保險醫學會誌 : 第 19 卷 2000
J. OF KLIMA : Vol. 19, 2000

자궁경부암 조기발견에 대한 최신지견

전남대학교 의과대학 산부인과

최 호 선

New Strategies for Early Detection of Uterine Cervix Cancer

Ho Sun Choi, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea.

우리 나라에서는 현재에도 자궁경부암의 발생이 수위를 점하고 있으며 다른 저개발국에서도 역시 자궁경부암에 의한 사망이 수위를 점하나 선진국에서의 자궁경부암에 의한 사망은 10번째이고 여성의 85%가 일생에 적어도 한번은 세포진 검사를 받는다고 한다.

자궁경부암을 조기 발견하는데 있어 위음성률이 문제이기는 하나 새로 진단된 자궁경부암을 가진 미국 여성 중 반 수가 한 번도 세포진을 받지 않았으며 다른 10%는 진단 전 5년 내에 세포진을 받지 않았다고 한다. 그러므로 자궁경부암을 조기 발견하고 그 빈도를 감소시키는 가장 좋은 방법은 규칙적인 선별검사에 있다.

자궁경부암의 선별검사에 가장 많이 사용되는 세포진 검사는 저등급 병변에는 감수성이 다소 떨어지나 고등급병변과 침윤암에는 매우 높은 감수성을 가지고 있다. 민감도가 올라가면 특이도는 떨어지게 되는데, 선별검사는 설령 특이도가 낮더라도 감수성이 높아야한다. 선별검사에서 감수성을 증가시키려고 새로운 방법들을 발달시키고 있다.

세포진 검사의 위음성률은 적게는 15% 부터 많게는 48%를 보고하고 있는 실정으로 이를 줄이기 위해서는 적절한 기술을 사용하여 세포진 검사의 질을 향상시키는 것인데 근래에는 세포진 검사에서 위음성의 결과는 의료분쟁을 일으키고 결국에는 환자를 자궁암으로 발전되게 한다.

현재까지 자궁경부암의 선별검사에 세포진 검사가 가장 많이 사용되고 있으나 높은 위음성율이 문제로 최근에 발전된 자궁경부암 선별검사에 대해 고찰하고 그 중 몇 가지 방법들에 대한 정확도를 연구한 결과를 소개하고자 한다.

I. 자동화된 세포진 선별검사

새로운 방법들을 논하기 전에 위음성을 적게 하기 위해서는 정확한 채취방법을 사용해야 하는데, 세포진 검사는 내진하기 전에 시행해야 하며 세척이나 성교는 24시간 전부터 금해야 한다. 환자는 출혈해서는 안되며 심한 질염이 있어서도 안된다. 외자궁경부는 마르지 않는

spatula로, 그리고 자궁경관은 습기 있는 brush로 채취하거나 외자궁경부와 자궁경관이 동시에 찰과되는 Cervix-Brush (Unimar, Wilton, Conn) 기구 등을 사용해야 한다.

후궁륭부(posterior vaginal fornix)에서 채취하면 위음성율이 50% 이상이 된다. 샘플은 즉시 95% 알코올에 담그거나 고정액 스프레이로 분무해야 한다. 외자궁구와 자궁경관의 샘플은 1장의 슬라이드에 도말하거나 두 장에 각각 도말 시킬 수 있다. 세포진 검사에서 위음성은 채취과오, 스크리닝 과오 또는 진단과오가 원인으로써 새로운 방법들은 이들을 감소시키는데 초점을 맞추고 있다.

세포진에서 위음성을 나타내는 도말표본은 이상세포들이 200개 이하이고 이상 세포 크기가 작고 작은 군집으로 보이지 않고 하나의 이상세포로 나타난다. 그리고 한장의 슬라이드에 50개 이하의 이상 세포들이 있으면 200개 이상의 이상 세포들이 있는 도말표본 보다 24배나 위음성 결과가 나올 수 있다고 한다.

