

아밀라제를 생성하는 소세포성 폐암 1예

아주대학교 호흡기내과학교실, 해부병리학교실*

이한민, 송영구, 박태병, 황성철, 이이형, 한명호, 임현이*

= Abstract =

A Case of Amylase Producing Small Cell Lung Cancer

Han Min Lee, M.D., Young Gu Song, M.D., Tae Byung Park, M.D., Sung Chul Hwang, M.D.,
Yi Hyeong Lee, M.D., Myung Ho Hahn, M.D., Hyunee Yim, M.D.*

*Department of Pulmonary and Critical care Medicine and Pathology**

Ajou University school of medicine, Suwon, Korea

The majority of lung cancers associated with hyperamylasemia are adenocarcinomas. Here we report an unusual case of a 54-year-old male patient who complained of dyspnea, anterior chest wall discomfort and facial edema for one month, presenting with a huge mediastinal mass and hyperamylasemia complicated by pericardial effusion. Histological evaluation of mediastinal mass revealed small cell carcinoma and pericardium showed nonspecific inflammation with fibrosis. The serum amylase had an electrophoretic mobility similar to that of salivary gland enzyme. There were no evidence of a salivary or pancreatic causes of hyperamylasemia. After chemotherapy, parenchymal lung lesions improved and hyperamylasemia disappeared. For the mannagement of peracardial effusion, a pericardial window was formed. We concluded that the striking increase in serum amylase was due to the ectopic production of this enzyme by the tumor.

Key words : hyperamylasemia, small cell lung cancer

서 론

1951년 침샘과 췌장에 이상이 없이 아밀라제가 증가했던 폐암이 Weiss에 의해 처음 보고된 이후¹⁾ 현재 까지 hyperamylasemia를 동반한 폐암이 105예 알려져 있으며, 소세포암에서 hyperamylasemia가 동반되었던 경우는 12예로 주로 일본에서 보고되었다²⁾.

폐암에서는 대부분이 타액형의 아밀라제로 주로 선암에서 증가하고, 남성에서 두배정도 다발하고, 아밀라제 상승이 없는 폐암과 비교하여 전이 양상과 자연 경과등에 차이는 없는 것으로 알려져 있다³⁾.

정상적인 혈청 아밀라제는 50%이상이 침샘형이며 태생 2~3개월에 처음 만들어지기 시작하여 생후 1년에 정상 성인의 하한치를 유지하고 주로 췌장과 침

샘에서 발견되거나 근육, 지방조직, 신장, 뇌, 폐, 소장, 비장, 난관등에서도 검출된다⁴⁾.

혈청 아밀라제 농도가 증가하는 원인은 췌장질환, 타액선 질환, 폐렴, 뇌외상, 화상, 외상성 속, 수술 후, 당뇨병 케톤산혈증, 전립선 질환, 임신, 약물, 폐 혹은 난소의 종양, 신부전증, 담도질환, 소화성 궤양의 천공, 장폐색, 자궁외임신 파열, 장간막 경색증, 박리성 대동맥류, 복막염, 급성 충수돌기염등이 알려져 있고, 정상적으로 20~30대의 여성에서 남성보다 높고 노인에서 다른 연령군보다 높다고 알려져 있다⁵⁾.

우리나라에서는 아직까지 증례 보고가 없었으나 본 저자등이 부종양증후군으로 hyperamylasemia와 hyperamylasuria를 동반한 소세포성 폐암 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 이 ○ 춘, 남자, 54세

주소: 호흡곤란

현병력: 환자는 평소 건강하였으나 내원 30일전부터 전신쇠약감과 피로감, 식욕부진의 증상이 있었고 20일전부터는 호흡곤란과 함께 안면부종, 좌측 흉부 통증이 시작되어 10여일전부터 한약을 복용해오다 증상이 서서히 악화되어 내원하였다.

과거력: 5년전에 만성 B형 간염 진단 받았다.

사회력: 코팅작업과 연마제를 생산하는 공장에서 8년간 근무하였으며 흡연은 50갑년, 음주는 20년 동안 1주에 소주 2병 정도였다.

