

다발성 장기 경색을 동반한 폐선암 1례

전남대학교 의과대학 내과학교실

박창환, 이정훈, 황준화, 장일권, 박형관, 김영철, 박경옥

= Abstract =

A Case of Adenocarcinoma of the Lung Associated with Multi-organ Infarctions

Chang-Whan Park, M.D., Chung-Hoon Lee, M.D., Jun-Wha Whang, M.D.,
Il-Gwon Jang, M.D., Hyeong-Kwan Park, M.D., Young-Chul Kim, M.D., Kyung-Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

The relationship between neoplastic disease and thromboembolic disorders has been recognized since 1865, when Armand Trousseau first reported a high incidence of venous thrombosis in a series of patients with gastric carcinoma. The overall incidence of thromboembolic disease in patients with cancer has been reported to vary 1% to 15%. In a prospective study, Ambrus and associates reported that thrombosis and/or bleeding was the second most common cause of death in hospitalized cancer patients. We report a case who presented as a thromboembolic disease and subsequently confirmed to have an underlying lung malignancy.

This 45 years old male patient visited our hospital with abdominal pain and distention of 3 days duration. Abdominal CT scan revealed multiple splenic and renal infarctions. On 20th hospital day, drowsy mental status was developed and hemorrhagic cerebral infarction was noted in brain CT scan. Chest CT scan revealed a 4cm sized spiculated mass on left lung apex and multiple paratracheal lymph adenopathy. With surgical biopsy of left supraclavicular lymph nodes, this patient was confirmed to have adenocarcinoma.

Key words : Adenocarcinoma, Lung, Infarction

서 론

선암(adenocarcinoma)에서 혈전증의 빈도가 증가한다는 사실은 1865년 Trousseau가 이행성 혈전성 정맥염과 위선암과의 연관성을 보고한 이후로 잘 알려져 왔다¹⁾. 그 후 많은 연구자들이 암 환자에서 높은 혈전

형성율을 보고하였는데 전체 암 환자의 약 15%에서 혈전성 질환이 발생하는 것으로 알려져 있으며^{1~3)}, Ambrus 등⁴⁾은 응고계 이상으로 인한 혈전증이나 출혈이 암 환자의 사망 원인 중 두번째를 차지한다고 하였다.

악성종양으로 이미 진단된 환자들에서 혈전증이 발

생되는 경우들과 달리 원인 질환이 진단되지 않은 상태에서 혈전증이 먼저 발생되어 그 기저질환으로 악성 종양을 진단하는 경우를 가끔 경험할 수 있다는 보고들^{5,6)}이 있으나 국내에서의 보고는 비교적 드물다. 저자들은 신장, 비장 그리고 뇌에 다발성 및 재발성 경색을 초래하여 내원하였던 증례에서 기저 질환으로 진단된 폐선암 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 이에 보고한다.

증례

환자: 최○규, 45세, 남자.

주소: 급성 복통 및 복부 팽만.

과거력: 1985년 폐흡충증으로 치료.

가족력: 특기 소견 없음.

사회력: 흡관성 음주력 및 24 갑연(pack-years)의 흡연력

현병력: 환자는 내원 5일전 갑자기 발생한 발열, 오한, 근육통 등으로 개인 의원에서 감기 의심 하에 약물 복용을 한 후 증상이 호전되었으나 내원 3일전부터 복통과 복부 팽만이 발생하여 본원 응급실로 내원하였다. 내원당시 복부 이학적 검사상 복부팽만과 압통을 보여 장폐색증등 급성복증을 의심하고 외과에서 복부 전산화 단층 촬영을 시행하였으나 양측 신장과 비장에 다발성 경색외에 다른 이상을 발견할 수 없었다. 내원 10일째 다발성 장기 경색의 원인 평가를 위해 내과로 전과되었다.

진찰소견: 환자의 혈압은 120/70mmHg, 맥박 수는 분당 68회, 호흡수는 분당 20회였고 체온은 36.5°C였다. 진찰 소견상 급성 병색을 보이고 좌측 결막에 출혈이 관찰되었다. 흉부 검사상 심첨부에서 Grade III의 수축기 잡음이 청진되었으나 호흡음은 정상이었다. 복부 검사상 전반적으로 경도의 압통을 보인 것 이외에는 이상 소견은 없었다. 신경학적 검사상 경부에 강직이 관찰되었으나 의식 및 지남력, 뇌신경, 운동 및 감각, 심부 건반사, 소뇌 기능 등은 모두 이상 소견은 없었다.

