

## 류마티스관절염 양상으로 발현된 췌장암의 부종양성 증후군 1예

김영일<sup>1</sup> · 최선규<sup>2</sup> · 이호준<sup>1</sup> · 이경은<sup>1</sup> · 이성지<sup>1</sup> · 서성례<sup>1</sup> · 김태종<sup>1</sup> · 박용욱<sup>1</sup> · 이신석<sup>1</sup>

전남대학교 의과대학 류마티스내과학교실<sup>1</sup>, 여수전남병원 내과<sup>2</sup>

### A Case of Paraneoplastic Syndrome Associated with Pancreatic Cancer Presenting as Rheumatoid Arthritis

Young-Il Kim<sup>1</sup>, Seon-Gyu Choi<sup>2</sup>, Ho-Jun Lee<sup>1</sup>, Kyung-Eun Lee<sup>1</sup>, Sung-Ji Lee<sup>1</sup>, Seong-Rye Seo<sup>1</sup>,  
Tae-Jong Kim<sup>1</sup>, Yong-Wook Park<sup>1</sup>, Shin-Seok Lee<sup>1</sup>

Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School, Gwangju<sup>1</sup>,  
Yeosu Chonnam Hospital, Yeosu<sup>2</sup>, Korea

Paraneoplastic cancer polyarthritis is a very rare manifestation of musculoskeletal disorders associated with several solid and hematologic malignancies. We describe a 71-year-old woman who presented initially with an abrupt onset of rheumatoid arthritis-like symmetrical polyarthritis. The patient was diagnosed with pancreatic cancer with multiple hepatic metastases approximately six months later. Her symptoms of polyarthritis improved after the introduction

of medication including non-steroidal anti-inflammatory drugs and disease modifying anti-rheumatic drugs. This case suggests that a hidden malignancy should always be considered in elderly patients, who present with an abrupt onset of symmetric polyarthritis for the first time in their life.

**Key Words:** Paraneoplastic polyarthritis, Rheumatoid arthritis

## 서론

일반적으로 부종양성 증후군은 악성종양에 선행하여 나타나며, 류마티스 질환들을 포함한 근골격계를 침범하는 다양한 부종양성 증후군이 악성종양과 연관될 수 있다 (1). 그 중에서도 암성 다발성 관절염 (CPA, cancer polyarthritis)는 다양한 고형암 및 혈액암에서 발생하는 것으로 보고되어 왔다 (2). CPA의 특징으로는 고령에서 발생, 비대칭성 관절염, 빠른 진행, 손과 팔목의 작은 관절 보다는 하지 관절에 호발, 류마티스 인자 및 류마티스 결절을 보이지 않은 점, 류마티스 질환의 가족력을 보이지 않는다는 점, 일반적인 관절염 치료에 반응을 보이지 않는 점 등이 있다 (2,3). 하지만 이런 특징들에도 불구하고, 드물지만 어떤 환

자들에서는 류마티스관절염 양상의 부종양성 양측성 CPA (PSCPA, paraneoplastic symmetric CPA)가 나타날 수도 있다 (4-7). 국내의 경우 CPA에 대한 증례 보고는 아주 드문 실정으로 문헌검색에서 다발성으로 전이된 선암에 동반된 PSCPA에 대한 1예 (8) 이외에는 추가적인 연구 또는 증례 보고는 없는 실정이다. 이에 저자들은 71세 여자 췌장암 환자에서 류마티스관절염 양상으로 발병한 PSCPA를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

## 증례

**환자:** 71세 여자

**주소:** 양측 손가락, 손목, 그리고 어깨 관절 통증 및 종창

**과거력, 가족력 및 사회력:** 환자는 이전까지 류마티스 질환의 과거력이 없었고, 고혈압, 당뇨, 결핵 및 외상의 병력도 없었다. 환자의 가족 중에 류마티스 질환의 병력을 가진 자는 없었고, 환자는 비흡연가이었다.

