

□ 증 례 □

편평상피세포 폐암과 동반된 막성사구체신염 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 해부병리학교실*

조유리, 서영진, 김무곤, 이준엽, 정승혜, 류현모, 윤현대
이인희, 안기성, 신태림, 현대성, 이상채, 조창호*

= Abstract =

A Case of the Membranous Glomerulonephritis Associated with Squamous Cell Lung Cancer

You Lee Cho, M.D., Young Jin Seo, M.D., Moo Gon Kim, M.D.,
Jhun Yeob Lee, M.D., Seung Hie Jung, M.D., Hun Mo Ryoo, M.D.,
Hyen Dae Yeun, M.D., In Hee Lee, M.D., Ki Sung Ahn, M.D.,
Tae Lim Sin, M.D., Dae Sung Hyun, M.D., Sang Chae Lee, M.D.,
Chang Ho Cho, M.D.*

*Department of Internal Medicine, Anatomical Pathology**
Daegu Catholic University, College of Medicine, Daegu, Korea

The nephrotic syndrome that occurs in the absence of renal vein thrombosis, amyloidosis, neoplastic infiltration of the kidneys is an unusual but a well recognized paraneoplastic syndrome. The most frequently reported neoplasms associated with nephrotic syndrome are Hodgkin's disease and various carcinomas. The most common renal lesions are membranous glomerulonephritis(MGN) associated with carcinomas and minimal change lesions associated with Hodgkin's disease. Approximately 40% to 45% of patients clinically manifest the MGN symptoms prior to the diagnosis of the tumor, 40% simultaneously with the tumor and the remaining 15% to 20% following the tumor. Therefore, evaluating the underlying malignancy in patients with MGN is important. Here we report a patient with squamous cell lung cancer, which was detected 12 months after a MGN had been diagnosed, with a review of the relevant literature. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2001, 51 : 178-183)

Key words : Squamous cell lung cancer, Nephrotic syndrome, Membranous glomerulonephritis(MGN).

Address for correspondence :

Hun Mo Ryoo, M.D.

Department of internal medicine, Daegu catholic university hospital

3056-6 Daemyung-4 Dong, Nam-Gu, Daegu 705-304

Phone : 053-650-4034, 650-4048 Fax : 053-622-6062 E-mail : rhmrhm@cuth.cataegu.ac.kr

서 론

악성종양에 동반되는 신증후군은 비교적 드문 부신생물증후군(paraneoplastic syndrom)이다. 신증후군과 악성종양의 관련성은 1922년 Galloway¹에 의해 처음 기술되었으며 이후 신증후군과 호즈킨병, 백혈병 및 다양한 고형종양과의 관련성에 대한 증례들이 보고되었다. 현재까지의 보고에 의하면 신증후군을 가장 흔히 동반하는 악성종양은 호즈킨병과 고형종양이며 고형종양 중에서는 폐암, 특히 소세포 폐암이 가장 흔하다²⁻⁵. 신장의 조직병리 소견은 호즈킨병에서는 미세변화 병변이, 고형종양에서는 악성사구체신염이 가장 흔하다^{2,3}. 악성종양과 동반된 악성사구체신염 환자의 경우 40-45%에서 신증후군이 악성종양보다 선행하여 발현하고 40%에서 악성종양과 동시에 발현하며 나머지 15-20% 정도에서 악성종양 진단 후 신증후군이 발현되므로 악성사구체신염 환자에서 악성종양을 찾는 검사를 시행하는 것이 매우 중요하다⁶. 악성종양과 동반된 악성사구체신염은 외국에서는 간혹 보고된 바 있지만 국내에서는 이에 대한 보고가 드물고, 폐암과 관련된 경우는 3예뿐이다. 또한, 3예 모두 소세포 폐암과 동반된 악성사구체신염이며 비소세포성 폐암과 동반된 악성사구체신염은 아직 보고된 바가 없다⁷⁻⁹. 이에 저자들은 악성사구체신염으로 진단받고 스테로이드 치료 중인 59세 남자환자에서 악성사구체신염 진단 12개월 후 편평상피세포 폐암이 발현한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 남자 59세

주 소: 내원 3일전부터 시작된 기침과 호흡곤란

현병력: 환자는 내원 12개월 전 본원에서 악성사구체신염으로 진단받고 스테로이드 치료하면서 추적 관찰 중 내원 3일전부터 기침과 호흡곤란이 발생하여 본원에 입원하였다.