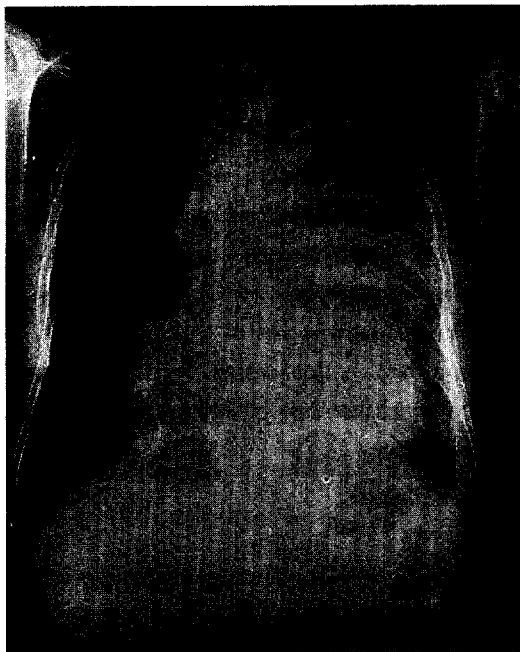


Fig. 1. Chest PA and left lateral view on admission showing markedly enlarged cardiac shadow and left upper lobe obliteration by a huge mediastinal mass

