

□ 증 례 □

## 비전형적인 악성경과를 보인 폐 유상피성 혈관내피종 1례

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 방사선과학교실\*, 병리학교실\*\*

윤형규, 김태연, 정정임\*, 이교영\*\*, 문화식, 박성학, 송정섭

= Abstract =

### A Case of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma that Underwent Unusual Malignant Course

Hyoung Kyu Yoon, M.D., Tae Yeon Kim, M.D., Jung Im Jung, M.D.\*,  
Kyo Young Lee, M.D.\*\*, Hwa Sik Moon, M.D., Sung Hak Park, M.D.,  
Jeong Sup Song, M.D.

*Department of Internal Medicine, Radiology\*, Pathology\*\*  
The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea*

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH), originally termed an intravascular bronchioloalveolar tumor, is a rare pulmonary neoplasm with a vascular origin and slow rate of malignancy. It affects various organs such as the liver, the central nervous system, lung, etc. Clinically, pulmonary epithelioid hemangioendothelioma has been considered to be a borderline malignancy, a generally indolent and nonaggressive tumor that displaces the pulmonary parenchyma over a number of years by slowly enlarging the tumor nodule.

The clinical course of PEH is known to be usually benign. Here we report an unusual case of PEH that was highly malignant and was eventually fatal. The PEH was confirmed by microscopic analysis and immunohistochemical staining of CD31+ (a membrane receptor and a sensitive and specific marker for vascular lesions) from an open lung biopsy specimen. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2001, 51 : 466-473)

---

**Key words :** Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, Malignant course.

\*본 논문은 가톨릭 중앙의료원 연구비의 보조로 이루어졌음.

**Address for correspondence :**

Jeong Sup Song, M.D.

Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, Catholic University College of Medicine

150-713, #62 Youido-dong, Youngdeungpo-ku, Seoul, Korea

Phone : 02-3779-1146 Fax : 02-780-3132 E-mail : @cmc.cuk.ac.kr

## 서 론

폐 유상피 세포성 혈관내피종(Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma)은 매우 드물게 발견되는 다발성의 악성 폐종양으로서 1975년 Dail과 Liebow 등에 의하여 처음으로 기술되었다<sup>1</sup>. 발견 당시 기관지 폐포암의 일종으로 혈관 내 전파를 하는 경향이 있는 특이한 형태로 생각이 되었기 때문에 혈관내 기관지폐포암(intravascular bronchioloalveolar tumor)으로 명명되었으나, 종양의 미세구조와 면역화학적 특성을 연구한 결과 혈관 내피세포에서 유래한 것으로 밝혀진 혈관 종양이다<sup>2</sup>. 유상피 세포성 혈관내피종은 폐에서 주로 발생하지만 다른 기관에서도 발생하는데 폐 이외의 호발부위는 간, 연부 조직(특히 사지), 뼈 등이고 두경부, 구강점막, 종격동, 횡격막, 뇌에서도 발생하며<sup>3</sup> 다른 기관과 동시에 폐에 발생하는 경우도 있다<sup>4</sup>. 임상적으로 폐 유상피 세포성 혈관내피종은 악성도가 매우 낮은 종양으로서 보통 양성경과를 취하는 것으로 알려져 있으며 간에 전이되는 경우는 종종 보고되고 있지만 다른 곳으로 전이되는 것은 매우 드문 것으로 알려지고 있다<sup>5</sup>. 국내에서는 강 등<sup>6</sup>과 이 등<sup>7</sup>에 의해서 보고된 바 있으나 악성경과를 밟아 사망한 예는 아직 보고되고 있지 않다.

저자들은 폐 유상피 세포성 혈관내피종으로 진단된 환자에서 악성경과를 보여 흉벽과 액와부 그리고 심장에 전이하여 항암제와 방사선 요법을 비롯한 적극적인 치료를 하였으나 별 다른 반응이 없이 진단 후 25개월 만에 사망한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 김○상, 여자 76세

주 소 : 10여 일에 걸친 객담 및 기침

현병력 : 환자는 평소 건강하게 지내오다 최근 객담과 기침이 심해져 흉부 방사선 촬영을 시행한 결과 이상 소견이 발견되어 전원 된 환자임.