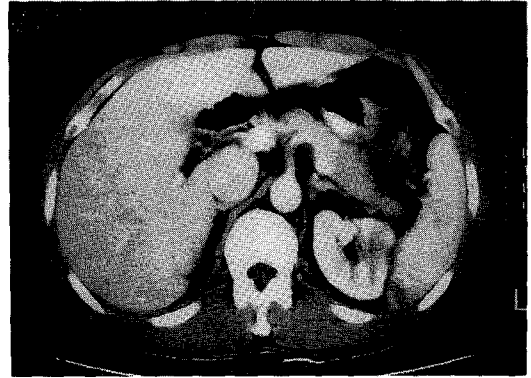


Fig. 1. Abdominal CT showed multiple wedge shaped low attenuated lesions in both kidney and spleen

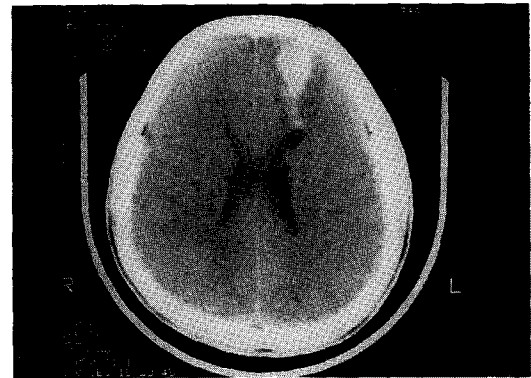


Fig. 2. Brain CT showed localized intracerebral hemorrhage in subcortical area of left frontal lobe with surrounding wedge shaped low attenuated lesion

검사실 소견: 입원 당시 말초 혈액 검사상 백혈구 7,000/mm³ (중성구 70%, 림프구 17.3%), 혈색소 12.9g/dL, 적혈구용적 35.6%, 혈소판 115,000/mm³였으며 혈청 생화학 검사상 AST 15U, ALT 29U, ALP 88U, 총단백 6.8g/dL, 알부민 3.5g/dL, LDH 643U, BUN 24.7mg/dL, Creatinine 1.2mg/dL, Na 141mg/dL, K 4.7mg/dL였으며, PT 14.9sec(control 12sec), aPTT 43.3sec, fibrinogen 102mg/dL, FDP 40mg/L, Protein C 0.32mg/dL,

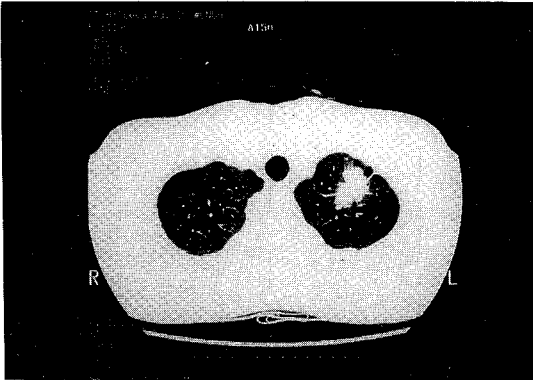


Fig. 3. Chest CT showed 4cm sized spiculated mass in apex of Lt upper lobe

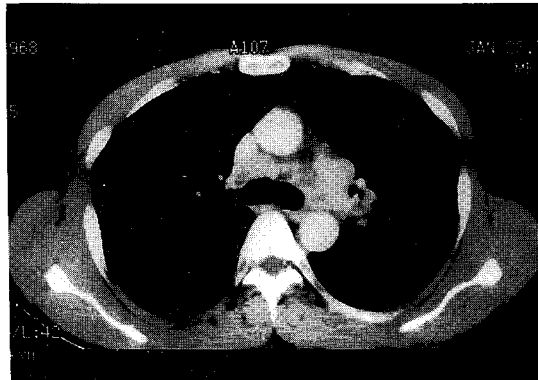


Fig. 4. Chest CT showed multiple lymphadenopathy involving subaortic, and both hilar lymph nodes

Protein S 2.11mg/dL, antithrombin III 33.6mg/dL였다. 말초 혈액 도말 검사상 혈소판 감소, 백혈구 증가, 중성구 내 독성 과립 증가, 골수구 증가가 관찰되었다. 뇨검사상 적혈구 10~19개/HPF의 미세 혈뇨 외에는 특이 소견은 없었다. 자가 면역 질환 선별 검사상 ANA (+), anti-dsDNA ab(-), anti-Sm ab(-), ANCA(-), anti-cardiolipin ab Ig G(-), anti-cardiolipin ab Ig M(-), lupus anticoagulant (-), direct and indirect Coombs' test(-), anti-platelet ab(-)였다. 10회 이상 시행한 혈액 배양상 균주는 배양되지 않았다. 중앙 표지

자 검사상 AFP 2ng/ml, CEA 3ng/ml, CYFRA 18.0ng/ml, SCC 0.5ng/ml였으며, AIDS 선별 검사상 anti-HIV (-)였다. 심전도 검사상 II, III, aVF의 T파 역위를 볼 수 있었다.

