증의 위험도를 동시에 증가시킨다²²⁻²³ 3) 폐섬유화증에서 생기는 미만성의 염증과, 섬유화 과정이 폐암을 유발한다^{2, 8, 14, 24-26} 등이 있다²⁷.

특발성 폐섬유화증에서 폐암이 발생하는 데에 '섬유화' 과정이 필요한가 하는 것은 아직 해결되지 않은 문제이다. 병리 소견상 섬유화가 진행된 붕괴폐 병변 부위와 섬유화가 없는 경계 부위에서 폐암 발생이 관찰된다는⁸ 연구 결과는 '섬유화'의 역할을 뒷받침한다. 반면 석면 노출에 의한 폐암 발생에서는 '석면폐증' 없이도 폐암이 발생할 수 있다고 알려져 있고²⁸ 섬유화 정도와 폐암의 유병율과는 관계가 없다는 보고도 있어⁷ 이런 사실들은 '섬유화'에 의한 폐암 발생에 반대되는 소견이다. 본 연구에서는 폐섬유화증에서 발생한 폐암 중 81%가 섬유화 병변과 일치하는 부위에 발생하였는데 이러한 사실은 '섬유화'에 의한 폐암 발생을 지지하는 소견이라고 하겠다.

폐섬유화증에서 알려져 있는 유전적 변이로는 p53의 돌연변이²⁹, K-ras의 돌연변이³⁰가 있다. 특히 K-ras는 폐암 중에서도 선암에 특징적인 돌연 변이로 알려져 있으므로 본 연구의 결과를 설명하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

특발성 폐섬유화증에서 이와 같이 특정 부위에 특정 조직형의 폐암이 호발한다는 사실은 향후 이 질병에서의 폐암의 발병 기전에 대한 연구에 있어서 중요한 단서가 되어 줄 것이다.

요 약

연구 배경 :

특발성 폐섬유화증에서는 폐암이 호발하는 것으로 알려져 있다. 그동안 이러한 폐암의 호발은 '반흔암'이라는 개념으로 설명되어 왔고 전통적으로는 조직형 중 선암이 가장 많다고 알려져 있었으나 최근에는 편평상

피암이 가장 많다는 보고도 있어 논란이 있었다. 그동안의 대부분 연구에서 대상 환자들은 높은 흡연력을 가진 흡연자들이었으나 이 점을 고려하여 섬유화와 연관된 폐암만을 따로 분리하여 분석한 연구는 없었다. 본 연구에서는 특발성 폐섬유화증에 발생한 폐암 중 "섬유화와 연관된 폐암"과 "섬유화와 무관한 폐암"을 나누어 보고 얼마나 많은 폐암이 섬유화와 연관하여 발생하는가, 그리고 섬유화와 연관된 폐암에서는 어떤 조직형이 가장 흔한가를 알아보려고 하였다.

방 법 :

1988년 1월부터 1998년 7월 사이에 서울대학교 병원에서 특발성 폐섬유화증에 병발된 폐암으로 진단 받은 환자들을 대상으로 하여 후향적으로 연구를 하였다. 흡연력, 폐암과 특발성 폐섬유화증의 진단 시기, 폐암의 조직형, 폐암의 위치를 조사하였는데 특히 폐암이 섬유화가 진행된 폐실질에서 발생하였는지 여부를 조사하였다. 특발성 폐섬유화증에서 발생하는 폐암 중 섬유화와 직접 관련되어 발생하는 폐암이 얼마나 되는지 평가하고자 폐암의 발생 위치에 섬유화가 동반되어 있는가에 따라 폐암을 분류하려고 시도하였다. 즉, 흉부 전산화 단층 촬영을 검토하여 폐암이 섬유화 병변이 있는 위치에 발생한 경우를 "섬유화와 연관된 폐암"으로, 섬유화 병변과 무관한 위치에 발생한 폐암을 "섬유화와 무관한 폐암"으로 정의하였다. 특발성 폐섬유화증 환자에서 발생한 폐암의 조직형 빈도를 비교하기 위한 대조군으로 1997년도 한국중암암등록 사업 연례보고서 중 폐암의 조직형 분포를 사용하였다.

결 과 :

57명의 환자들(남자 54명, 여자 3명)이 대상이 되었다. 특발성 폐섬유화증으로 추적 관찰 중 폐암을 진단 받은 환자가 11%인 6명이었고 나머지 환자들은 폐암과 특발성 폐섬유화증을 동시에 진단받았다. 94.2%인 49명이 흡연자였고 평균 흡연량 47.1±21.9갑년으로 높은 흡연율을 보였다. 폐암의 발생 위치와 섬유화와의 연관성에 따라 분류하였을 때 "섬유화와 연관된 폐암"이 42명(80.8%), "섬유화와 무관한 폐

암”이 10명(19.2%)이었으며 섬유화와 무관한 위치에 발생한 폐암은 섬유화 병변으로 인해 발생한 반흔암이 아닌 흡연 등에 연관된 폐암으로 생각되었다. 폐암의 조직형은 전체적으로는 편평상피암이 가장 많고 한국중양암등록사업 연례보고서 결과와 차이가 없었으나 섬유화와 연관된 폐암만을 따로 살펴 보았을 때에는 선암이 42.9%로 가장 흔한 조직형이었으며 섬유화와 무관한 폐암과는 조직형의 분포에 유의한 차이가 있었다.