과거력 : 특이 사항 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

사회력 : 비흡연자.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 분당 75회, 호흡수 분당 20회 였고 체온은 36℃ 였다. 내원 당시 체중은 58 kg으로 보통 체격 이었다. 환자는 만성병색을 띄고 있었고 의식은 명료하였으며 두경부와 안과, 이비인후과적 소견상 이상소견은 없었다. 흉부 청진 소견에서 이상 폐음은 청진 되지 않았다. 그 외 복부, 사지 및 신경학적 검사는 정상이었다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 동맥혈 가스 검사상 pH 7.45, PCO<sub>2</sub> 45.7 mmHg, PO<sub>2</sub> 89.3 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 32.6 mmol/L, 산소 포화도는 97.4% 였고 말초혈액 검사상 백혈구 6,700/mm<sup>3</sup> (호중구 45.6%, 림프구 40.8%, 단핵구 10.2%, 호산구 1.4%, 호염기구 2.0%), 혈색소 12.2 g/dl, 혈소판 259,000/mm<sup>3</sup> 였고 간 및 신장 기능 검사는 정상이었다. 결체 조직 질환 여부를 확인하기 위해 시행한 검사소견은 모두 음성이었다. 심전도 검사에서 특별한 이상소견은 없었다. 입원 2일째 시행한 폐기능 검사는 FEV<sub>1</sub> 1.85L (예측치의 85%), FVC 2.29L (예측치의 83%), FEV<sub>1</sub>/FVC 79%, TLC 3.43L (예측치의 74%), RV 1.09L (예측치의 50%), DL<sub>CO</sub> 예측치의 64%로 제한성 폐장애의 소견을 보이고 있었다. 객담에 대한 그람 염색 및 항산균 검사는 음성이었다. 전이성 폐암의 감별을 위하여 시행한 위내시경 검사와 대장 조영검사는 모두 정상이었고 종양표지인자인 Cyfra21-1, CEA, Scc, CA19-9, α-FP도 모두 정상 범위에 있었다.

방사선학적 소견 : 입원당시 시행한 흉부 X-선에서 비교적 음영이 진한 미만성의 망상결절형 침윤이 관찰되었으며(Fig. 1), 고해상도 흉부 전산화 단층 촬영에서는 불규칙한 분포를 갖는 작은 크기의 결절이 우측 사열을 중심으로 양 폐야에서 관찰되었는데 특히 우측 사열을 중심으로 심하게 분포하고 있었다(Fig. 2).

기관지 내시경 소견 : 특별한 기관지 내 병변은 없었으



Fig. 1. Chest PA shows diffuse reticulonodular infiltrations in both lung fields. Infiltrations are relatively dense. Heart is mildly enlarged.

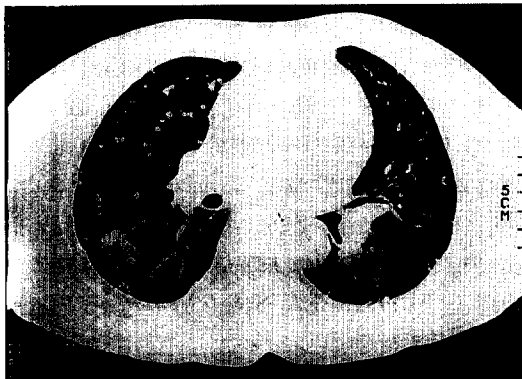


Fig. 2. HRCT shows several micronodules along the right major fissure and both lungs with random distribution.

며 기관지 세척액에서 시행한 항산균 염색과 세포진 검사는 모두 정상이었다. 경기관지 폐생검을 우하엽의 외측 폐저구에서 실시하였으나 정확한 진단은 할 수

없었다.

