

소세포성 폐암과 연관된 망막증 1예

예수병원 호흡기 내과, 전북대학교 의과대학 내과학교실¹, 김귀완 내과²
임성민, 배종오, 조상건, 강상구, 이은영, 김성국¹, 김 영, 박진영, 김귀완²

A Case of Cancer Associated Retinopathy with Small Cell Lung Carcinoma

Seongmin Lim, M.D., Jongoh Bae, M.D., Sanggeon Cho, M.D., Sanggu Kang, M.D., Eunyoung Lee, M.D.,
Sungkuk Kim, M.D.¹, Young Kim, M.D., Jinyoung Kwak, M.D., Kwiwan Kim, M.D.¹

Department of Internal medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea,

¹Department of Internal medicine, Chonbuk National University Medical School, ²Kim kwiwan Medical Clinic, Jeonju, Korea

Cancer associated retinopathy (CAR) syndrome is a very rare ocular manifestation of paraneoplastic syndrome, and is characterized clinically by progressive visual impairment. Immune cross-reactivity between antigens in the cancerous tissue and antigens in the retina may play an important role in its pathogenesis, and most of cases are associated with lung carcinoma, particularly small cell lung cancer. The clinical triad of CAR is described as photosensitivity, ring scotomata, and an attenuated retinal arterial caliber.

Here, we report a 61-year old male patient with CAR syndrome, who had small cell lung carcinoma in the stage of limited disease, with a brief review of the relevant literature.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 679-683)

Key words : Cancer associated retinopathy, CAR syndrome, Paraneoplastic syndrome, Small cell lung cancer

서 론

암 관련 망막증 (Cancer associated retinopathy, CAR)은 시력 저하를 일으키는 부종양 증후군 중 하나이며¹, 이는 주로 소세포 폐암과 관련이 있고, 그 외에 여러 상피세포암과 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹⁻⁷. 환자의 약 반수 이상에서 시력 저하가 암 진단 이전에 발견되어지며, 일부는 암의 치료 중에 발생하기도 한다^{1,8}. 이는 광수용체 단백질 recoverin이 자가항원으로 작용하여 망막 광수용체의 변성을 유발하여 나타나며^{3,4,9}, 광과민성, 환형의 시야 소실, 망막 동맥 직경의 감소 등의 임상적 특징을 보인다⁵. 저자들은 시야 결손을 동반한 소세포 폐암 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Address for correspondence : **Kwak Jinyoung M.D.**,
Department of internal medicine, Presbyterian medical center, Junghwasandong, Wansangu, Jeonju, Jeonlabukdo, Korea
Phone : 063)230-8919 Fax : 063)230-8917
E-mail : drnbear@gmail.com
Received : Oct. 4. 2005
Accepted : Oct. 24. 2005

증 례

환 자 : 61세, 남자

주 소 : 양안의 시야 결손, 기침

현병력 : 평소 특이 증상 없던 환자는 내원 6개월 전 시야의 중심부가 캄캄해지는 증상으로 외부 안과를 방문하였다. 안와 자기공명영상, 시야검사 등 안과 검사에서 중심부 시야 결손을 확인 하였으나, 그 외의 특이 이상 소견은 발견하지 못하였다. 대증 요법을 시행하며 경과를 관찰 하던 중, 내원 2개월 전부터 시작된 기침으로 시행한 흉부 X선 사진에서 종괴 음영이 관찰되어 입원하였다.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

사회력 : 30갑년의 흡연력.

진찰 소견 : 입원 당시의 혈압은 130/80 mmHg, 맥박은 분당 80회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.5°C이었고, 의식은 명료하였으며, 만성적인 병색 소견을 보였다. 두경부 검진 상 경부 림프절 종대 등을 포함한 이상 소견은 없었고, 흉부 청진 상 심박동은 심잡음 없이 규칙적으로 청진 되었으나, 우폐하엽에서 감소