복부 및 골반 전산화 단층 촬영: 췌기 모양 저 음영이 양측 신장 및 비장에 다발성으로 관찰되었다(Fig. 1). 복강 내에 림프절 종대, 종괴, 복수 등은 없었다. 극소량의 흉수저류가 좌측 흉막강내에서 관찰되었다. **경흉부 심초음파 및 경식도 심초음파:** 세균성 심내막염을 진단하기 위하여 시행한 심초음파상 경미한 대동맥 판막 역류와 승모판 판막 역류를 볼 수 있었으나 심장내 또는 대동맥 내에 혈전이나 우종(vegetation)은 없었다.

뇌 전산화 단층 촬영: 좌측 전두엽의 피질 하방에 국한된 뇌내출혈 주위에 췌기 모양의 저음영을 동반하고 있었다(Fig. 2).

흉부 전산화 단층 촬영: 좌상엽 폐첨부에 4cm크기의 극자 모양 종괴(Fig. 3)와 기관 방립프절, 기관 기관지 림프절, 폐정맥주위부림프절, 기관분기부림프절의 다발성 림프절 종대를 볼 수 있었으며 TNM 병기 IIIb로 생각되었다(Fig. 4).

경부 초음파: 내원당시 조직진단을 위해 초음파 검사를 시행하였으나 경부에서 림프절 종대는 관찰되지 않았다.

기관지 내시경: 좌상엽 폐첨후분절 기관지가 외부로부터 압박 받는 모습을 볼 수 있었으나 명확한 종괴는 볼 수 없었다. 술집 세포진 및 경기관지 폐생검을 시도하였으나 특이한 소견은 보이지 않았다. 결핵 감염 여부를 알기 위해 염색 및 배양 검사를 시행하였으나 결핵균은 검출되지 않았다.

치료 및 임상경과: 발열, 심잡음, 다발성 경색 등의 소견을 보였으므로 아급성 세균성 심내막염 및 기타 심장과 대혈관 질환 등에 의하여 형성된 색전이 다발성 장기경색증을 일으킨 것으로 의심하고 경흉부 심초음파, 경식도 심초음파를 실시하였으나 이상소견을 발견할 수 없었다. 환자는 2주 이상 항생제 사용 후에도 증상 호전이 없었고, 내원 20일째 갑자기 기면 및 경



Fig. 5. Follow up brain CT showed hemorrhagic infarctions in both temporal lobe and occipital lobe

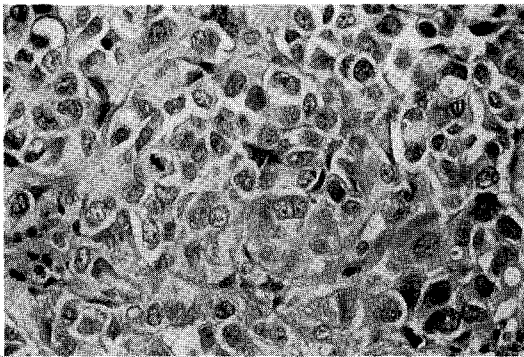


Fig. 6. Lymph node biopsy revealed gland formation with hyperchromatic malignant cells, which was compatible finding of metastatic adenocarcinoma

부 강직이 발생되었다. 이때 시행된 뇌 전산화 단층 촬영에서는 좌측 전두엽에서 주변에 썩기 모양의 저음영을 동반한 출혈을 볼 수 있었으며 갑자기 발생한 경과로 보아 색전에 의한 경색후 속발된 뇌내출혈로 생각되었다. 흉부 단순 촬영상 좌측 상부 폐야에 약 4 cm 크기의 종괴가 보여 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였다. 이러한 다발성 장기경색증의 기저질환으로 악성 폐종양일 가능성이 높다고 사료되었으나 의식이 약간 혼미상태이었고, 출혈성 경향이 있는 상태로 협조가 어려운 환자에게 경피적 폐생검 등 침습적 검사를