**현병력:** 내원 5주 전 발열, 오한 및 양측 무릎 통증으로

<접수일 : 2010년 8월 23일, 수정일 : 2010년 9월 20일, 심사통과일 : 2010년 10월 7일>

통신저자 : 이 신 석

광주시 동구 학동 5번지

전남대학교 의과대학 류마티스내과학교실

E-mail : shinseok@chonnam.ac.kr

인근병원 정형외과에 방문하였고 화농성 관절염이 의심되어 관절경 검사를 받았으나 특이 소견은 관찰되지 않았다. 검사 1주일 후 갑자기 양측 손가락, 손목, 그리고 어깨 관절에 통증과 종창이 발생하였고, 진통제 투약 및 물리치료 등의 보존적 치료를 시행하였으나 호전이 없고 점차 심해지는 소견을 보여 내원하였다.

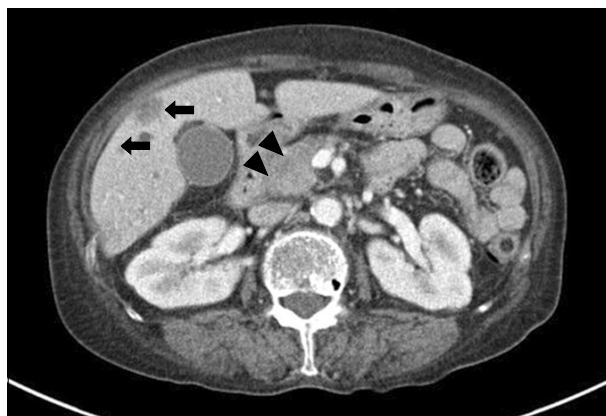
**진찰 소견:** 내원 당시 혈압은 120/75 mmHg, 체온 36.9°C, 맥박수 68회/분, 그리고 호흡수 18회/분이었고, 흉부 및 복부 진찰에서 특이소견은 없었다. 상·하지 근골격계 진찰에서 우측 2번째부터 5번째 중수지절 관절, 우측 3번째와 4번째 수지의 근위지절 관절 및 좌측 2번째와 3번째 중수지절 관절, 양측 손목 관절과 우측 무릎 관절의 압통 및 종창, 그리고 양측 어깨 관절의 운동제한 및 압통이 관찰되었다.

**검사실 소견:** 말초 혈액검사에서 백혈구  $6,200/\text{mm}^3$ , 혈색소 10.2 g/dL, 혈소판  $494,000/\text{mm}^3$ 로 경한 빈혈 소견이 관찰되었고, 적혈구침강속도와 C-반응성 단백은 각각 120 mm/hr, 9.7 mg/dL으로 상승되었다. 생화학 검사에서 혈청 당수치가 357 mg/dL, 당화 혈색소가 8.4%로 증가되어 당뇨병이 처음 진단되었다. 그 외에 신장 기능, 전해질 수치, 간기능 수치 등은 모두 정상이었다. 또한, 류마티스 인자, 항 CCP (cyclic citrullinated peptide) 항체, 항핵항체, 그리고 ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 검사는 모두 음성이었다.

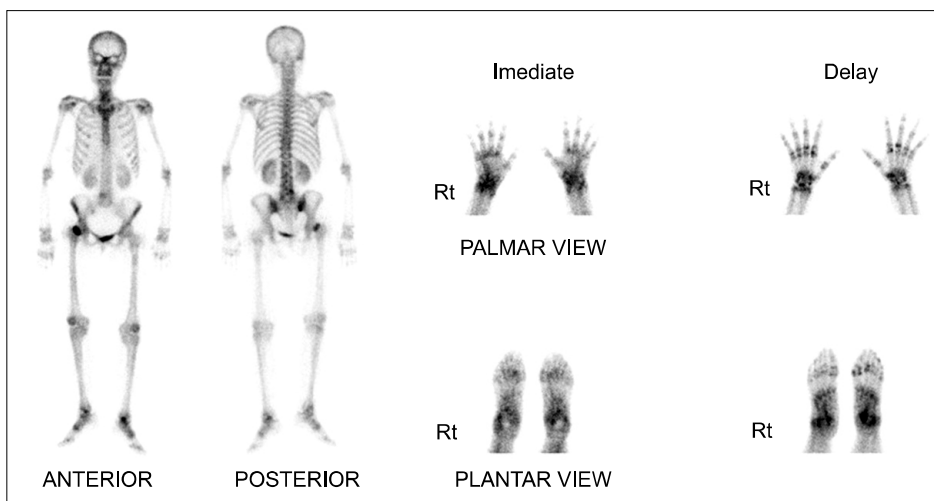
**방사선 소견:** 수부 방사선 촬영에서 골감소 소견이 관찰되었으나 골미란은 관찰되지 않았다. 관절 초음파에서 양측 어깨 관절강내에 체액저류 소견과 함께 좌측 상완골 두부의 골미란 소견이 관찰되었고, 양측 손목 관절의 활막비후 소견과 우측 3 및 4 수지의 근위지절 관절의 활막비후 소견이 관찰되었다. Tc-99m HDP를 이용한 골스캔 검사에