과거력: 21년전 동상으로 양하지 절단하였고, 17년

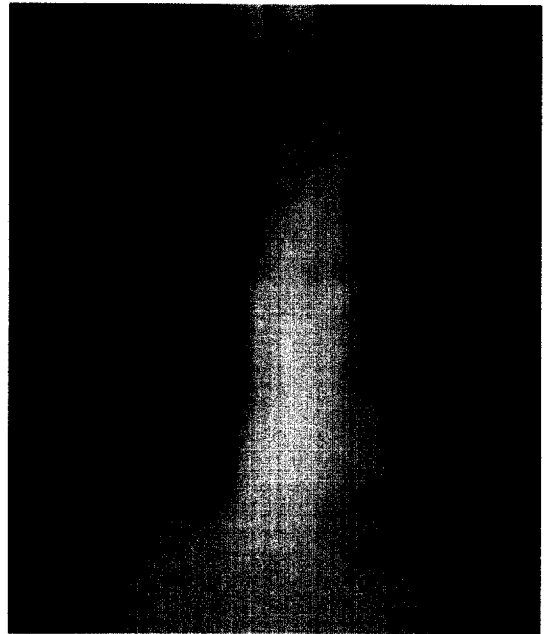


Fig. 1. Chest PA at the diagnosis of membranous glomerulonephritis shows irregular linear densities in both upper lobes.

전 폐결핵으로 2년간 항결핵제 복용 후 완치 판정 받았으며, 2년전 당뇨병 진단받고 경구 혈당강하제 복용중이다. 내원 12개월 전 악성사구체신염으로 진단받고 스테로이드 치료중이다.

가족력: 특이사항 없었다.

이학적 소견: 내원당시 혈압 130/90mmHg, 맥박 88회/min, 호흡수 25회/min, 체온 36.4℃였다. 두부 및 경부에는 특이 소견 없었고 임파절 종대도 없었다. 흉부 청진상 심음은 규칙적이었으며 잡음은 청진되지 않았고 호흡음은 거칠었으며 수포음이나 천명음은 들리지 않았다. 복부검사상 장기종대나 압통은 없었다. 양하지는 절단된 상태였다.

검사실 소견: 말초혈액검사상 백혈구 7,800/mm³, 혈색소 10.1g/dL, 혈소판 283,000/mm³이었다. 생화학검사상 BUN 9.0mg/dL, creatinine 0.7mg/dL, 총단백 5.2g/dL, 알부민 2.4g/dL, 총콜레스테롤 147mg/dL였으며 간기능검사는 정상이었다. 소변검

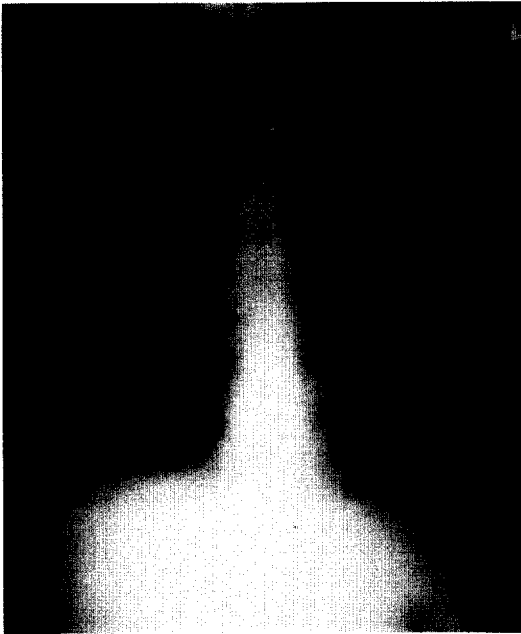
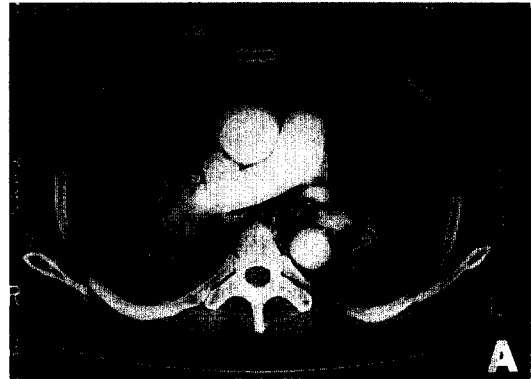


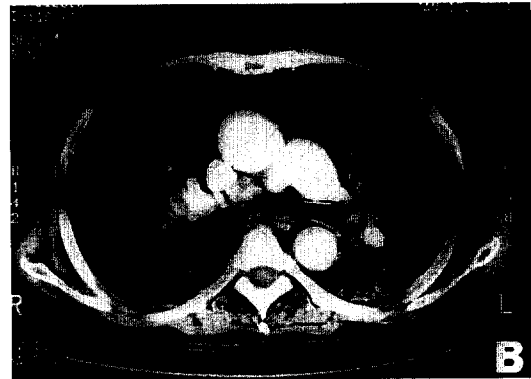
Fig. 2. Chest PA 12 month later shows a consolidation in right lower lobe and a right hilar enlargement.