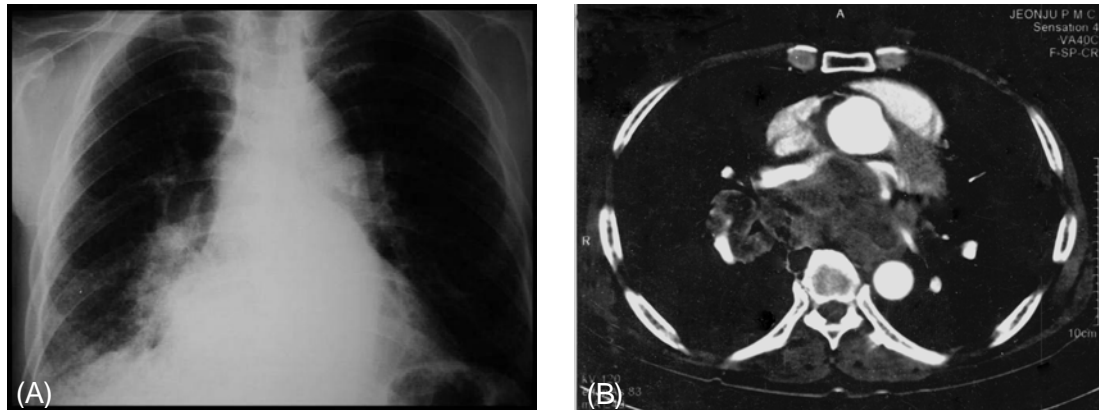


Figure 1A. A roentgenogram of the chest revealed a large soft mass lesion in RLLF. B. Chest CT, Large poorly defined soft mass lesion in RLLF with direct invasion of cardiac

된 호흡음이 들렸다. 복부, 사지 및 신경학적 검사는 특이 소견 보이지 않았다.

검사 소견 : 말초혈액 검사에서 백혈구 $7,400/\text{mm}^3$, 혈색소 10.9 g/dL , 혈소판 $403,000/\text{mm}^3$ 이었다. 일반 화학 검사 상 AST/ALT $32/41 \text{ IU/L}$, BUN/Cr $17/0.9 \text{ mg/dL}$, Na/K/Cl $145/4.6/110 \text{ mEq/L}$, LDH 227 IU/L ($124\sim 226 \text{ IU/L}$) 이었다.

방사선 소견 : 입원 당시 시행한 단순 흉부 방사선 촬영 소견 상 우하엽폐야에서 경계가 불분명한 종괴의 음영이 관찰되었고(Figure 1A), 흉부 전산화 단층

촬영 상 종괴의 심장막, 우폐동맥의 침범이 의심되었다(Figure 1B).

기관지 내시경 및 조직 병리 소견 : 기관지 내시경 검사 상 우하엽 폐기관지에 종괴 소견 보였다.

조직의 병리 소견은 세포질이 적으며, 핵의 염색질이 진하게 염색되고, 불규칙한 모양의 핵을 갖는 원형의 세포들이 관찰되고, chromogranin, neuron specific enolase에 염색되어 소세포 폐암으로 진단되었다.