현재의 도말 슬라이드로 자동화된 검사 방법은 PapNet (Neuromedical Systems, Suffern, NY)와 AutoPap 300 QC (NeoPath, Redmond, Wash)가 FDA공인을 받았는데 통상적인 방법으로 한번 스크린된 검체를 다시 스크린해서 위음성을 발견하는 것에 사용하게 하였다.

AutoPap 300 QC system은 정상이라고 판독된 검체를 모두 재검사하여 여러 세포학적인 인자들을 조사하여 점수화 한다. 이 장치는 슬라이드위의 어떤 세포가 비정상인지 가려내지 못하나 높은 세포학적 인자들을 가진 슬라이드일 수록 위음성일 확률이 높아 이를 검사자가 다시 판독함으로써 위음성을 줄이고 정도관리를 할 수 있게 한다.

PapNet system은 염색된 슬라이드를 각 지역 센터에 보내주면 영상을 분석하여 가장 좋지 않은 세포를 모니터 중앙에 위치하게 배치시키고 그 세포가 슬라이드상의 어느 위치에 있는가를 표시하여 컴퓨터 테이프나 compact disk에 기록시켜 되돌려 준다. 각 슬라이드를 "negative"와 "review"로 구분하여 "review"는 검사자가 다시 슬라이드를 판독하여 최종 진단을 내릴 수 있게 한다.

AutoPap system으로 가장 높은 점수를 받은 선별된 슬라이드를 재검사한 결과 처음에 정상으로 판독되었던 52.4%에서 저등급 또는 고등급 상피내병변이 발견되었다. AutoPap은 10% manual review 보다 5배 더 발견하였다.

PapNet는 manual screening으로 이상을 발견한 97.2%에서 이상을 찾아냈고 manual screening 보다 7.1배나 민감하였다.

자동화된 세포진 선별검사를 일차 선별검사에 이용하는데 대해서는 AutoPap만이 FDA에서 허가를 받았는데 이를 사용하면 정상으로 판독될 슬라이드 중 어느 정도(현재 25%) 판독자의 짐을 덜 수 있게 된다.

II. Fluid-based Technology

세포진의 위음성을 나타내는 문제점 중 하나는 기존의 세포채취 방법은 세포채취 기구에 있는 세포 중 단지 20% 만이 슬라이드 상에 도포 된다는 것이다. ThinPrep (Cytyc Corporation, Boxborough, Mass)은 FDA의 공인을 받았는데 이 방법은 채취된 세포를 고농도의 알코올 고정용액에 보관하여 이송하므로 점액, 단백, 신선혈액 등이 제거된다. 용기를 회전시켜 고르게 분산시킨 후 필터에 흡인하여 통과 한 후 슬라이드에 도말, 염색한다. 이 방법은 세포들이 일정하게 분산되어 많은 세포를 일층으로 판독할 수 있으며 또 하나의 장점으로 필요하면 피검자를 다시 내원하지 않고도 보관된 검체로 인유두종 바이러스 검사를 용이하게 할 수 있다는 것이다.

이 방법의 단점은 판독자들을 다시 교육시켜야하며 핵의 크기가 작고 크로마틴이 더 균등하게 분포하여 저배율에서는 양성화생세포로 볼 수도 있다. 진단적인 세포들이 적으면 분산되어 있어 간과할 수가 있으며 더욱 선세포 이

상은 평가하기가 어렵다.

이 방법을 고식적인 세포진 검사와 비교한 것은 Sheets 등이 연구한 바 조직검사와 비교했을 때 89.8%가 두 가지 세포진 검사가 일치하였으나 ThinPrep가 이형성증을 예측하는데는 월등하게 나았다.

III. 인유두종 바이러스(HPV) 검사

최근 10여년 동안 여러 연구들로 HPV 감염과 항문성기암 사이에 인과관계가 증명되었으며 임상적 및 예방의학적인 대부분의 보고에서 자궁경부암화에 HPV의 현저한 역할이 알려졌다. 그래서 고위험군 HPV 감염을 검출하는 것이 자궁경부암을 예방할 수 있다고 생각되었지만 전암병변의 진단과 치료에 유용하지 않았는데 그 이유는 여러 HPV형들 중에 특별한 형들을 집단으로 검출하는 유용한 상업적인 kit가 없었기 때문이다.