사상 알부민이 2+였고 고배율시아상 다수의 적혈구가 관찰되었다. 24시간 요검사상 3.99gm의 요단백이 측정되었다. 혈청학적 검사상 HBs Ag, HBs Ab, VDRL, FANA, RA factor, cryoglobulin은 모두 음성이었고 C3 75.4mg/dL, C4 34.4mg/dL, CH50 42.0u/ml였다.

방사선 소견 : 막성사구체신염으로 진단받을 당시 흉부 X-선상에서 양측 폐첨부에 선상의 불규칙한 반흔이 관찰되었으나 종괴는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 12개월 후 3일간의 기침과 호흡곤란으로 본원 재입원 시 흉부 X-선상 우측 폐문부 확대 및 우측 하엽의 경화성 병변이 관찰되었으며(Fig. 2), 흉부 전산화단층촬영상 우측 폐문부에 위치한 4cm 크기의 종괴)와 기관-기관지림파절(tracheobronchial lymph node) 종대 및 우측 하엽의 경화성 병변이 관찰되었다(Fig. 3-A, 3-B). 골스캔 및 간비장스캔상 특이소견은 없었다.



A



B

Fig. 3. Chest CT scan

A. a 4cm sized right hilar mass

B. Tracheobronchial lymph node enlargement.

병리조직 소견 : 객담 세포학적 검사상 Class V의 편평상피세포암이 관찰되었다(Fig. 4). 내원 12개월전 시행한 신생검상 광학현미경 소견으로 사구체 모세혈관 기저막의 균일한 비후 및 silver methenamine 염색상 기저막의 spike 형성이 관찰되었고(Fig. 5), 전자현미경 소견으로 사구체 모세혈관 기저막 상피하의 전자 치밀성 면역복합체 침착이 관찰되어 막성사구체신염 제3기(Stage III)로 진단되었다.

치료 및 경과 : 편평상피세포 폐암(Stage IIIA)으로 진단되어 방사선 치료 시작하였으나 오심, 구토 등의 부작용이 심하여 중단하였고 taxol과 carboplatin으

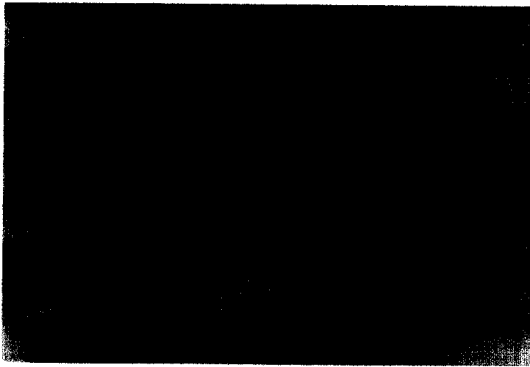


Fig. 4. The sputum cytology shows many ana-plastic and dyskeratotic squamoid tumor cells with keratinization (Papanicolaou, $\times 200$).



Fig. 5. Glomerulus shows diffuse thickening of the capillary wall with patent lumina and numerous spike like projections (silver-methenamin, $\times 400$).

로 항암화학요법을 2회 실시하였다. 2회의 항암화학요법 후 추적검사한 흉부 전산화단층촬영상 우측 하엽의 종괴 크기가 감소하였고 24 시간 요단백도 2.03gm으로 감소하였다. 환자는 이후 3차 항암화학요법 대기중 폐렴으로 인한 패혈증으로 폐암 진단 4개월만에 사망하였다.

고 찰

악성종양 환자에서 발생하는 신증후군은 대부분 신정

맥 혈전증이나 종양의 신장침윤 또는 유전분증에 의해 나타난다^{10,11}. 그러나 이런 원인과 관계없이 발생하는 신증후군은 드물게 나타나며 악성종양의 부신생물증후군으로 생각된다^{2,4}. 악성종양과 동반된 신증후군은 1922년 Galloway¹에 의해 처음 기술되었고 1966년 Lee 등¹⁰이 신증후군 환자 101명중 11명(10.9%)이 악성종양과 관계 있음을 보고한 이후 신증후군과 악성종양과의 관련성이 알려지게 되었다.