더 진행할 수 없었고, 악성 폐종양으로 밝혀진다 하여도 그에 대한 특이치료를 시행할 수 없는 상태로 판단되었다. 따라서 교원성 질환의 가능성을 고려하여 내원 30일째 steroid pulse요법을 시행하였으나 임상 증상은 호전되지 않았다. 내원 53일째 갑자기 지남력 손실과 우반신 마비가 나타나 뇌 단층 촬영을 다시 시행하였으며 양측 측두엽 및 후두엽의 새로 발생한 출혈성 경색을 확인하였다(Fig. 5). 추적 검사상 PT와 aPTT의 연장, 혈소판 감소, FDP 증가, fibrinogen 감소가 심해졌으나 재차 시행한 자가 면역 질환 선별 검사는 ANA 및 모든 항체가 음성이었다. 내원 66일째 경부 촉진상 림프절 종대가 의심되어 경부 초음파를 시행하여 좌측 쇄골 하에 다발성 림프절 종대를 확인할 수 있었고 내원 71일째 경부 림프절 조직 생검을 시행하여 결국 전이성 선암을 확진할 수 있었다(Fig. 6). 그후 환자는 의식이 악화되어 혼수 상태에 있다가 내원 76일째 사망하였다.

고 안

정맥혈류의 저류로 인한 일반적인 선형요인이 없이 혈전증이 발생하는 경우 protein C나 S 등 혈액응고 인자의 이상외에 고려해야 할 질환들로 감염성 심내막염, 교원성 질환, 항인지질증후군(antiphospholipid syndrome), 대사 질환, 그리고 악성 종양 등이 있다. 이들 중 악성 종양에 대하여 Trousseau가 이행성 혈전성 정맥염과 위선암과의 연관성을 보고한³⁾ 이후로 소화기암종에서 혈전증이 잘 동반되는 것으로 보고되었지만 최근에는 폐암 발생이 증가함에 따라 혈전증을 가장 잘 일으키는 암종 가운데 특히 폐선암이 중요한 원인으로 보고되고 있다²⁾. 그 외에도 혈전증을 잘 일으키는 암종은 췌장암, 위암, 대장암, 전립선암 등이 있으며 그 중 전립선암은 호르몬 치료 및 항암제 치료 후에 혈전증이 잘 발생하는 것으로 알려져 있다^{2,3)}.

Gore 등⁷⁾은 폐 혈전색전증이 의심되었던 환자들을 대상으로 한 연구에서 폐혈관 촬영상 폐색전이 확진된 환자에서 2년간 임상 경과를 추적한 결과 기저 질환

으로 암종이 발견되거나 발생한 경우는 14.7%였지만 폐색전이 없었던 대조군에서는 같은 기간내에 암종이 발견된 경우가 없었다고 보고하였다. 또한 Goldberg 등⁸⁾은 하지에 심부 정맥 혈전증이 의심되었던 환자들을 대상으로 한 연구에서 정맥 촬영상 정맥 혈전이 확진된 경우 5년간 임상 경과를 추적한 결과 기저 질환으로 암종이 발견되거나 발생한 경우는 6.3%였으나 정맥 혈전이 확진되지 않은 대조군에서는 2.4%에서 암종이 발견되어 혈전증이 있는 경우 악성종양의 유병률이 유의하게 높았음을 보고하였다. 그러나 Griffin 등⁹⁾은 심부 정맥 혈전증 또는 폐혈전색전증이 의심되는 환자군을 위 연구들과 같은 방법으로 5년이상 추적했지만 악성종양 발생에 있어서 대조군과 차이가 없었다고 하여 원인을 알 수 없는 혈전증과 악성종양 유병률과의 관계를 부정하는 결과를 발표하였다.

이와같이 혈전증과 악성종양과의 관계는 아직까지 명확히 해결되지 않은 두가지 문제가 있다. 첫째로는 Griffin 등⁹⁾의 보고와 같이 혈전증과 악성종양과의 인과관계가 명확하게 밝혀져 있지 않으며, 둘째 설명 악성종양이 조기 진단이 된다 할지라도 치료 및 예후에 어떠한 영향을 줄 수 있는지도 분명하지 않다는 점이다. 따라서 일반적으로 권장되고 있는 지침은 기저 질환으로 악성종양이 존재할 가능성을 높이 시사하는 증상이나 이학적검사 소견 또는 기본적인 임상 검사 소견이 없는 한 악성종양에 대한 선별 검사만을 시행하고, 초기에 원인 질환을 발견해 낼 수 없는 경우에는 2년동안 추적 관찰할 것을 권장하고 있다¹⁰⁾.