서 양측 손목 관절, 우측 2번째부터 5번째 중수지절 관절, 좌측 2번째 및 3번째 중수지절 관절, 우측 1번째 중수지절 관절, 좌측 1번째부터 3번째 중수지절 관절, 우측 천장 관절, 우측 대퇴골 경부, 우측 어깨 관절의 음영 증가가 관찰되어, 이는 우측 대퇴골 경부 골절 및 류마티스 관절염에 합당한 소견이었다(그림 1).

**치료 및 경과:** 환자는 혈청 음성 류마티스관절염으로 의심되어 celecoxib 400 mg/day, methotrexate 10 mg/week, hydroxychloroquine 400 mg/day, sulfasalazine 1 g/day으로 치료를 시작하였다. 이후 환자의 관절 증상은 빠르게 호전되어 외래에서 경과 관찰을 하였다. 6개월 간 특별한 증상 악화 없이 경과 관찰 하던 중, 환자는 전신 피부의 가려움증을 호소하였고, 신체 검사에서 전신 황달이 관찰되었다. 환자의 체중은 6개월 간 10 kg의 감소를 보였고, 혈액 검사에서 AST 130 U/L, ALT 23 U/L, ALP 922 U/L,  $\gamma$ -GTP 1,190



**Figure 2.** Contrast-enhanced abdominal computed tomography showing multiple liver metastases (arrows) by the pancreatic head malignancy (arrowheads) invading the adjacent gastric wall, distal common bile duct and vessels.



**Figure 1.** Tc-99m HDP scan showing increased uptake in multiple joints including both wrists, right 2<sup>nd</sup> to 5<sup>th</sup> metacarpophalangeal joints, right 3<sup>rd</sup> to 4<sup>th</sup> proximal interphalangeal joints, left 2<sup>nd</sup> to 3<sup>rd</sup> metacarpophalangeal joints, right shoulder, and left 1<sup>st</sup> to 3<sup>rd</sup> metatarsophalangeal joints. The scan also showed a fracture in the right femoral neck.

U/L, 총 빌리루빈 17.28 mg/dL, amylase 17 U/L, lipase 1 U/L, 혈청 당 197 mg/dL, CRP 2.9 mg/dL, ESR 120 mm/hr으로 담즙 울체성 간기능 이상 소견이 관찰되었다. 또한 종양 표지자 검사에서 CEA는 6.47 ng/mL (정상치: 4.7 이하)로 상승되어 있었다. 간기능 이상의 원인을 찾기 위해 복부 초음파 검사를 시행하였고, 양측 간내담도의 확장 및 간의 다발성 종양 소견과 함께 췌장 두부의 3.5 cm의 종양이 관찰되었다. 이에 추가로 복부 전산화단층촬영을 시행한 결과, 위벽, 총수담관의 말단부, 십이지장 및 고유 간동맥을 침범하는 췌장 두부의 4.4 cm 크기의 췌장암과 함께 간의 다발성 전이 소견이 관찰되었다(그림 2). 환자는 폐쇄성 황달에 대해서 경피경간 담도배액술을 시행하였고, 이후 황달의 호전 소견 보여 췌장암에 대해 7차례의 항암치료를 시행하였다. 항암 치료 이후 관절염 치료로 사용하였던 celecoxib, methotrexate, hydroxychloroquine 및 sulfasalazine은 모두 중단하였으며, 환자는 관절 증상은 재발하지 않고 잘 조절 되고 있는 상태로 8개월째 외래에서 추적관찰 중이다.