80개 이상의 다른 HPV의 유전자형 중 약 20종류가 자궁경부를 감염하며 이들은 고위험군 HPV(HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58)와 저위험군 HPV(HPV 6,11,42,43,44)로 구분된다. 현재까지 상용으로 유용한 Hybrid capture assay가 이상 세포진 결과일 때 시행한 연구에서 유용하다고 증명되었다.

Hybrid capture (Digene, Silver Spring, MD)는 전 검사보다 감수성이 높은 2세대 상용의 HPV 핵산 검출 kit이며 5 종류의 저위험군 HPV와 9 종류의 고위험군 HPV를 검출할 수 있으며 또 감염 농도를 알 수 있다. 소량의 HPV 핵산을 검출하는 것은 임상적으로는 꼭 필요하지는 않는데 비교적 높은 농도의 감염은 자궁경부 상피내종양이나 암의 발달에 필요하지만 충분하지는 않으며 낮은 농도의 HPV에 감염된 부인은 심한 병변이 발생할 빈도는 낮다고 한다. Cox 등은 Hybrid capture로 고위험성 HPV 비교 농도가 5 이상인 여성들만 질확대경 검사를 시행하여 93%에서 고등급병변을 찾아냈고 ASCUS환자의 27% 만이 질확대경 검사가 필요하게 되었다고 하였다.

HPV의 유병률은 인구에 따라 방법에 따라 14-60%로 매우 다양하며 그러나 어떤 방법을 사용하건 더욱 중요한 것은 연구한 대상들의 연령과 최근의 성적 활동이다. De Villiers 등은 15-50세에서 HPV를 10-13% 발견하였으나 55세 이상에서는 단지 2-5%만이 발견되었다. 그러므로 젊은 여성에서 HPV 감염은 자궁경부암의 위험 보다는 성적활동의 지표이지만 연령이 많은 여성들에서는 자궁경부암의 위험이 증가하는 지표이다. 젊은 여성에서 HPV 핵산의 일차적인 스크리닝은 그 중에서 소수만이 상당한 병을 가지고 있어 대부분이 불필요한 질확대경 검사를 받게 된다. 그러나 연령이 많은 사람들에서는 이 병의 유병률이 낮고 그 의의는 크게

Table 1. HPV 검출 방법들 비교

방법	감수성	특이성	기 타
Cytology	낮 음	낮 음	쉽고 저렴하나 감도 낮음
Dot blot	중등도	중등도	방사선필요, ViraPap
Filter in situ hybridization	낮 음	낮 음	근래에는 사용치 않음
In situ hybridization	중등도	중등도	파라핀 포매 조직에서 검출가능
Southern blot hybridization	높 음	높 음	표준이나 번잡하고 임상이용 부적
Hybrid Capture	높 음	높 음	상용화되어 임상에 쉽게 사용
Polymerase chain reaction	매우높음	높 음	증폭하고 오염될 수 있음(위양성)

되어 HPV 검사는 위험이 있는 부인들을 발견하는데 민감하고 특이적인 방법이다.

일차적인 선별검사로 HPV 핵산을 사용한 연구에서 Cuzick 등은 1985명의 여성들(중앙 연령 29세)에서 CINII/III의 22%에서 세포진에서는 경계군 또는 경도였으나 HPV 핵산은 양성이었다. 그러므로 그들은 HPV 검사는 세포진에 도움을 줄 수는 있으나 대체할 수는 없을 것이라고 주장하였다.