암 환자에서 혈전은 여러 가지 이유로 잘 발생할 수 있는데 암 환자는 생활력이 감소하고 신체적 활동이 제한되며 기능적 손실이 발생하여 침대에서 24시간 생활을 하게 된다. 이러한 이유로 하지의 혈액 순환이 정체되고 특히 정맥계의 정체는 바로 혈전을 형성하게 하는 원인이 된다. 또한 암 세포는 자체적으로 혈관침투성을 가지고 있어서 병기 중에 암 세포의 혈관 침투가 일어나게 되고 이는 곳 혈관 내피 세포에 손상을 초래함으로써 혈전을 일으키게 된다. 그 외에도 혈중 응고 인자의 변화 등 다음에 열거하는 바와 같은 응고

기전의 이상들이 초래되어 혈전을 잘 발생시키는 것으로 이해되고 있다^{3,11)}.

Rickles 등⁹⁾은 악성종양에서 혈액 응고가 잘 일어나는 기본적인 병태생리기전을 크게 3가지로 요약하였다. 첫째 암세포가 혈소판을 활성화시켜 유착 및 응집을 유도하는 기전, 둘째 암세포가 직접 tissue factor를 분비시켜 응고 인자를 활성화시키거나 Factor X를 활성화시키는 응고 촉진 인자를 분비하여 응고 기전을 활성화시키는 기전, 셋째 암세포에 의해 자극된 대식 세포가 tumor necrosis factor나 interleukin 1 등 응고 촉진 인자를 분비하여 혈전을 형성하는 기전 등이다.

이중 암세포가 혈소판을 활성화시키는 기전은 1) prothrombin의 thrombin으로의 활성화, 2) adenosine diphosphate의 생산 및 활성화, 3) arachidonate 활성화 등이 알려져 있으며, Factor X를 활성화시키는 응고 촉진 인자로는 mucin 등이 알려져 있는데 mucin은 glycoprotein 일종으로 비단백분해적(nonproteolytic)인 방법으로 Factor X를 활성화시켜 혈전을 일으킨다고 보고되고 있다¹¹⁾. mucin의 응고 촉진 인자로는 cysteine protease나 serine protease 성격을 갖는 여러 가지 물질들이 알려져 있다¹²⁾. Tissue factor를 분비하는 암종류로는 백혈병, 위암, 대장암, 신장암 등이 있으며, Factor X를 활성화시키는 응고 촉진 인자를 분비하는 암종류로는 유방암, 대장암, 신장암, 폐암 등이 알려져 있다^{2,3,11~14)}.

심부정맥 혈전증이나 폐혈전색전증이 반드시 악성종양의 존재를 의미하는 것은 아니지만 다음과 같은 임상양상을 보이는 경우에는 악성종양과 밀접한 관계가 있음을 시사해준다. 이행성 혈전성 정맥염, 비세균성 혈전성 심내막염(Non bacterial thrombotic endocarditis, 이하 NBTE), 간정맥 혈전증(Budd-Chiari Syndrome)이나 문맥 혈전증, 손가락, 발가락 또는 뇌의 미세 동맥에 발생하는 혈전증, 장 경색, 뇌정맥 혈전증, 그리고 동정맥 혈전증과 같은 경우 등이다²⁾. 특히 다른 혈전증과 달리 NBTE에서는 신장, 비장, 소화기관, 뇌 등 거의 모든 기관에서 색전성 경

색증을 일으킬 수 있는 것으로 보고되고 있다^{5,6,15~19}. 최근 폐선암에서 혈전 형성 경향을 잘 반영하는 분자 물질 지표로 thrombin-antithrombin III 복합체 (TAT III), D-dimer fragments(DD), Plasmin- $\alpha 2$ -antiplasmin(PIC)복합체 등이 보고되고 있는데, 과거에는 fibrinopeptide A(FPA)가 혈전형성의 지표로써 많은 연구가 되었지만 응고 기전은 활성화되지 않고 용해 기전만 증가된 상황에서도 증가할 수 있기 때문에 현재는 TAT III, DD, PIC등이 더 좋은 지표로 이용되고 있다²⁰.

