

## 부신생물 증후군으로 인한 성인형 스틸병의 임상상을 보인 기관지폐포암 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과, 병원병리학교실\*

김현진 · 곽승기 · 신정하\* · 조철수

= Abstract =

### A Case of Bronchioloalveolar Carcinoma Presenting Adult-onset Still's Disease-like Manifestations due to Paraneoplastic Syndrome

Hyun-Jin Kim, M.D., Seung-Ki Kwok, M.D., Jung Ha Shin, M.D.\*, Chul-Soo Cho, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Department of Hospital Pathology\*, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea*

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder with the characteristics of high spiking fever, evanescent salmon-colored skin rash, arthralgia or arthritis, lymphadenopathy, hepato-splenomegaly, sore throat, leukocytosis, negative autoantibody and hyperferritinemia. There are reports that rheumatic diseases such as dermatomyositis, polymyositis, hypertrophic osteoarthropathy, and polymyalgia rheumatica are associated with neoplasms. And small cell lung cancer, thymoma, lymphoma, leukemia, and breast cancer are known to be more associated with paraneoplastic syndromes mimicking rheumatic diseases. We experienced a case with bronchioloalveolar carcinoma who developed clinical manifestations of AOSD. Although there are several reports that AOSD is associated with paraneoplastic syndrome, to our knowledge, this is the first case of bronchioloalveolar carcinoma mimicking AOSD reported in the world.

**Key Words:** Adult-onset Still's disease, Bronchioloalveolar carcinoma, Paraneoplastic syndrome

< 접수일 : 2007년 9월 12일, 심사통과일 : 2007년 12월 28일 >

※통신저자 : 조 철 수

서울시 영등포구 여의도동 62번지

가톨릭대학교 성모병원 류마티스내과

Tel : 02) 3779-1134, Fax : 02) 780-3132, E-mail : chocs@catholic.ac.kr

## 서 론

성인형 스틸병(adult-onset Still's disease, AOSD)은 고열, 피부 발진, 관절염, 림프절 종대, 간종대, 비장 종대, 백혈구 증가증 등을 특징으로 하는 전신성 류마티스 질환으로 감염성 질환, 악성종양, 다른 자가면역 질환을 배제한 후에 진단을 내릴 수 있다 (1). 악성 종양과 관련된 부신생물 증후군(paraneoplastic syndrome)의 임상 양상은 다양한 것으로 알려져 있다. 그중에서 성인형 스틸병의 임상 증상을 나타내는 증례는 드물지만 몇몇 보고가 있고, 이와 관련된 악성 종양은 유방암, 림프종이 흔한 것으로 알려져 있다 (2-4). 기관지 폐포암은 폐선암의 6개의 아형중 하나로 무증상인 경우가 58% 정도로 가장 흔

하고 기침, 가래, 호흡곤란, 체중감소, 객혈 등을 동반할 수 있으나 기관지 폐포암에 의한 부신생물 증후군에 대한 보고는 아직 미미하다 (5). 저자들은 부신생물 증후군으로 인해 성인형 스틸병의 임상상을 보인 기관지폐포암 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 37세 남자

주 소: 고열 및 다발성 관절통

현병력: 본 환자는 1개월 전 열감 및 인후통으로 개인의원 내원하여 급성 인후염으로 치료받았다. 15일 전 고열 시 몸통에 반점이 나타났다가 사라지는 현상이 반복되어 개인의원에서 시행한 흉부 엑스선 검