결 론 :

특발성 폐섬유화증과 병발된 폐암 환자의 81%는 섬유화가 진행된 부위에 폐암이 발생하여 섬유화와 연관된 폐암 발생이 인정되었으나 19%는 섬유화와 무관하게 흡연 등의 인자에 의해 폐암이 발생한 것으로 판단되었다. 전체적으로는 편평 상피암이 가장 많았으나 섬유화와 연관된 폐암만을 대상으로 하였을 때는 선암이 가장 흔한 조직형이었다.

참 고 문 헌

1. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980;35:496-9
2. Haddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis, atypical epithelial cell proliferation and lung cancer. *Am J Med* 1968;45:211-9
3. Tanimura K, Shimizu T, Homma Y, Ogasawara H, Kusaka H, Inoue M, Ukita H, Denzumi N, Miyamoto H, Kawakami Y. Background characteristics of patients with idiopathic interstitial pneumonia associated with lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987;25:216-21
4. Kawai T, Yakumaru K, Suzuki M, Kageyama K. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 1987;37:11-19
5. Kinoshita A, Hirose K, Taniguchi T, Soda H, Rikitake T, Tsurukawa Y, Kanda T, Hara K. Lung cancer associated with idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1990;28:852-8
6. Kusajima K, Murata Y, Ohshi F, Shimoide H, Kimura B, Sugita H, Koyama A, Nakano H, Kawabata Y. Characteristics of chronic interstitial pneumonia seen in lungs operated for lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30:1673-81
7. Nagai A, Chiyotani A, Nakadate T, Konno K. Lung cancers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 1992;167:231-7
8. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, Hara M, Nakata K, Tanimura S, Banba J. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* 1995;45:925-32
9. Wells C, Mannino DM. Pulmonary fibrosis and lung cancer in the United States : analysis of the multiple cause of death mortality data, 1979 through 1991. *South Med J* 1996;89:505-10
10. Harris JM, Cullinan P, McDonald JC. Does cryptogenic fibrosing alveolitis carry an increased risk of death from lung cancer? *J epidemiol Community Health* 1998;52:602-3
11. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8
12. Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR. Scar cancer of the lung : increase over 21 year period. *Cancer* 1979;43:636-42
13. Tochman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In : Samet JM, editor. *Epidemiology of lung cancer*, New York : Marcel Decker;1994. p.397-412

14. Spain D. The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lungs. *Am Rev Tubercul* 1957;76:559-567
15. Limas C, Japaze H, Garcia-Bunnel R. Scar carcinoma of the lung. *Chest* 1971;59:219-22
16. Lee HJ, Im JG, Ahn JM, Yeon KM. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:979-82
17. Mizushima Y, Kobayashi M. Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A review of Japanese cases. *Chest* 1995;108:1272-7
18. 한국중양암등록본부. 한국중양암등록 사업 연례 보고서(1997.1.-1997.12.). 보건복지부;1998
19. 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회. 폐암의 전국 실태 조사. 결핵 및 호흡기질환 1999;46(4):455-65
20. 류민희. 한국인 폐암 임상상의 경시적 추이에 관한 연구. 석사학위논문, 서울대학교 의과대학; 1998
21. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis : epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670-5
22. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking : a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8
23. Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996;51:711-6
24. Fraire AE, Greenberg SD. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer* 1973;31: 1078-86
25. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 1965;18:322-51
26. Stack BH, Choo-Kang YF, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972;27:535-42
27. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1-2
28. Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. *Am J Ind Med* 1996;30:398-406
29. Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, Nomoto Y, Hagimoto N, Nakanishi Y, Hara N. p21Waf1/Cip1/Sdi1 and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:477-83
30. Maeshima AM, Maeshima A, Kawashima O, Nakajima T. K-ras gene point mutation in neogenetic lesions of subpleural fibrotic lesions : either an early genetic event in lung cancer development or a nonspecific genetic change during the inflammatory reparative process. *Pathol Int* 1999;49:411-8
31. Fox B, Risdon RA. Carcinoma of the lung and diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *J Clin Path* 1968;21:486-91
32. Flance IJ. Scar cancer of the lung. *JAMA* 1991; 266:2003-4
33. Griffin JP. Interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Chest* 1995;108:1193-4
34. Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma : a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of

- usual interstitial pneumonia with or without lung carcinoma. *Pathol Int* 1999;49:1060-6
35. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, Kamei T, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Okada H, Bandoh S, Yamaji Y, Takahara J, Fukui T, Kinoshita M. Heterogeneous point mutations of the p53 gene in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998;12:1404-8.
36. Iuchi K, Ichimiya A, Akashi A, Mizuta T, Lee YE, Tada H, Mori T, Sawamura K, Lee YS, Furuse K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. *Cancer* 1987;60:1771-5
37. King TE Jr. Diagnostic advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1991;100:238-41
38. Kung IT, Lui IO, Loke SL, Khin MA, Mok CK, Lam WK, So SY. Pulmonary scar carcinoma : a pathologic reappraisal. *Am J Surg Pathol* 1985;9:391-400
39. Lennard-Jones JE, Morson BC, Richie JK. Cancer surveillance in ulcerative colitis-experience over 15 years. *Lancet* 1983;16:149-52
40. McDonnell L, Long JP. Lung scar cancer-a reappraisal. *J Clin Pathol* 1981;34:996-9
41. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64