**조직 병리 소견:** 경기관지 폐생검 소견만으로는 정확한 진단이 어려워 개흉 폐생검을 우하엽에서 실시하였다. 병리조직 소견상 점액성 간질이 풍부한 종양세포의 덩어리가 폐포를 채우는 양상으로 조직 여러 곳에 산재 되어 있었다(Fig. 3). 종양세포는 경미한 세포이형성을 보이고 있었고 세포분열은 거의 관찰되지 않고 있었다. 이 종양세포는 혈관과 비슷한 구조를 만들려는 경향을 보이고 있었고(Fig. 4) 혈관내피세포에 특징적인 표식자인 CD31에 면역조직화학 염색에서 양성으로 관찰되어 유상피 세포성 혈관내피종으로 진단되었다.

**임상경과:** 환자는 보존적인 치료로 증상이 좋아져 퇴원을 하고 외래에서 경과관찰과 보전적 치료를 하던 중 신단 5개월 후부터 우측 가슴과 어깨부위의 통증을 호소하였다. 통증의 감별을 위해 시행한 흉부단층촬영에서 폐결절의 수가 증가하는 소견을 보였고 우측 상부 흉벽에 종괴와 심한 측부순환이 발견되어 흉부 자기공명영상 촬영을 시행하였다. 흉부 자기공명영상 소견에서  $3 \times 4 \times 4$  cm크기의 분엽성의 종괴가 액와부의 신경혈관을 둘러싸면서 자라고 이 종괴는 소흉근까지 침범하고 있었다(Fig. 5). 이 종괴는 T1에서 주위의 근육과 비슷한 중간 정도의 신호강도를 보이고 내부에 어두운 신호를 보이는 부분이 있어 혈관구조물로 생각되었다. 이러한 소견을 종합하여 볼 때 통증의 원인은 폐에서 발생한 유상피 세포성 혈관내피종이 흉벽과 액와부로 전이하여 신경 혈관부를 압박하여 인해 발생한 것으로 판단되었다. 먼저 마약성 진통제를 사용하여 통증을 조절하려 하였으나 마약성 진통제를 사용하면 심한 오심과 구토가 발생하여 사용하지 못하였고 대체방법으로 고용량의 비마약성 진통제를 사용하여 통증을 치료하였으나 효과적으로 조절되지 않았다. 통증을 조절하기 위하여 carboplatin과 etoposide로 항암제 치료를 3주 간격으로 6차례 시행하였고 흉부 종괴에 대해 방사선 조사를 시행하였다. 항암제와 방사선 치료로 통증은 조절되었으나 3개월 후 환자는 심한 호흡곤란을 호소하면서 내원 하였다. 내원 당시



Fig. 3. Nodular tumor cell nest with prominent hyalinous extracellular matrix infiltrates in the alveolar space.

흉부 X-선 검사에서 폐 결절의 수와 크기는 증가되어 있었고 심낭삼출이 의심되었다(Fig. 6). 심장 초음파 검사를 시행한 결과 심한 심낭삼출로 인하여 심장압전 상태에 있었고 우심실에 전이성 종괴가 의심되었다. 이어 시행한 심장과 우측 액와부 자기공명영상 검사에서 우측 액와부의 종괴는  $5 \times 2 \times 1$  cm 정도로 종괴의 크기는 줄어들었지만 상대정맥이 우심방으로 들어가는 부위의 내장 심낭에 불규칙하게 종영되는 병변과 출혈에 의한 것으로 보이는 심낭삼출액이 발견되었고 이 병변은 심방과 혈관벽을 침범하고 있었다(Fig. 7). 심낭천자 후 호흡곤란은 줄어들었지만 크게 호전되지는 않았고 동맥혈 가스 검사상 pH 7.42,  $PCO_2$  54.8 mmHg,  $PO_2$  75.9 mmHg,  $HCO_3$  35.2 mmol/L, 산소 포화도는 94.6%로 폐포 지환기로 인한 고탄산혈증이 관찰되었다.