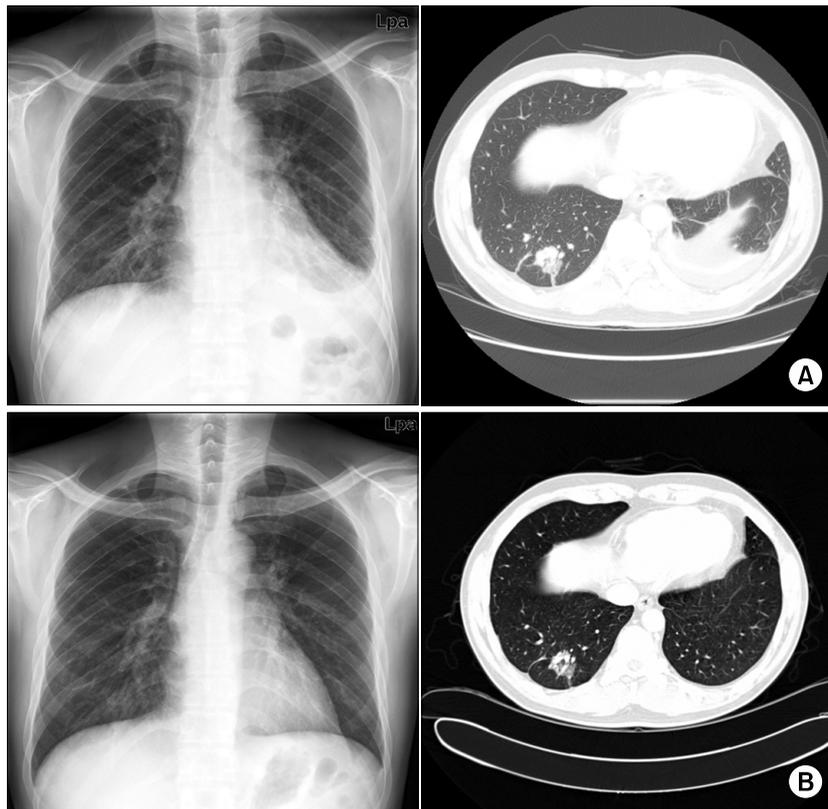


Fig. 1. Chest PA and Chest CT on admission (A) and 2 months later (B) show 2.8 cm sized, spiculated GGO nodule with air-bronchogram in lateral basal segment of RLL. GGO: ground glass opacity, RLL: right lower lobe of lung.

사 상 폐렴 의심 하에 간헐적으로 치료해왔다. 직장 문제로 중국에서 생활하면서 폐렴으로 항생제 치료 해 왔으나 증상이 호전되지 않아 내원하였다.

**과거력:** 특이 소견 없음.

**가족력:** 특이 소견 없음.

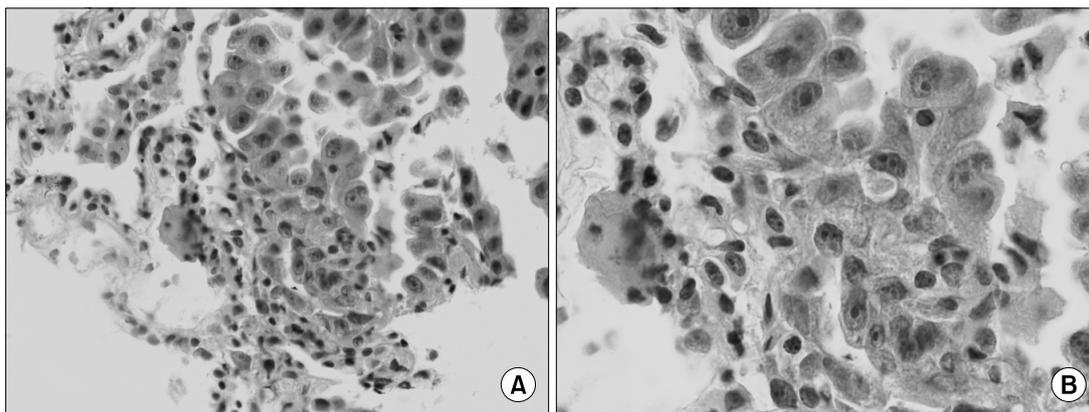
**사회력:** 특이 소견 없음.

**진찰 소견:** 내원 당시 환자는 급성 병색소견을 보였으며 의식은 명료하였다. 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 102회/분, 호흡수 22회/분, 체온 39.2°C 이었다. 결막은 창백하지 않았다. 흉부 청진 상 심음은 규칙적이고 이상 잡음은 들리지 않았으며 호흡음은 오른쪽 아래 폐야에서 거친 호흡음이 청진되었지만 수포음은 들리지 않았다. 복부 촉진 시에 종괴는 만져지지 않았고 압통이나 방사통은 없었으나 비종대가 관찰되었다. 양 하지에 전경골 부종은 없었다. 슬관절 부종과 국소열감이 관찰 되었고 손목관절 국소열감이 관찰되었다.