Reid 등은 세포진, 자궁경부확대 촬영술, Southern blot hybridization으로 시행한 고위험군 HPV를 측정하여 성병진료소에서 18-35세 여성 1012명을 스크린하여 세포진과 HPV 검사가 CINII/III에 대하여 비슷한 민감도를 가지고 있는 것을 발견하였으나 HPV 검사의 예측도는 세포진 검사의 거의 2배로 높았다. 그러나 Jenkins등은 경도의 이상 세포진을 가진 여성에서 HPV 검사 방침은 만약 추적검사가 효과적이라면 반복 세포진의 방침과 비교해서 침윤암의 전체 빈도에 거의 영향이 없다고 하였으며 Hatch 등은 HPV 검사 단독으로는 고등급병변 126 명 중 33명과 암 9명 중 4명에서 음성으로 나와서 Hybrid capture 단독으로 선별검사를 해서는 안 된다고 하였다. 결론적으로 Hybrid capture는 상업적으로 유용한 HPV 검사로써 젊은 여성들에서는 자궁암의 전반적인 스크리닝에는 제한된 가치를 가지나 나이든 여성들에는 현저한 가치를 가지며 그들에서 양성은 병과 강하게 연관이 있다고 하겠다.

IV. 자궁경부확대 촬영술

1958년에 Navratil 등은 세포진 검사만 단독으로 했을 때는 민감도가 88% 이었으나 세포진 검사와 질확대경 검사를 동시에 시행하여 전 병변의 98%를 찾아냈으며, 질확대경 검사의 유용성을 입증하였으나 스크리닝검사에서 질확대경 검사는 상당한 숙련이 필요하고 장비가 비싸며 휴대용이 아니고 시간이 걸리기 때문에 제한이 있었다.

1981년에 자궁경부확대 촬영술이라 불리우는 기술이 Adolf Stafl에 의해 소개되었는데 섬광전구, 카메라, macrolens로 조합된 특별한 기구를 사용하여 자궁경부의 질확대경 사진 같은 고화질을 만들 수 있었으며 이 사진을 의료종사원들이 찍고 이 분야의 전문가들이 판독하였다.

자궁경부확대 촬영술은 세포진 검사와 같이 스크리닝에 사용할 수 있는데 Tawa등은 자궁경부확대 촬영술은 모든 CIN을 검출할 때 세포진 단독보다 민감도는 높고 특이도는 낮다고 하였으며 자궁경부확대 촬영술은 세포진 검사보다 자궁경부 상피내병변은 5.1배, 고등급 병변은 4배나 많이 검출하며 이 검사의 비용은 세포진 검사보다 3.7배가 든다고 했다.

자궁경부확대 촬영술에 대한 비판도 있는데 그것은 높은 위양성률을 나타내서 그 때문에 유용성에 대해 의문을 나타내고 있으나 자궁경부확대 촬영술의 양성예측율은 선별검진을 할 때는 19-46% 이고 이상 세포진을 가진 여성에서는 44-66% 로 평가되었다.

자궁경부확대 촬영술은 외자궁구 자궁경부이행대(transformation zone)를 평가하는데는 매우 민감한 기구이나 자궁경관은 평가할 수가 없다. 그래서 자궁경부확대 촬영술은 젊은 여성에서 가장 민감한데 그것은 대부분의 자궁경부 이행대가 외자궁구에 있어서 모든 이행대가 자궁경부확대 촬영술로 보이기 때문이다. 여성이 나이가 들면 이행대가 경관내로 후퇴하여 자궁경부확대 촬영술로 평가할 수가 없다. 이것은 Coibion등이 잘 보여 주었는데 연령이 증가할수록 세포진과 자궁경부확대 촬영술의 민감도의 차이가 점차 감소되고 결국에는 반전된다고 하였다. 자궁경부확대 촬영술은 이행대가 보일 때는 고등급병변을 거의 전부 찾아내나 이행대

가 자궁경관내로 후퇴하면 민감도는 상당히 떨어진다.

자궁경부암의 발생 연령이 자궁경부 이행대가 자궁경관내로 후퇴한 연령에 다발하므로 자궁경부확대 촬영술은 세포진 검사의 보조적으로 사용해야한다. 자궁경부 상피내종양의 진단율은 상승하지만 이는 주로 저등급병변의 검출에 기인한다.