환자의 호흡곤란의 원인은 종양의 심낭전이에 의한 심장압전과 폐결절의 증가로 인한 폐환기 부전으로 판

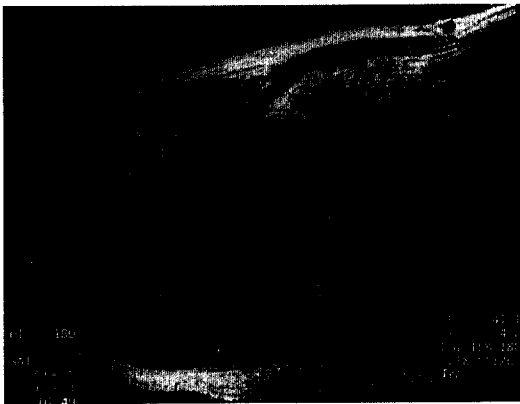
단되었으나 환자의 전신 상태가 좋지않아 전이병변에 대한 적극적인 치료는 하지 못하고 통증 조절과 호흡곤란의 감소를 중심으로 한 대증요법을 시행하였다. 환자는 호흡곤란의 증상이 개선되어 퇴원하였으며 통원치료를 받아오다 2개월 후 호흡부전으로 사망하였다.

## 고 찰

폐 유상피 세포성 혈관내피종은 매우 드문 혈관종양이며 상피세포와 비슷한 내피세포가 보이는 것이 특징이다. 처음에는 기관지 폐포 상피에서 발생한 종양으로 생각되었으나 전자 현미경으로 본 세포질 미세구조에서 Weibel-Palade body가 관찰되고<sup>8</sup> 면역조직화학 염색에서 factor VIII과 연관된 항원이 발견되어<sup>9</sup> 이 종양은 multipotential endothelial reserve cell에서 생긴 혈관종양으로 밝혀졌다.



**Fig 4.** Tumor cells show mild cellular atypia, with few mitoses and tendency to form a vascular lumen.



**Fig. 5.** Shoulder MRI (T2-weighted axial image) shows ovoid high signal intensity mass in right axilla, which sweeps the axillary vessels and brachial plexus posteriorly.

폐 유상피 세포성 혈관내피종은 40세 이하의 젊은 사람에게 많이 생기며(평균 39세, 12세-61세), 보고에 따라 차이는 있지만 여자에서 남자보다 많이 생

기는 것으로 알려지고 있다<sup>10</sup>. 초기에는 증상이 없이 우연히 검사한 흉부 X-선 검사에서 발견되는 것이 보통으로 특징적인 임상증상은 없고 흉통이나 기침, 객담배출 등의 비특이적인 증상을 호소한다<sup>11</sup>. 그러나 일부 환자에서는 폐출혈이 발생한 예가 있고 급격히 진행되는 폐동맥 고혈압이 발생하기도 한다<sup>12</sup>.

단순 흉부 X-선에서 다발성의 최대 2cm 정도 결절이 양측 폐에, 마치 전이된 폐암처럼 보이는 것이 폐 유상피 세포성 혈관내피종의 특징적인 소견으로서 60% 정도의 환자에서 관찰되고 10%-20% 정도의 환자에서는 5cm 이상의 고립성 폐결절로 보이기도 한다<sup>13</sup>. 폐 유상피 세포성 혈관내피종의 폐결절은 대개 거의 커지지 않지만 일부에서는 서서히 커져 결국 호흡부전까지 초래하기도 한다. 폐문 임파절 종대나 늑막삼출액은 대개 없으며 흉부단층촬영에서 혈관주위 분포와 불규칙한 변연 또는 석회화를 보이는 다발성 결절로 관찰된다<sup>14</sup>.

진단은 임상적으로나 병리조직학적으로 다른 질환



Fig. 6. Chest PA taken at the 3 month after last chemotherapy shows marked increase of lung nodule size and number in both lung fields. Cardiomegaly suggests the presence of pericardial effusion.