## 고 찰

부종양성 증후군은 다음과 같은 기준으로 정의할 수 있는데 증상이나 징후가 이미 진단된 악성 종양의 경과 도중에 나타나거나 또는 악성 종양에 선행하고 증상이나 징후가 악성 종양의 직접적인 침범이나 압박에 의하지 않으며 악성 종양의 치료에 따라 증상이나 징후가 호전되는 경우이다 (9). 본 증례는 71세 고령의 여자 환자에서 췌장암에 동반된 부종양성 증후군으로 PSCPA가 발생한 경우로 환자는 고령이고, 증상이 갑자기 발생하여 악화 된 점, 류마티스 인자 및 류마티스 결절 음성, 류마티스 질환의 가족력이 없었다는 점이 일반적인 CPA의 특징에 부합한다. 하지만, 양측성으로 손목 관절과 손가락 관절과 같은 상지의 작은 관절들을 침범한 점과 일반적인 류마티스관절염 치료에 증상의 호전을 보인 점은 일반적인 CPA의 특징과 차이를 보이며, 이것은 부종양성 CPA의 비특이적인 임상 양상으로 생각된다. 이런 비특이적인 임상양상, 즉, PSCPA에 대한 연구는 아주 드물어, 일부 제한적인 연구 (2,7)와 증례보고들 (4-6,10)만이 발표되어 있다.

PSCPA의 발병 기전은 명확하지 않지만, 종양에서 분비되는 호르몬, 면역글로불린, 그리고 다른 체액성의 매개체들과 연관이 있을 것으로 생각된다 (1). PSCPA가 동반되어 나타날 수 있는 고형암으로는 폐암, 두경부암, 대장암, 위암, 신장암, 그리고 유방암 등이 있으며, 가장 흔한 것으로는 폐암이고 조직학적 유형으로는 선암(adenocarcinoma)이 가장 많다 (5-7). 췌장암에서도 PSCPA가 동반될 수 있

으나, 이는 아주 드문 경우로 문헌 검색에서 현재까지 2개의 증례 보고가 있었으며 (11,12), 두 증례 모두 조직학적 유형은 선방세포암(pancreatic acinar cell carcinoma)이었다. 국내에서 보고된 증례의 경우 (8), CPA가 전이성 선암에 동반되어 양측성으로 발생한 점과 발생한 CPA가 관절염 치료에 잘 반응하였다는 점이 이번 증례와 유사하나 검사 소견에서 다발성 골전이가 같이 동반되어 있어 관절 증상의 발생이 전이된 종양의 직접적인 침범에 의한 것인지 아니면 부종양 증후군으로 발생한 것인지 확실치 않다. 이번 증례는 71세 고령의 여자 환자에서 췌장암에 동반되어 PSCPA가 발생한 것으로, 췌장암 진단 6개월 이전에 증상이 갑자기 발생하였고, 골스캔 등의 검사에서 종양의 골전이에 의한 증상이 아닌 것을 확인하여 부종양 증후군으로 생각하였다. 두 증례 모두 일반적인 NSAID 및 항류마티스 약제로 관절 증상이 호전된 점은 일반적인 CPA의 특징에 부합하지 않으나, 일부 비슷한 증례들 (4,5,10)과 연구 (7)에서 NSAID 및 항류마티스 약제에 반응을 보이는 경우가 있어 본 증례에서 관찰하였던 치료에 대한 반응은 PSCPA의 특징으로 생각할 수 있었다. 본 증례의 경우, PSCPA가 아직 관해가 이루어지지 않은 상태로 향후 췌장암의 치료 후 관해 여부를 확인할 필요가 있겠으나 췌장암이 다발성으로 전이되었기 때문에 완치 가능성이 높지 않아 PSCPA의 관해 여부는 확인하기 어려울 것으로 생각된다.