악성종양과 관련된 막성사구체신염의 발생빈도는 나이가 들수록 증가하는 것으로 보고되고 있다. Keur 등¹²의 연구에 의하면 악성종양과 동반된 신증후군의 발생빈도는 3-13%이나 60세 이상에서는 22%에 이르며 이러한 신증후군중 60-80%가 막성사구체신염이라고 한다. 또한 40세 미만에서는 극히 드물며 환자의 70% 정도가 50-70세에서 발생한다. 막성사구체신염은 40-45% 정도에서 악성종양의 전구임상소견으로 발현될 수 있는데¹³ 대부분 막성사구체신염 진단 후 12-18개월내에 악성종양이 진단된다⁶. 막성사구체신염이 악성종양의 전구임상소견으로 발현된 예가 외국의 경우는 간혹 보고되고 있으나¹³ 문헌고찰상 국내에서는 양 등이 보고한 1예뿐이다⁸. 본 증례의 환자는 막성사구체신염 치료 중 폐암이 발현된 경우로 막성사구체신염으로 진단받고 12개월 후 폐암이 발현하였다. 또한 국내에서 보고된 폐암과 동반된 막성사구체신염 3예⁷⁻⁹는 모두 소세포암과 동반된 막성사구체신염이었으나 본 증례에서 막성사구체신염과 동반된 폐암은 편평상피세포암이었다.

신증후군을 가장 흔히 동반하는 악성종양은 호즈킨병과 고형종양이고, 고형종양 중에서는 폐암이 40%로 가장 흔하고 폐암 중에서도 소세포암이 비소세포암보다 더 흔하다^{4-6,10,11}. 신장의 조직병리 소견은 호즈킨병에서는 미세변화 병변이, 고형종양에서는 막성사구체신염이 가장 흔하다^{2,3}. 막성사구체신염은 광학현미경 소견상 사구체 모세혈관 기저막이 미만성으로 비후되어 있고 silver methenamin 염색상 기저막에 국소적인 미세돌기 형성을 보인다. 전자현미경 소견상 사구체 모세혈관 기저막의 상피하 전자 치밀성 면역복

합체 침착이 특징적이며 면역 형광점사상 IgG와 C3가 사구체 모세혈관 벽을 따라 과립상으로 침착하는 소견을 보인다.

고형종양과 관련된 막성사구체신염의 병리기전은 종양특이항원과 항체를 포함한 면역복합체가 사구체 기저막에 침착하여 발생하는 것으로 알려져 있으며, 신증후군이 동반된 폐암환자의 사구체에서 종양특이항체¹⁴를, 신증후군이 동반된 대장암환자의 사구체에서 종양특이항원¹⁵과 암배아성항원-항체복합체¹¹를 각각 확인한 보고들이 있다.

여러 연구결과들이 악성종양이 신증후군을 유발한다는 가설을 뒷받침하는데 첫째, 신증후군이 흔히 악성종양의 전구기를 형성한다는 점¹³, 둘째, 수술로 악성종양을 제거하거나 방사선 치료나 항암화학요법으로 종양이 관해되면 단백뇨가 현저하게 감소하지만 종양이 재발하면 다시 단백뇨가 증가한다는 점^{2,3}, 셋째, 환자들의 사구체에서 종양특이항원¹⁵과 항체¹⁴ 및 암배아성항원¹¹이 확인된다는 점, 넷째, 환자들의 신장에서 추출한 항체가 종양추출물과 특이하게 반응한다는 점¹⁴ 등이다. 본 증례에서 막성사구체신염과 편평상피세포 폐암이 직접적인 상관관계가 있는 지 확인하기 위해서는 환자의 사구체에서 종양특이항원-항체를 포함한 면역복합체 침착을 확인하는 것이 필요할 것으로 사료된다. 그러나 막성사구체신염이 폐암의 전구기를 형성하였고 항암화학요법으로 종양 크기가 감소되면서 단백뇨도 감소하였으므로 폐암이 막성사구체신염을 유발하였다는 것을 추측할 수 있다. 항암화학요법 후 단백뇨가 감소한 것은 항암화학요법 자체의 면역억제 효과에 의해 막성사구체신염이 호전되었을 가능성도 고려해 볼 수 있다. 그러나 막성사구체신염으로 진단받을 당시 24시간 요단백이 3.54gm이었으나 장기적인 스테로이드 치료에 반응이 없어 12개월 후 폐암 진단시 3.99gm으로 증가된 소견을 보였다가, 항암화학요법으로 종양크기가 감소되면서 2.03gm으로 감소한 점은 본 환자의 막성사구체신염이 폐암과 관련되었다는 것을 간접적으로 시사한다고 하겠다.