본 환자에서도 비장, 신장, 뇌 등 다양한 기관에서 경색증이 발생한 것으로 보아 경색도 및 경흉 이면성 심초음파 검사에서 우종(vegetation)을 발견할 수는 없었지만 이학적 검사상 심첨부에서 Grade III의 수축기 잡음이 청진된 소견을 감안할때 원인 기전으로 NBTE가 있었을 가능성이 높은 것으로 사료된다. 또한 대부분 비세균성 혈전성 심내막염은 사망 전에 진단되는 경우는 드물며, 심초음파상 우종이 발견될 가능성도 50% 미만이기 때문에 McKay등¹⁹은 비세균성 혈전성 심내막염 진단의 3가지 조건으로 심잡음, 기저 질환, 다발성 경색을 제시하고 있는데 본 환자에서도 중등도의 승모판 역류성 수축기 잡음, 기저 질환인 전이성 선암, 다발성 경색이 모두 관찰되어 상술한 3가지 조건을 충족하고 있다. 그러나 PT와 aPTT의 지연, fibrinogen감소, FDP증가, 혈소판 감소 등의 검사 결과로 보아 파종성 혈관내 응고증에 의한 in situ thrombosis에 의하여 다발성 경색이 발생했을 가능성을 제외할 수 없다. 또한 암 세포가 직접 파종되어 색전성 경색을 일으켰을 가능성도 있으나, 처음 경색이 발생한 4주 후 다시 경색이 발생하여 검사했던 뇌 단층 촬영상에서 처음 경색이 있던 부위에 종괴 형성을 볼 수 없어서 암 세포의 직접 파종에 의한 다발성 경색의 발생 가능성은 적은 것으로 생각되었다.

요 약

저자들은 임상적으로 신장, 비장 그리고 뇌에 다발성

및 재발성 경색이 발생하여 추후 원인 질환으로 폐선암을 진단하였던 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이에 보고한다. 다발성 경색의 원인기전으로는 비세균성 혈전성 심내막염 또는 파종성 혈관내 응고증에 의한 in situ thrombosis 등이 추정되었다.

참 고 문 헌

1. Sun NCJ, McAfee WM, Hum GJ : Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. *Am J Clin Pathol* 71 : 10, 1979
2. Luzzatto G, Schafer AI : The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 17 : 147, 1990
3. Rickles FR, Edwards RE : Activation of blood coagulation in cancer : Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 62 : 14, 1983
4. Ambrus JL, Ambrus CM, Pickren JW : Causes of death in cancer patients. *J Med* 6 : 61, 1975
5. Fujishima S, Okada Y, Irie K, Kitazono T, Saku Y, Utsunomiya H, Sugihara S, Sadoshima S, Fujishima M : Multiple brain infarction and hemorrhage by nonbacterial thrombotic endocarditis in occult lung cancer—a case report. *Angiology* 45 : 161, 1994
6. Kooiker JC, MacLean JM, Sumi SM : Cerebral embolism, marantic endocarditis, and cancer. *Arch Neurol* 33 : 260, 1976
7. Gore JM, Appelbaum JS, Green HL : Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 96 : 556, 1982
8. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, et al : Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 147 : 251, 1987
9. Griffin MR, Stanson AW, Brown ML, et al : Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasm.

- Arch Intern Med 147 : 1907, 1987
10. Levine M, Hirsh J : The diagnosis and treatment of thrombosis in the cancer patients. *Semin Oncol* 17 : 160, 1990
 11. Patterson WP, Ringenber QS : The pathophysiology of thrombosis in cancer. *Semin Oncol* 17 : 140, 1990
 12. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA : Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 4533, 1986
 13. Bauer KA, Cate HT, Barzegar S, Spriggs DR, Sherman ML, Rosenberg RD : Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. *Blood* 74 : 165, 1989
 14. Falanga A, Gordon SG : Isolation and characterization of cancer procoagulant : Cysteine proteinase from malignant tissue. *Biochem* 24 : 5558, 1985
 15. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ : Nonbacterial thrombotic endocarditis: A review. *Am Heart J* 113 : 773, 1987
 16. Biller J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ : Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Arch Neurol* 39 : 95, 1982
 17. Deppish LM, Fayemi AO : Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Am Heart J* 92 : 723, 1976
 18. Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB : Cerebral infarction from nonbacterial thrombotic endocarditis. *Am J Med* 83 : 746, 1987
 19. Min KW, Gyorkey F, Sato C : Mucin-producing adenocarcinoma and nonbacterial thrombotic endocarditis. *Cancer* 45 : 2374, 1980
 20. Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T, Machishi M, Ibata H, Suzuki S : Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. *Chest* 103 : 196, 1993