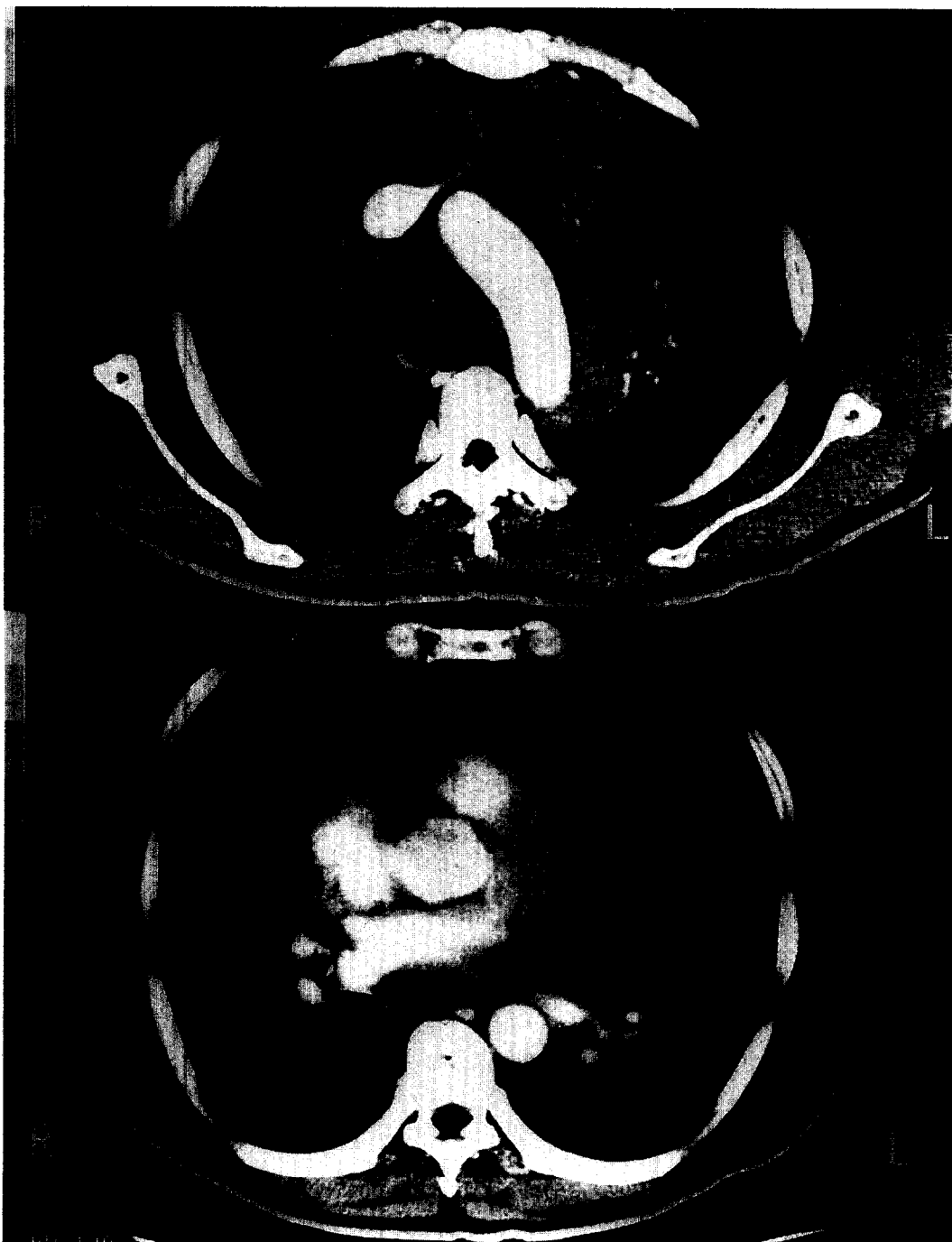


Fig. 2. Chest CT showing a huge left upper lobe mass with mediastinal involvement. Left innominate vein is markedly compressed and large amount of pericardial effusion is observed

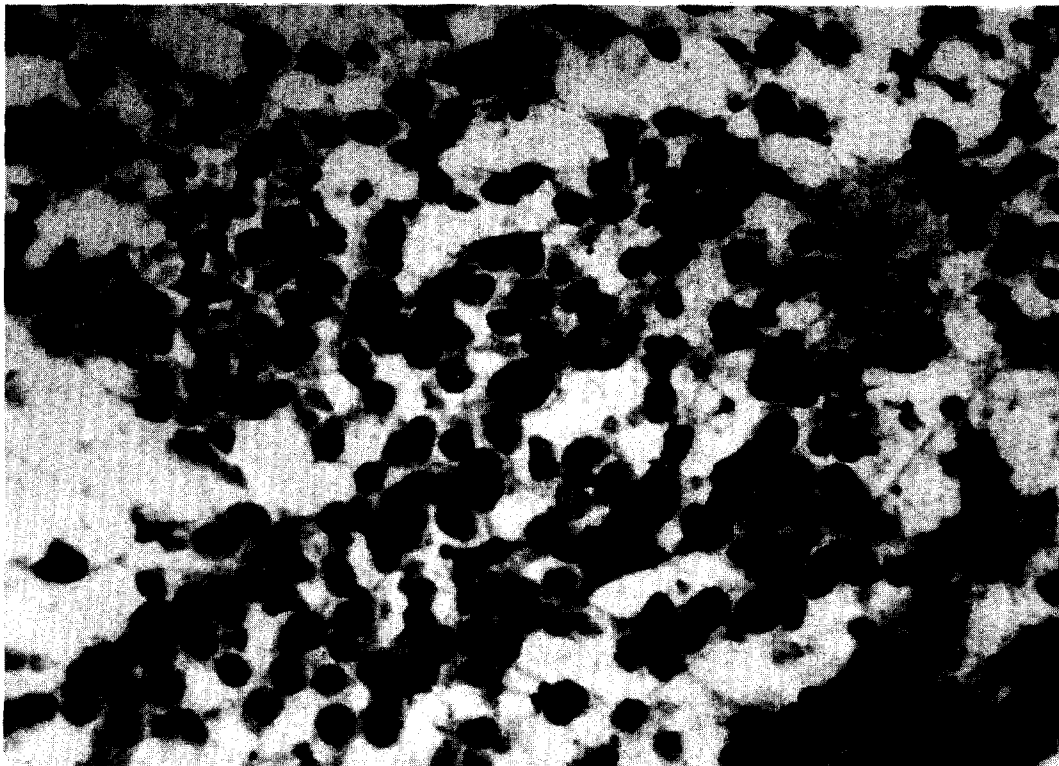


Fig. 3. Cytologic evaluation by hematoxylin and eosin stain revealed small cell carcinoma of intermediate differentiation ($\times 400$)

이학적소견 : 환자는 급성병색을 보였으나 의식상태는 명료했고 혈압은 110/80mmHg, 맥박은 86회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 36.5°C였다. 결막은 창백하지 않았고 공막의 황달은 없었으며 경부에서 임파선은 촉진되지 않았으나 경정맥의 울혈이 있었다. 흉부 청진상 좌측 폐야에서 호흡음은 거의 들리지 않았고 우측 폐야에서 거친 호흡음과 함께 나음이 들렸으며 심음은 아주 미약했다. 복부소견상 우상복부에서 3횡지 정도로 간이 만져졌고 비장 종대는 없었다. 하지의 함요부종은 없었고 신경학적 이상소견도 관찰되지 않았다.