세포진 검사와 비교하여 고등급병변에 대한 낮은 민감도와 특이도가 상피내종양을 선별검사하는데 한계이며 또 자궁경부확대 촬영술의 성과는 판독자의 경험에 따라 아주 의존한다는 것이 중요하다. Sutter등은 5,192명에서 자궁경부확대 촬영술과 세포진 검사를 시행하여 그 중 조직검사를 228명에서 시행하였는데 116(2.2%)명이 양성이었다. 이 중 62.1%는 자궁경부확대 촬영술로 발견되었고 55.2%는 세포진 검사로 발견되었다. 자궁경부확대 촬영술에서 숙련된 판독자가 80.6%를 검출했고 덜 숙련된 판독자는 56.6%를 검출하였다.

자궁경부확대 촬영술의 다른 유용한 것은 이상 세포진으로 내원한 여성의 평가인데 자궁경부확대 촬영술은 반복 세포진 보다 더 민감하고 특이도는 감소하여 자궁경부확대 촬영술이 반복 세포진 검사보다 이들 여성들에게는 더 우위에 있다고 하였다.

V. Speculoscopy

이 기구는 자궁경부 병변을 선별검사하는 것으로 초산과 저배율 확대로 "blue-white" chemiluminescent light 를 사용한다.

자궁경부와 질을 3%-5% 초산으로 도포시킨 후 활성화된 blue-white chemiluminescent light (peroxyoxalate)를 질경에 부착시킨다. 방을 어둡게하고 loupes를 쓰고 자궁경부를 관찰하여 acetowhitening을 양성으로 하며 혈관 이상과 육안적 병변을 기록한다. 이 방법도 질확대경 검사에 능숙한 사람이어야 한다는 단점이 있다.

VI. Polarprobe (Polartechnics Ltd, Sydney, Australia)

Polaprobe는 휴대용의 전자기구 인데 전류의 크기와 빛의 각 파장에 대한 분산을 측정하므로써 자궁경부암과 전암상태를 발견한다.

VII. 전남대학교병원 연구 결과

1997년 1월부터 1998년 6월까지 전남대학교병원 산부인과 조기암 클리닉에 내원한 환자 837명을 대상으로 세포진 검사, 자궁경부확대 촬영술 및 Hybrid capture법에 의한 고위험군 HPV를 검출하고 조직검사와 비교하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1. 세포진 검사와 조직진단 결과 비교에서 세포진 검사가 정상, ASCUS, 저등급상피내병변이었으나 조직진단이 고등급 자궁경부상피내종양(CIN)과 침윤암인 경우는 순차적으로 20.9% 3.8%, 39.5%, 2.6%, 37.7% 5.7% 이었다.

2. Hybrid capture법으로 측정한 고위험군 HPV 검출 빈도는 조직검사가 자궁경부염 26.2%, CIN I 37.3%, CIN II/III 67.6%, 침윤암 73.8%로 각 군들 간의 차이는 유의하였다($P<0.0001$).

3. 자궁경부확대 촬영술과 조직진단의 비교에서 그 양성율은 CIN I 50.7%, CIN II 73.3%, 침윤암은 95.3%로 각 군들의 차이는 유의하였다($P<0.001$).

4. CIN II/III와 침윤암을 발견하는데 자궁경부확대 촬영술과 고위험군 HPV 검출과 비교하

면 자궁경부확대 촬영술에서 유의하게 양성율이 높았다(P<0.001).

5. 자궁경부 세포진 검사의 민감도는 84.3%인데 여기에 고위험군 HPV 검출을 병행하면 민감도는 92.2%로 상승하였고 세포진 검사에 자궁경부확대 촬영술을 병행하면 94%, 이들 세 가지 검사를 병행하면 민감도는 94%로 상승하였다(P<0.01).

이상으로 세포진의 위음성율을 감소시키기 위하여 발달된 새로운 방법들에 대한 고찰과 전남대학교병원 연구 결과를 기술하였다. 새로운 방법들의 단독 사용과 서로 조합한 방법들에 대하여 비용-효과에 대한 연구가 필요하며 우리 실정에 맞고 비용-효과면에서 우수한 검사 방법을 찾아서 우리나라에서 많은 자궁경부암을 전암상태에서 찾아 치료하여 자궁경부암의 발생율을 크게 감소시키는데 의료인들의 적극적인 관심과 참여가 있어야 하겠다.