안과 소견 : 환자의 망막은 특이 소견이 관찰 되지 않았으나, 주변시야계 검사 상 중심부 시야 결손이 관

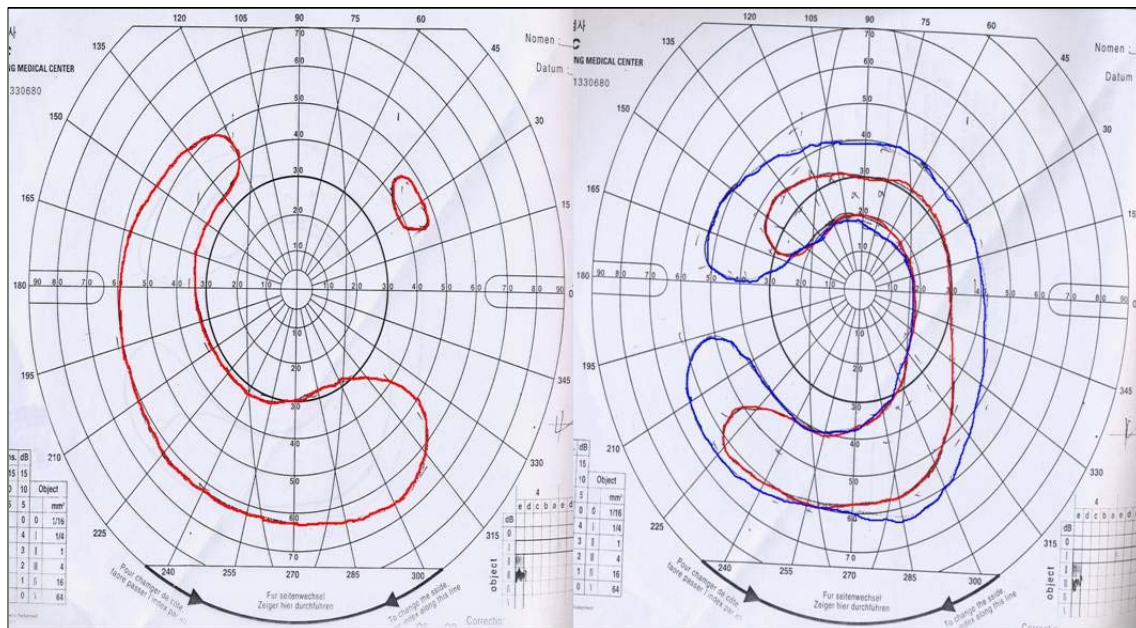


Figure 2. Perimetry finding of the both eyes show scotoma in central area of the visual field.

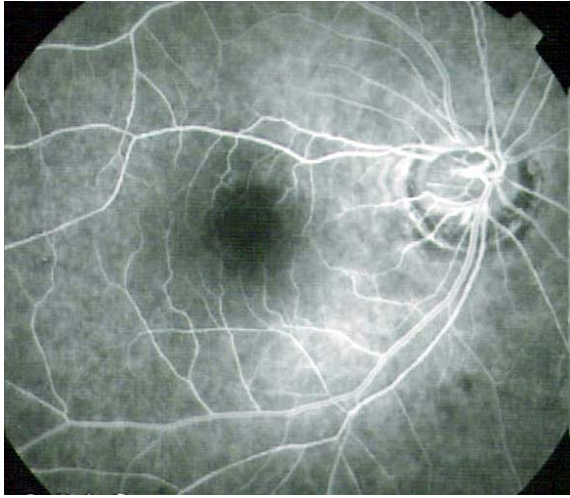


Figure 3. Fluorescent angiography shows the attenuation of retinal artery.

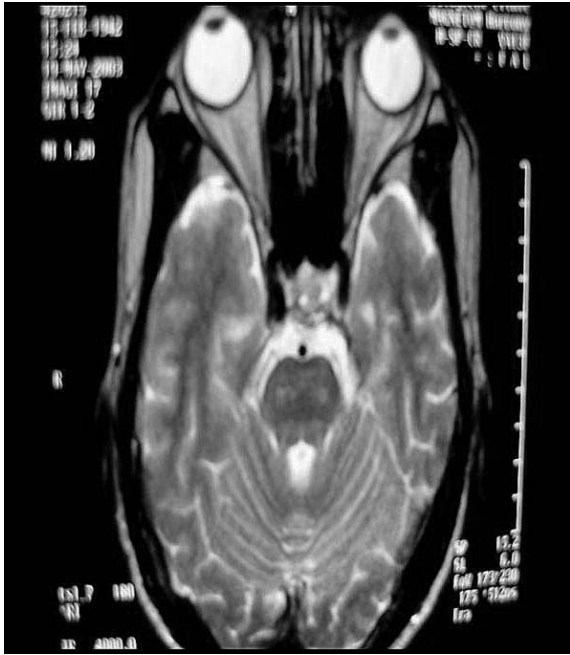


Figure 4. Brain MRI showed no mass and abnormal signal intensity lesion

찰되었고(Figure 2), 형광안저촬영상 망막 동맥의 직경 감소가 관찰되었다(Figure 3). 안와 자기공명영상 검사는 시력 저하를 일으킬만한 병변은 관찰되지 않았다(Figure 4).