방사선 검사소견 : 흉부 단순 촬영상 기도가 우측으로 치우쳐 있고 좌측 상부 종격동이 넓어져 있었으며 경계가 불명확한 종괴 및 무기폐 소견이 좌측 폐문 주위

로 있었고 심비대가 동반되어 있었다(그림 1). 복부 초음파 소견은 간에 종양은 없었으나 초음파 음영이 증가되고 거친 양상을 보였으며 그외 콩팥, 비장, 췌장, 담낭은 정상소견이었다. 흉부 전산화 단층촬영상 종격동과 좌상엽에 위치한 거대한 종괴가 좌측 폐실질까지 뻗어있고 좌상엽에서 좌측 폐동맥을 둘러싸고 하행 대동맥의 앞쪽을 누르고 있어 종양이 두 혈관을 모두 침범하였을 가능성 있었고, 좌측 주기판지가 종양에 의해 좁아져 있었으며, 그 원위부는 무기폐 소견을 보였다. 심낭벽은 두꺼워져 있고 삼출액이 동반되어 있었으며 횡격막 주위에 임파선의 비대가 관찰되었다(그림 2). 심초음파 소견은 종괴가 좌측 심장에 접해 있었으며 주로 좌측 폐동맥을 침범하여 협착을 일으키고 있었고, 심낭 삼출액이 다량 관찰되었으며, 좌심실

비대 및 이완장애의 소견을 보였고 심박출계수는 64%로 정상이었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사결과 혈색소 13.4g/dl, 헤마토크리트 40.5%, 백혈구 11,200/ul(호중구 83.1%, 임파구 11.8%, 단핵구 4.6%, 호산구 0.2%, 호염구 0.3%), 혈소판 231,000/ul로 정상 소견이었고, 대변 잠혈 검사는 음성이었으며 소변 검사는 정상이었다. 혈청 생화학 검사상 AST 187U/L, ALT 334 U/L, r-GT 990IU/L로 증가되어 있었고 BUN 15.3mg/dl, creatinine 0.9mg/dl, total protein 5.2g/dl, 알부민 2.7g/dl였다. 간염 표지자 검사는 HBsAg 양성, Anti HBs 음성, HBeAg 음성, Anti HBe 양성, Anti HCV 음성이었다. 심낭액 검사 결과 glucose 51g/dl, LDH 1620U/L, 단백질 5.4g/dl, 적혈구 2,130,000/ul, 백혈구 3,400/ul(다형백혈구 21%, 단핵구 79%)였으며 아밀라제는 1,582U/L였다. 심낭액 배양 결과 균은 자라지 않았고 CEA 18.8U/ml, ADA 43.9U/L, α -fetoprotein 1.8ng/ml였으며 세포진 검사결과 악성세포는 보이지 않았다. 혈청 아밀라제는 700U/L로 동위효소 검사 결과 타액형이 90.8%, 췌장형이 9.2%였으며 24시간 소변의 아밀라제는 2,320U/L였고 침샘형이 58.5%, 췌장형이 41.5%였다. 혈액의 종양표지자는 CA-125 78.2U/ml, CA19-9 23.6U/ml, α -fetoprotein 1.8 ng/ml, CEA 18.8U/ml로 CEA가 증가되어 있었다.

세포병리 검사소견 : 종격동 종양의 세침흡입세포검사는 소세포성 폐암의 소견을 보였고(그림 3), 심의막 조직검사 소견은 경미한 만성염증 반응과 섬유화 소견만을 보였다.

임상경과 : 응급실 내원즉시 심낭천자술을 시행하여 하루 150~200cc의 심낭액이 배액되면서 호흡곤란 증세는 호전되었고 일주일 후 종양의 경피적 세침흡입 세포검사를 실시한 결과 소세포암으로 진단되었다. 환자의 혈액 검사 결과 lipase는 정상이었으나 아밀라제가 2320U/L까지 상승하여 복부 초음파 검사를 시행하였으나 정상소견을 보였고 항암제 투여후 증상호전