**검사소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구 23,700/mm<sup>3</sup> (호중구 90.0%, 림프구 5.0%, 호산구 0.3%), 혈색소 10.7 g/dL, 헤마토크리트 31.7 %, 혈소판 272,000/mm<sup>3</sup> 이었다. 혈청생화학 검사에서 공복혈당 87 mg/dL, 혈중요소질소 6.2 mg/dL, 크레아티닌 0.74 mg/dL, 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L, 클로라이드 101 mEq/L, AST 30 IU/L, ALT 44 IU/L, 총단백 6.71 g/dL, 알부민 3.36 g/dL, 칼슘 7.4 mg/dL, 인 2.81 mg/dL, 총콜레스테롤 89 mg/dL, 중성지방 63 mg/dL,

적혈구침강속도 88mm/h (참고치: 0~10 mm/h), C반응성 단백 138.49 mg/L (참고치: 0~3 mg/L), ferritin 6,033 ng/mL이었다. 요검사에서 이상 소견은 없었고, 류마티스 인자, 항핵항체는 음성이었고, 매독 혈청검사(VDRL) 및 ELISA로 시행한 HIV 검사는 음성이었다.

**치료 및 경과:** 내원 후 시행한 흉부 엑스선 검사 상 우측 하엽에 미세한 기관지 주위 침윤 및 좌측 흉막삼출(그림 1A) 소견이 보여 기관지 폐렴, 기관지염 의심 하에 3세대 세팔로스포린 항생제 치료를 시작하였고 흉부 전산화단층촬영 및 가래검사 및 흉수 검사를 시행하였다(그림 1A). 흉부 전산화단층촬영 상 우측 하엽의 기저부에 2.8 cm 크기의 침상의 간유리혼탁 결절과 흉막삼출 및 심낭삼출이 관찰 되었다. 혈액, 소변, 객담, 흉수 배양 검사 상 음성이었고 흉수 검사 상 삼출물 소견이 보였다. 환자는 지속적인 항생제 치료에도 불구하고 고열 및 다발성 관절통의 증상 및 혈액학적 검사에서 호전 없어 류마티스 내과에 협진 의뢰 되었다. 환자의 임상 소견과 혈액학적 검사 소견을 바탕으로 성인형 스틸병 진단 하에 naproxen 500 mg와 prednisolone 10 mg 투약 후 고열과 다발성 관절통이 현격히 감소되었다. 1주일 후 시행한 혈액학적 검사 상 백혈구 12,560/mm<sup>3</sup> (호중구 70.1%, 림프구 18.9%, 호산구 1.9%), ESR 62 mm/h, CRP 47.02 mg/L, ferritin 3,549 ng/mL로 호전되었다. 환자는 더 이상 고열과 관절통이 없어 퇴원 후 외래



**Fig. 2.** Bronchioloalveolar carcinoma characterized by tumor cell growing along preexisting alveolar structure (H&E, A: ×100, B: ×400).

에서 우측 하엽 결절을 추적 관찰하기로 하고 celecoxib 200 mg, prednisolone 10 mg, hydroxychloroquine 400 mg을 투약하며 퇴원하였다. 1달 후 고열 및 관절통은 완전히 소실되었고 백혈구  $7,190/\text{mm}^3$  (호중구 51.5%, 림프구 38.1%, 호산구 3.3%), ESR 2 mm/h, CRP 0.48 mg/L로 회복되었으나 흉부 전산화단층촬영 상(그림 1B) 이전 검사와 차이가 없어 경피적 폐생검을 실시하였고 조직검사 상 기관지폐포암으로 진단되었다(그림 2). 수술 가능성을 알아보기 위해 양자방출단층촬영을 시행하였고 다른 곳에 전이 소견은 보이지 않았다. 폐절제술 후 환자는 특별한 증상없이 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