암 관련 망막증 자가 항체 검사 : Recombx™ CAR (Anti-Recoverin) Antibody Test (Athena Diagnostics, Inc. 377 plantation street worcester, MA 01605, USA)를 이용하여 검사를 시행 하였고, 양성 결과

를 얻었다.

치료 및 경과 : 환자는 소세포 폐암과 이에 동반된 암 관련 망막증으로 진단되었고, 항암화학요법과 경구 스테로이드 (60 mg/일) 치료를 시행하였다. 항암 화학요법 후 소세포 폐암은 부분관해를 보였으나, 시야 결손은 회복되지 않았다.

고 찰

암 관련 망막증은 매우 드문 부종양 증후군으로, 시력 저하를 나타내는 부종양성 망막질환 중에서는 가장 흔한 것으로 알려져 있다¹. 이는 1976년 Saywer 등에 의해 처음 보고된 질환으로 주로 소세포 폐암과 연관이 되어 나타나며, 그 외에도 자궁내막암, 자궁경부암, 유방암, 난소암, 비소세포폐암, 췌장암, 림프종, 방광암, 대장암, 전립선암, 후두암 등에서도 발견되어 진다¹⁻⁷.

주된 증상은 점차 악화되는 무통성의 시력 상실로, 반수 이상이 원발암 진단 수주에서 수개월 이전에 발생 한다¹⁸. 그 외의 증상으로는 색각이상, 반짝임, 광과민성, 야맹증, 암순응 장애, 주변, 환상 및 중심부 시야 결손 등이 있으며, 이는 원추 세포와 막대 세포의 기능 이상과 연관이 있다^{1,10,11}.

안저 검사는 초기엔 정상 소견을 보일 수 있지만, 병이 경과함에 따라 망막 동맥이 가늘어지고, 망막에 색소 침착이 나타나며, 시각 신경 유두가 창백해지는 변화를 보인다¹².

시력의 변화는 광수용체의 변성으로 나타나는데, 이는 종괴에 대한 숙주의 반응으로 생기는 자가 면역 항체가 망막의 항원과 교차 반응함으로써 야기되는 자가 면역반응에 의한 것으로 생각 된다¹. 1989년 Thirkill은 recoverin으로 밝혀진 광수용체 항원을 발견하였고¹⁰, Keltner는 면역형광염색법을 통해서 암 관련 망막증 환자의 혈청과 정상 망막조직이 반응함을 보고하여⁹, 망막의 파괴가 자가면역 반응에 의함을 시사 하였다. Ohguro는 암 관련 망막증 환자의 혈청과 눈방수에서 항-recoverin 항체를 발견하여 항체가 혈액 안구 장벽을 통과할 수 있음을 보고하였다¹³.

현재 recoverin 외에 46-kDa protein enolase, 45-

kDa, 60-kDa, 65-kDa (heat shock cognate protein 70), Tubby-like protein 1 (TULP-1), photoreceptor cell-specific nuclear receptor gene product (PNR gene product), neurofilaments, retinal ganglion cell, retinal bipolar cells 등의 항원이 보고되었다¹².

암 관련 망막증의 진단에 항-recoverin 항체의 증명 필요하지만¹, 항체가 망막증과 함께 발견 되었지만 암이 발생하지 않은 경우¹⁴와 암과 항체가 있지만 망막증이 발생하지 않는 경우¹⁵도 있어 항체의 존재가 진단에 특이적인 것은 아니다.

현재까지 암 관련 망막증의 치료로 정립된 것은 없으며, 스테로이드, 면역글로불린, 혈장분리반출술 등의 방법이 시도 되었고, 다수의 보고에서 스테로이드 치료 후 시력, 시야결손의 일시적인 호전을 보인다고 보고 하였으나^{2,3,5,7,9-10}, 일부에서는 시력의 호전이 없었다고 보고 하였다^{2,6}. Keltner 등은 항체의 정량을 통해 질환의 활동성과 치료에 대한 반응을 평가 할 수 있다고 하였고⁷, Jacobson 등은 광감각수용체의 파괴가 진행되기 전에 스테로이드를 사용하는 것이 항체의 감소와 시력의 호전 또는 안정화에 기여한다고 하였다⁵. 다른 부종양성 증후군과 달리 원발암에 대한 수술, 항암제, 방사선 등의 치료가 암 관련 망막증의 진행을 막지는 못하였다^{1,9,10}.