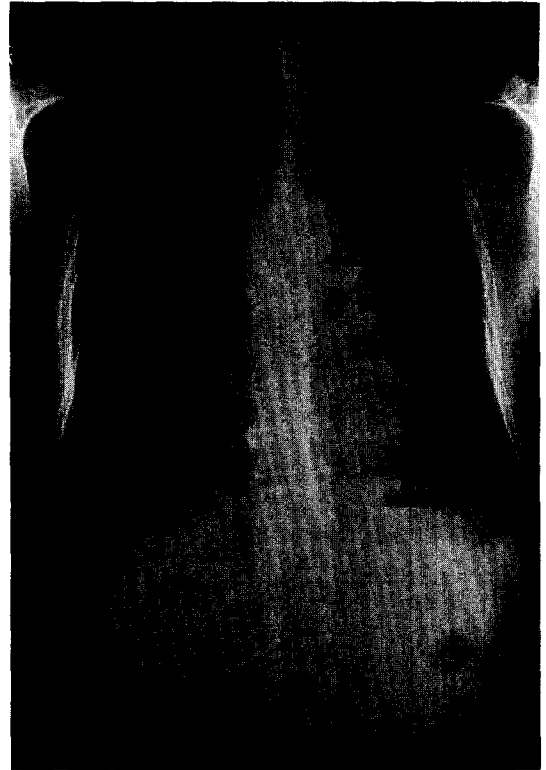


Fig. 4. Chest PA of the same patient 7 days after chemotherapy

및 흉부 방사선 소견의 호전과 함께(그림 4) 혈중 아밀라제 수치도 2320U/L에서 284U/L로 현저히 감소하여(그림 5) 부종양증후군으로 hyperamylasemia가 동반되었음을 알 수 있었다. 현재 환자는 증세 호전후 퇴원하여 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 안

아밀라제는 녹말을 의미하는 그리스어 'amylon'에서 유래되었으며 녹말이나 글루코스의 α -1, 4-glucosidic bonds를 가수분해하는 효소로 1929년에 급성 췌장염에 의한 hyperamylasemia가 보고되었고 1951년에 처음으로 폐암에서도 아밀라제가 상승했던 증례가 보고되었다³⁾. 폐암의 6.5~10%에서 hyperamylasemia가 동반되고 주로 선암에 의하나 난소암,

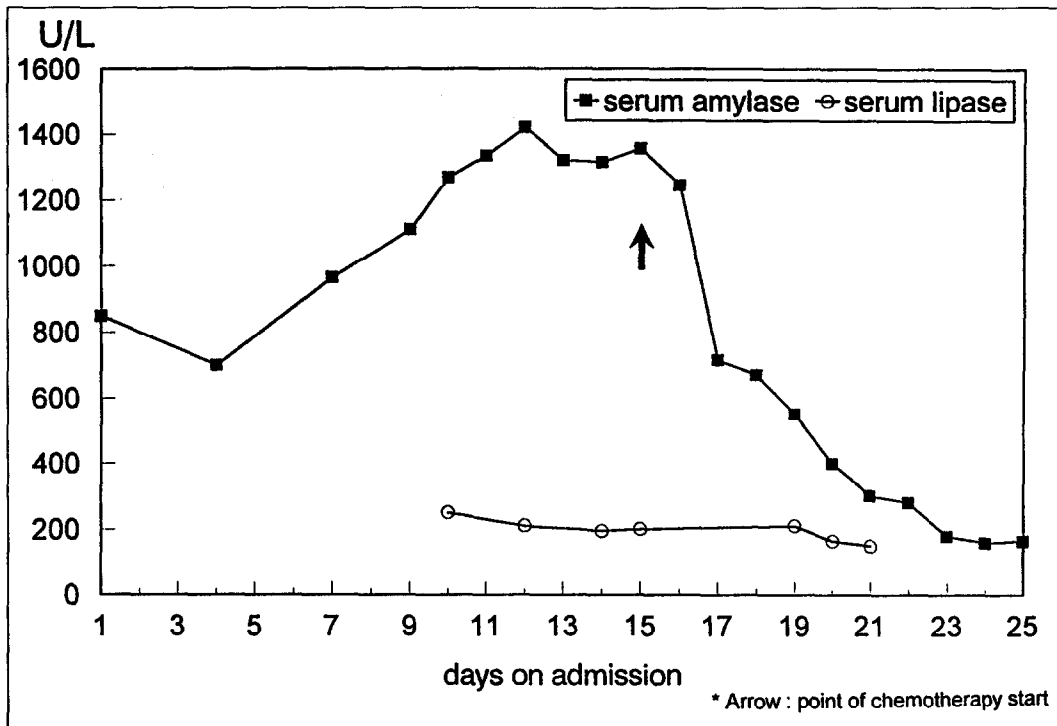


Fig. 5. Serial changes of serum amylase and lipase level during hospital course.