성인형 스틸병의 진단은 기본적으로 다른 질환의 가능성이 모두 배제된 후 임상 소견과 검사실 소견에 따라 진단을 내리게 된다. 현재까지 성인형 스틸병의 공인된 진단 기준은 없으나, 민감도와 특이도가 비교적 높은 Yamaguchi의 분류 기준이 가장 널리 쓰이고 있다 (6). 일주일 이상 지속되는  $39^{\circ}\text{C}$  이상의 고열, 2주 이상 지속되는 관절통, 전형적인 연어색의 반점구진성 발진, 말초혈액 백혈구  $10,000/\text{mm}^3$  이상 (중성구 80% 이상)의 대항목과 인후통, 림프절병증, 비장비대, 간 기능 이상, 류마티스인자와 항핵항체 음성의 소항목 중에서 대항목 2개 이상을 포함한 5개 이상의 항목을 만족하고 감염, 종양, 또는 다른 류마티스 질환들이 배제된 경우에 성인형 스틸병으로 분류한다. 본 증례는 내원 당시 우측 하엽의 병변을 폐렴으로 생각하고 경험적 항생제를 투여하였으나 별다른 호전이 없었고, 과거 흉부 엑스선 사진이 없어 과거 사진과 비교할 수 없었지만 우측 하엽의 고립폐결절로 생각되었고 진단 당시 혈액, 소변, 객담, 흉수 배양 검사 상 음성이었고 다른 류마티스 질환을 의심할 만한 소견은 보이지 않았다. 환자는 Yamaguchi 분류 기준에서 4가지 대항목과 인후통, 비장비대, 류마티스인자와 항핵항체 음성의 3가지의 소항목을 만족하여 성인형 스틸병으로 진단하였고 저용량 스테로이드 및 DMARD (disease modifying anti-rheumatic drug) 치료로 임상증상 및 혈액학적 소견이 완전히 회복되었다. 그러나 성인형 스틸병으로

진단 할 당시 이미 고립폐결절이 있었고 이것이 추후 조직학적으로 기관지폐포암으로 진단이 되었기 때문에, 이 증례를 성인형 스틸병으로 진단하기에는 무리가 있다. 처음 고립폐결절이 발견되었을 때 조직검사를 시행하지는 않았지만 짧은 기간 내에 고립폐결절이 종양으로 진단되었기 때문에, 부신생물 증후군으로 인해 기관지폐포암의 첫 번째 징후로 성인형 스틸병의 임상 양상을 보인 것으로 생각하는 것이 타당할 것이다.

부신생물 증후군은 양성 혹은 악성 종양에서 동반되는 임상증후군으로 원발성 종양 자체나 전이에 의한 종괴 효과 혹은 침습과는 직접적인 관련성이 없고 종양에 의해서 분비되는 여러 가지 호르몬이나 사이토카인 혹은 면역학적 기전에 의해서 발생한다 (7). 따라서 부신생물 증후군은 원발 종양이 나타나기 전 종양의 첫 번째 징후로 발견될 수 있고, 종양 재발의 첫 번째 지표가 될 수 있다. 모든 종류의 악성 종양에서 부신생물 증후군이 나타날 수 있으나 주로 소세포폐암, 카르시노이드종양, 유방암, 림프종 등에서 흔하다고 알려져 있고, 폐암에서는 약 10% 정도에서 발생한다고 보고되고 있다 (7,8). 악성 종양과 관련된 부신생물 증후군의 임상 양상은 내분비, 혈액, 신장, 피부, 신경학적 양상 등으로 다양하다. 그 중에서 성인형 스틸병의 임상 증상을 나타내는 증례는 드물지만 몇몇 보고가 있고, 이와 관련된 악성 종양은 유방암, 림프종이 흔하다 (2-4). 폐암과 관련된 성인형 스틸병의 보고는 Routier 등이 미분화성 폐암 환자에서 성인형 스틸병의 임상 양상을 보인 증례를 1997년에 보고하였다 (9). 하지만 기관지폐포암에서 발생한 성인형 스틸병의 증례는 현재까지 보고된 바가 없다.

악성 종양이 성인형 스틸병의 임상 증상을 나타내는 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않지만, 종양에서 부신생물 증후군이 발생하는 기전 중 사이토카인의 분비와 종양의 면역학적 기전 등으로 설명되고 있다. 성인형 스틸병의 원인 또한 명확히 확립된 바 없지만 유전적 요소, 바이러스 혹은 미생물 감염으로 인한 반응성 증후군, 사이토카인 생성에서의 변화 등으로 설명되고 있다 (10-13). 특히 사이토카인 생성에서는 Th1 사이토카인과 interleukin (IL)-18이 성인형 스틸병의 병태 생리에 중요한 역할을 한다 (12,13).