악성종양과 동반된 신증후군의 치료는 수술적으로

종양을 제거하거나 방사선 치료나 항암화학요법으로 종양을 관해시키는 것이며, 종양의 제거나 관해 후에는 단백뇨가 감소하지만 종양이 재발하면 다시 단백뇨가 증가한다^{2-4,10}. 악성종양과 관련된 신증후군의 예후는 종양 자체의 예후와 관계있는 것으로 알려져 있는데 평균 생존율이 신증후군 진단 후 12개월, 악성종양 진단 후 3개월로 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다⁶. 본 증례의 경우 2차례의 항암화학요법 후 종양의 크기 감소와 함께 단백뇨도 감소하는 소견 보였으나 이후 폐렴으로 인한 패혈증이 발생하여 폐암 진단 4개월후 사망하였다.

본 증례에서처럼 40세이상의 원인미상의 막성사구체신염환자의 경우 반드시 악성종양에 대한 철저한 검사를 시행하여야 하며, 막성사구체신염의 치료경과중 악성종양이 발현할 수도 있으므로 악성종양에 대한 주기적인 선별검사가 시행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

악성종양에 동반되는 신증후군은 비교적 드문 부신생물증후군이며 가장 흔한 종양은 폐암, 특히 소세포 폐암이다. 그러나 비세포성 폐암과 동반된 경우는 매우 드물고 국내에서는 보고된 바가 없다. 저자들은 막성사구체신염으로 치료 중 편평상피세포 폐암이 발현된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. Br Med J 1922;2:1201-4.
2. Gagliano RG, Costanzi JJ, Beathard GA, Sarles HE, Bell JD. The nephrotic syndrome associated with neoplasia : an unusual paraneoplastic syndrome-report of a case and review of the literature. Am J Med 1976;60:1026-31.
3. Robinson WL, Mitas JA, Haerr RW, Cohen IM.

- Remission and exacerbation of tumor-related nephrotic syndrome with treatment of the neoplasm. *Cancer* 1984;54:1082-4.
4. Shikata Y, Hayashi Y, Yamazaki H, Shikata K, Makino H. Effectiveness of radiation therapy in nephrotic syndrome associated with advanced lung cancer. *Nephron* 1999;83(2):160-4.
 5. Grivaux M, Renault D, Gallois JC, Barbanel C, Blanchon F. Small lung cancer revealed by extramembranous glomerulonephritis. *Rev Mal Respir* 2001;18(2):197-9.
 6. Burstein DM, Korbert SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney* 1993;22:5-10.
 7. 문한립, 김용수, 윤영석, 이경식, 방병기, 김동집 등. 소세포폐암에 동반된 막성신증 1예. *대한의학 협회지* 1990;33(9):1038-42
 8. 양철우, 배시현, 진종율, 김관형, 김석영, 방병기 등. 소세포 폐암의 전구임상소견으로서의 막성신증 1예. *대한신장학회지* 1993;12(1):115-8
 9. 정윤철, 임춘수, 주권욱, 안규리, 한진석, 김성권 등. 소세포 폐암 및 재발하는 다발성 하지 동맥혈전증을 동반한 막성신증 1예. *대한신장학회지* 1993;12(3):488-94
 10. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966;64(1):41-51.
 11. Costanza ME, Pinn V, Schwartz RS, Nathanson L. Carcinoembryonic antigen-antibody complex in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1973;289(10):520-2.
 12. Keur I, Krediet RT, Arisz L. Glomerulopathy as a paraneoplastic phenomenon. *Neth J Med* 1989;34:270-84.
 13. Ghosh L, Muehrcke RC. The nephrotic syndrome: a prodrome to lymphoma. *Ann Intern Med* 1970;72(3):379-82.
 14. Lewis MG, Loughridge LW, Phillips TM. Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease. *Lancet* 1971;2:134-5.
 15. Couser WG, Wagonfeld JB, Spargo BH, Lewis EJ. Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma. *Am J Med* 1974;57:962-6.