본 환자는 암 관련 망막증의 특징 중 망막 동맥의 직경 감소, 중심부 시야 결손 등이 관찰 되었으며, Recombx™ CAR (Anti-Recoverin) Antibody Test를 사용한 western blot analysis를 통해 암 관련 망막증자가 항체의 존재가 증명 되었다. 환자는 소세포 폐암과 이에 동반된 암 관련 망막증으로 진단되었고, 항암 화학요법과 경구 스테로이드(60mg/일)를 시행하였다. 이후 소세포 폐암은 부분관해를 보였으나, 시야 결손의 증상은 호전되지 않았다.

본 환자와 같은 암 관련 망막증 환자는 처음 병원에 내원하는 주소의 약 반 이상이 시력 상실 등의 안과적 문제이기 때문에, 특별한 원인이 발견되지 않는 시력 상실이 있는 경우는 소세포 폐암 등 암에 의한 부종양증후군이 원인이 아닌지 고려해보아야 할 필요가 있겠다.

요 약

저자들은 시야 결손 등의 시력 변화를 주 증상으로 내원한 환자에서 소세포 폐암과 이로 인한 부종양성 증후군으로 동반된 암 관련 망막증을 진단하고 항암 화학요법을 시행하여, 원발 병변의 부분 관해 보였으나, 시야 결손은 회복되지 않았던 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol.* Ophthalmol 2003 Jan-Feb; 48(1):12-38
2. Suzuki T, Obara Obata Y, Sato Y, Saito G, Ichiwata T, Uchiyama T. Cancer-associated retinopathy with presumed vasculitis. *Am AM J Ophthalmology* 1996 Jul;122(1):125-127
3. Ohnishi Y, Ohara S, Sakamoto T, Kohno T, Nakao F. Cancer-associated retinopathy with retinal phlebitis. *Br J of Ophthalmology* 1993 Dec;77(12):795-798
4. Grunwald GB, Klein S R, Simmonds MA, Kornguth SE. Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1985 Mar 23;1(8430):658-61
5. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990 Aug;28(2):162-167
6. Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmology* 1976 May;81(5):606-613
7. Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM. Management management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992 Jan;110(1): 48-53
8. Arnold AC, Lee AG. Systemic disease and neuro-ophthalmology: annual update 2000(part I). *J Neuroophthalmol.* Neuro-ophthalmol 2001 Mar;21(1):46-61
9. Keltner JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol* 1983 Apr;101(4):564-569
10. Thirkill CE, FitzGerald PF, Sergott RC, Roth AM, Tyler NK, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *N Engl Eng J Med* 1989 Dec 7;321(23):1589-94
11. Kornguth SE, Kalinke T, Grunwald GB, Schutta H,

- Dahl D. Anti-neurofilament antibodies in the sera of patients with small cell carcinoma of the lung and with visual paraneoplastic syndrome. *Cancer Research* 1986 May;46(5):2588-95
12. Ling CPW, Pavesio C. Paraneoplastic syndromes associated with visual loss. *Curr Opin Ophthalmol* 2003 Dec;14(6) 12:426-432
 13. Ohguro H, Maruyama I, Nakazawa M, Oohira A. Antirecoverin antibody in the aqueous humor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002 Oct;134(4):605-607
 14. Whitcup SM, Vistica BP, Milam AH, Nussenblatt RB, Gery I. Recoverin-associated retinopathy: a clinically and immunologically distinctive disease. *Am J Ophthalmol* 1998 Aug;126(2):230-237
 15. Savchenko MS, Bazhin AV, Shifrina ON, Demoura SA, Kogan EA, Chuchalin AG, et al. Philippov PP. Antirecoverin autoantibodies in the patient with non-small cell lung cancer but without cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer*. 2003 Sep;41(3):363-7
-