종양에서 여러 종류의 사이토카인이 생성되지만 특히 폐암에서는 IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ), VEGF (vascular endothelial growth factor) 등이 생성된다 (14,15). 폐암 중 하나의 아형인 선암에서는 IL-6가 다른 아형에 비해 많이 생성 된다 (14). 기관지폐포암에서의 사이토카인 생성에 관한 연구는 없지만, 기관지폐포암이 선암의 하나의 아형이라는 점에서 기관지폐포암의 IL-6 생성 가능성이 있으며 이로 인한 전신적인 영향으로 성인형 스틸병의 임상 양상을 나타낸다는 가정을 할 수 있다.

본 증례는 두 가지 가능성을 생각할 수 있다. 첫 번째는 기관지폐포암의 첫 번째 징후로 부신생물 증후군이 성인형 스틸병의 임상 양상으로 나타났다는 가능성이고, 두 번째는 환자가 이전 병력 상 명백한 인후염의 증거가 있었다는 점, 이전 몇몇 보고들에서 고용량 스테로이드(>1 mg/kg) 및 수술적 치료로 임상 양상의 호전을 보였으나 본 증례에서는 저용량 스테로이드만으로 성인형 스틸병의 모든 임상 양상이 완전히 회복되었다는 점 (2,3,9), 기관지폐포암에서 부신생물 증후군의 보고가 미미하다는 점에서 볼 때 바이러스 감염에 의한 성인형 스틸병과 별개로 기관지폐포암이 발생하였다는 가능성이 있다. 대부분의 악성 종양이 고령에서 발생 빈도가 높고, 성인형 스틸병과 관련된 악성 종양 또한 대부분이 45세 이상에서 발생 빈도가 높지만 (2), 종양과 관련된 성인형 스틸병은 조기 진단과 치료가 예후에 가장 중요하므로 젊은 환자에서도 이에 대한 평가를 소홀히해서는 안 될 것이다.

## 요 약

악성종양과 관련된 부신생물 증후군의 임상양상으로 나타나는 성인형 스틸병은 드물지만 추후 환자의 치료 방침과 예후에 직접적인 영향을 주기 때문에 조기 진단과 치료가 중요하며, 저자들은 전세계적으로 보고된 바가 없는 부신생물 증후군으로 인해 성인형 스틸병의 임상상을 보인 기관지폐포암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-33.
- 2) Yukiko K, Tetsuo K, Shihoko W, Sae O, Yoshinori N, Hiroyuki H, et al. A case of paraneoplastic syndrome mimicking adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2004;14:410-3.
- 3) Roques AM, Vidal E, Boudinet F, Loustaud V, Arnaud M, Liozon F. Breast cancer with systemic manifestations mimicking Still's disease. *J Rheumatol* 1993;20:1786-7.
- 4) Kawasaki T, Hirohata S, Hashimoto T, Miyashita H, Tanaka F. T cell lymphoma masquerading as adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:410-1.
- 5) David M, Lucian R, Pasi A. Bronchioloalveolar carcinoma: a review of the epidemiology, pathology, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:342-52.
- 6) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
- 7) Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. p. 566, New York, McGraw-Hill, 2005.
- 8) Michael A, Stephen B, Gene L, Robin M. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97-104.
- 9) Routier G, Flamencourt P, Watine O, Dansin E. Pseudo-maladie de Still et neoplasie profonde. *Rev Med Interne* 1997;18:47-9.
- 10) Joung CI, Lee HS, Lee SW, Kim CG, Song YH, Jun JB, et al. Association between HLA-DR B1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:489-92.
- 11) Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 1988;47:764-7.
- 12) Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998;25:396-8.

- 13) Kawauchi Y, Terajima H, Hariqai M, Hara M, Kamatani N. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:1716-7.
- 14) Takashi F, Yoshinobu I, Sousuke Y, Yoshiki S, Tetsuro B, Yoshika N, et al. Cytokine production of lung cancer cell lines: correlation between their production and the inflammatory/immunological responses both in vivo and in vitro. *Cancer Sci* 2007;98: 1048-54.
- 15) Naumnik W, Chyczewska E, Kovalchuk O, Talalai J, Izycki T, Panek B. Serum level of interleukin-18 (IL-18) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in lung cancer. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004;49: 246-51.
-