자궁경부암, 유방암, 흉선종등에서도 드물게 아밀라제가 증가하는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 폐의 선암과 드물게 미분화 소세포암에서 아밀라제가 증가하는데 아밀라제를 생성하는 세포나 기전은 정확하게 알려져 있지 않고, 전자현미경하에서 foregut의 상피세포에서 기원할 것이라고 생각되는 선암세포와 Kultchitsky cell에서 기원하는 소세포암의 종양세포에서 분비과립이 관찰되며^{7,9)}, 폐암에서 증가하는 아밀라제는 본 증례에서와 같이 대부분이 타액형이고 소세포 폐암에서 c-myc 혹은 N-myc oncogen의 유전자 증폭이 보고되고 있어 폐암에서의 hyperamylasemia는 종양 발생과 동시에 아밀라제 유전자 활성화를 반영할 가능성이 있다.

폐암의 아밀라제 mRNA는 1.8 kilobase 쌍으로 타액형의 mRNA와 일치하며 아밀라제 mRNA를 나타내는 폐암은 주로 선암이고, 그의 드물게 소세포암,

점막상피암, 유상피종이 있고 편평상피암에서는 아밀라제를 생성할 수 있는 mRNA가 없음을 관찰하여 면역조직학적 기법으로 아밀라제 생성 mRNA를 찾아내어 세포 형태를 구별할 수 있을 것이라고 하였다¹⁰⁾.

아밀라제 유전자는 염색체 1p21에 위치하며 3종류의 타액형 아밀라제, 2종류의 췌장형 아밀라제, 하나의 truncated pseudogene등 6종류의 동종유전자로 이루어진다. hyperamylasemia가 동반된 폐의 선암과 아밀라제 상승이 없는 폐암, 폐암 이외의 종양, 정상 조직 모두에서 아밀라제 mRNA가 발견되는데 AMY1 유전자는 침샘이나 hyperamylasemia가 동반된 폐의 선암에서, AMY1과 AMY2 유전자는 아밀라제 상승이 없는 폐암이나 정상 폐조직에서 동시에 표현되며, 폐암 이외의 종양에서는 AMY2 유전자만이 표현되는 것으로 보아 아밀라제 생성은 AMY1 유전자와 관계있는 것으로 보인다. 타액형은 AMY1,

췌장형은 AMY2로 지정된 유전자에 의해 encode되고 cDNA는 거의 동일한 것으로 알려져 있다. 본래 AMY1 표현 기관인 침샘에서 유래된 아밀라제 생성 종양은 매우 드물고 hyperamylasemia를 동반하지 않는 폐암에서도 다양한 정도의 AMY1 유전자 표현이 확인되는 것으로 보아 정상적인 AMY1 표현 세포에서 유래된 종양은 분화단계에 따라 침샘형 아밀라제를 생성하도록 분화하는 종양과, 악성화되는 과정에서 AMY1 유전자 표현의 상실로 아밀라제를 생성하지 않는 종양으로 변화하는 두 방향으로 나아간다. 일반적으로 폐 혹은 난소와 같이 AMY1 유전자를 표현하는 종양과 달리 AMY2 표현 세포만으로 구성된 조직에서 유래한 종양은 아밀라제를 생성하지 않는 것으로 알려져 있고 예외적으로 위암과 다발성골수종이 보고된 바 있다¹¹⁾.

원발성 폐암과 전이성 폐암에서 혈청 아밀라제 수치를 비교해 본 결과 원발성 폐암 환자의 10%에서 아밀라제 상승이 보이고 전이성 폐암에서는 아밀라제 상승이 한 예도 발견되지 않아 폐의 원발성 선암과 전이성 선암을 감별하는데 유용한 표지자가 될 것이라는 보고가 있으나 난소, 자궁경부, 갑상선, 유방암에서도 hyperamylasemia가 동반될 수 있기 때문에 아밀라제의 상승여부로 전이성 혹은 원발성 폐암을 구별하는 것은 무의미하다고 보는 견해도 있다^{12, 13)}.