류마티스관절염은 질병경과 도중에 악성 종양의 발생이 증가하고 대부분 면역억제 치료와 관련이 있으며 악성 종양의 발생까지는 수 년이 걸리는 것으로 알려져 있다 (13,14). 반면, 부종양 증후군은 악성 종양의 진단에 2년까지 선행하고 (15) 특히, CPA는 악성 종양의 진단에 평균 4.4개월(범위: 0~21.2개월) 정도 선행한다 (7). 본 증례의 경우, 췌장암의 진단 6개월 전부터 관절증상이 발생하였기 때문에 류마티스관절염에 동반된 악성 종양이라기보다는 부종양 증후군의 증상으로 관절염이 발생한 것으로 보는 것이 합리적이다.

악성 종양과 연관된 급성 다발성 관절염 및 감별 질환으로는 재발성 류마티스관절염, 결정성 관절병증, 반응성 관절염, 전신홍반루푸스, 류마티스 열, 감염성 다발성 관절염, 그리고 류마티스성 다발성 근육통 등의 다양한 질환이 있다. RS3PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) 증후군도 악성 종양과 동반되어 나타날 수 있는 질환으로 류마티스관절염과 혼동될 수 있다. 류마티스 관절염과의 감별점으로 류마티스관절염에서는 관절 침범이 추가적인 형태(additive pattern)이고, 관절 파괴를 보이며, 함요부종이 드물다는 점이다. 이번 증례의 환자의 경우에는 양측성 다발성 관절염이 처음으로 나타난 환자

로 RS3PE 증후군의 특징인 함요부종 소견을 보이지 않았고, 관절염의 경과가 관해 양상(remitting pattern) 보다는 항암치료 이후 호전되는 양상으로 RS3PE와 감별할 수 있었다.

결론적으로 본 증례에서처럼 특별한 과거력이 없는 고령의 환자에서 류마티스관절염을 의심하게 하는 양측성 다발성 관절염이 갑자기 발생하는 경우 악성 종양의 동반 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

부종양성 다발성 관절염은 악성 종양과 연관되어 나타나는 증상으로 고령 환자에서 갑자기 다발성 관절염이 발생하는 경우에는 항상 숨겨진 악성 종양의 가능성을 염두에 두고 검사를 시행할 필요가 있다. 저자들은 양측 손가락, 손목, 그리고 어깨 관절의 통증과 종창을 주소로 내원한 71세 여자 환자에서 류마티스관절염으로 약물 치료를 하던 중 췌장암이 발견되어 이전에 발생하였던 관절 증상을 부종양성 다발성 관절염으로 진단하였던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Naschitz JE. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:62-6.
- Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986;70:385-417.
- Pfitzenmeyer P, Bielefeld P, Tavernier C, Besancenot JF, Gaudet M. Current aspects of paraneoplastic acute polyarthritis. *Rev Med Interne* 1992;13:195-9.
- Bahat G, Kamali S, Saka B, Erten N, Karan MA, Tascioglu C. Paraneoplastic arthritis may mimic rheumatoid arthritis with symmetrical and upper extremity predilecting presentation. *J Clin Rheumatol* 2009;15:319-20.
- Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2001;30:40-4.
- Mok CC, Kwan YK. Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:353-4.
- Morel J, Deschamps V, Toussierot E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:244-7.
- Lee SI, Kim WK, Jun JS, Baik KR, Yang SH, Bang YJ, et al. A case of carcinomatous polyarthritis. *J Korean Cancer Assoc* 1993;25:307-14.
- Zupancic M, Annamalai A, Brenneman J, Ranatunga S. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Intern Med* 2008;23:2136-9.
- Ardalan MR, Shoja MM. Multiple myeloma presented as acute interstitial nephritis and rheumatoid arthritis-like polyarthritis. *Am J Hematol* 2007;82:309-13.
- Hegler C, Wohlwill F. Fettgewebnekrosen in subcutis und knochenmark durch metastasen eines carcinoms des pankreasschwanzes. *Virchows Arch Pathol Anat* 1930;274:784-802.
- Virshup AM, Sliwinski AJ. Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum* 1973;16:388-92.
- András C, Csiki Z, Ponyi A, Illés A, Dankó K. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 2006;26:376-82.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:129-34.
- Butler RC, Thompson JM, Keat AC. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J R Soc Med* 1987;80:168-72.