복수와 흉수등 체액에 대한 검사 결과 체액의 아밀라제가 상승되어 있는 200명의 환자에서 흉수를 분석해 본 결과 25명에서 아밀라제가 증가되어 있고 타액형의 아밀라제가 증가되어 있을 경우 원발성 폐암을 의심할 수 있으나 선암에서 호발하는 것을 관찰할 수 없었다는 보고와 복수, 흉수, 심낭액의 체액내 아밀라제 활성을 분석한 결과 100명중 26명에서 체액내 아밀라제가 증가한 것을 관찰할 수 있었고 14예는 종양이 원인이었으며 7예가 폐암이었고 대부분이 선암이었다는 보고도 있다¹⁴⁾.

본 증례는 소세포성 폐암으로 진단 받은 환자가 병의 경과중 우연히 hyperamylasemia와 hyperamylasuria가 발생하여 원인 조사 결과 복부 통증등 증상

이 없고 초음파도 정상 소견을 보여 급성 췌장염등의 급성복증을 배제할 수 있었고, 외상이나 수술을 받은 병력도 없으며, 당뇨병이나 약물을 복용한 적도 없고, 신부전증이나 침샘의 질환을 의심할 소견도 보이지 않아 아밀라제의 과잉 생산은 드물게 보이는 소세포성 폐암의 부종양증후군임을 확인할 수 있었다.

요 약

종양세포에 의한 hyperamylasemia는 드물게 보고되고 있으며 주로 폐암에 의하고 조직형은 선암으로 보고되어 있다. 이때 생성되는 아밀라제는 타액형으로 췌장질환에 의한 것과는 구별이 되며 hyperamylasemia에 의한 임상적인 증상은 없다. 저자들은 소세포성 폐암으로 진단받은 54세 남자 환자에서 혈청 아밀라제 농도가 상승되어 있음을 발견하고, 임상경과 및 검사결과 아밀라제를 분비하는 소세포성 폐암으로 진단하고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Weiss MJ, Edmondson HA, Wertman M : Elevated serum amylase associated with bronchogenic carcinoma. *Am J Clin Pathol* 21:1057-1061, 1951
2. Tsukawaki M, Izawa M, Yoshida M, Kawai S : A case of amylase producing lung cancer. *Intern Med* 31:60-3, 1992
3. Martin PC, Sarma DP : Amylase producing lung cancer. *Journal of surgical oncology* 21:30-32, 1982
4. Salt WB, Schenker S : Amylase-Its clinical significance : A review of the literature. *Medicine* 55:269-89, 1976
5. Ueda M, Araki T, Shiota T : Age and sex dependent alteration of serum amylase and isoamylase levels in normal human adults. *J Gastroenterol*

29(2): 189-91, 1994

6. Lenler-Petersen P, Grove A : α -amylase in resectable lung ca. *Eur Respir J* 7: 941-945, 1994
 7. Flood JG, Schuerch C, Bowers GN : Marked hyperamylasemia associated with carcinoma of the lung *Clin Chem* 24: 1207-1212, 1978
 8. Yokoyama M, Natsuizaka T, Ishii Y : Amylase producing lung cancer-Ultrastructural and biochemical studies. *Cancer* 40: 766-772, 1977
 9. Bensch KG, Corrin B, Spencer H : Oat-cell carcinoma of the lung, its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 22: 1163, 1968
 10. Tomita N, Matsuura N, Horri A, Emi M, Nishide T, Ogawa M : Expression of α -amylase in human lung cancer. *Cancer Res* 48: 3292-3296, 1988
 11. Seyama K, Nukiwa T, Takahashi K, Kira S : Amylase mRNA transcripts in normal tissues and neoplasm: the implication of different expressions of amylase isogenes. *Cancer Res Clin Oncol* 120: 213-20, 1994
 12. Ende N : Amylase activity in body fluids. *Cancer* 14: 1109-1114, 1961
 13. Kramer MR, Saldana MJ, Pitchenik AE : High amylase levels in neoplasm related pleural effusion. *Annals of Internal Medicine* 110: 567-9, 1989
 14. Joseph J, Viney S, Sahn SA : A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest* 102: 1455-9, 1992
-