과 감별진단하기 어려운데 폐에 3cm 미만의 다발성 종괴를 보이는 질환들, 성인의 경우는 전이성 폐암이나 육아종성 폐질환, 성인이 아닌 경우는 X조직구증(histiocytosis X)와 감별진단이 필요하고 특히 종양세포의 형태가 조직구와 비슷하기 때문에 X조직구증과 혼동하기 쉽다. 과거에는 이 둘을 감별진단 하기 힘들었지만 최근에는 혈관내피세포 표지자인 제 VIII 인자 관련항원이나 CD31 단일클론성 항체를 이용한 면역조직화학 염색법으로 암세포가 혈관세포 기원이라는 것을 밝히는 것이 쉬워져 어렵지 않게 확진할 수 있다. 그러나 면역조직화학 검사로 X조직구증과의 감별은 할 수 있지만 면역조직화학 검사로는 발생기원이 같은 혈관육종(angiosarcoma)이나 경화성 혈관종(sclerosing hemangioma)과는 감별이 힘들다.

따라서 혈관육종은 유상피성 혈관 내피종에 비해 괴사와 심한 세포 이형성, 세포분열을 보이며 앓고 상대

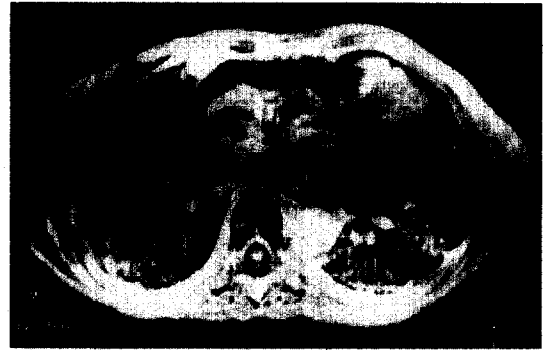


Fig. 7. Cardiac MRI(T2 weighted image) shows circumferential irregular wall thickening at the junction of right atrium and superior vena cava suggesting pericardial invasion at the right atrium and superior vena cava of PEH and pericardial hemorrhage.

적으로 양성 경과를 보인다는 점으로 감별을 해야하고, 경화성 혈관종은 양성종양으로 세포 이형성이나 세포분열이 없는 점이 감별점이 된다. 따라서 이런 점 때문에 일부에서는 유상피 세포성 혈관내피종을 혈관종과 상피성 혈관육종의 중간형태라고 주장하기도 한다.

임상적으로 폐 유상피 세포성 혈관내피종은 다른 악성종양에 비해 양성경과를 취하여 전이가 드물지만 Miettinen등<sup>5</sup>의 보고에 의하면 폐 유상피성 혈관내피종 환자 37명중 7명이 간으로 전이되어 가장 많은 빈도를 나타냈고 일부에서 임파절, 장, 후복막강, 액와부, 폐, 피부, 신장, 부신, 췌장 그리고 gingiva로 전이된 중례가 보고되고 있다.

예후는 분명하지 않으며 서서히 증상이 나타나기 시작해서 생존기간은 6개월에서 15년까지의 범위로 평균4.6년이며<sup>10</sup> 24년까지 생존한 예도 보고되고 있다<sup>5</sup>. Kitaichi등에 의하면 일부에서는 매우 악성의 경과를 보여서 1년 이내 사망하기도 하는데 여러 장기로 전이되거나 늑막삼출액이 있으면 예후가 나빴으나 21명의 환자 중 3명의 환자(14%)에서 종양의 크기가 특별한 치료를 하지 않았음에도 줄어든 것을 보고한 바

있다<sup>15</sup>. 대부분은 전이에 의한 것이 아닌 서서히 종양의 크기와 수가 커져서 생기는 폐기능 부전으로 사망한다.

폐 유상피 세포성 혈관내피종의 치료법은 거의 확립된 것이 없다. 고립성 결절이거나 병변이 국한되어 있는 경우 외과적 절제술이 가장 좋은 치료이며, 암세포가 천천히 자라기 때문에 방사선 치료는 거의 효과가 없고 여러가지 항암제가 시도되었지만 본 증례와 마찬가지로 효과적인 경우는 드물다<sup>3</sup>.

Pinet<sup>16</sup> 등은 늑막에 발생한 유상피 세포성 혈관내피종을 carboplatin과 etoposide로 완치하였다고 보고하여 저자들도 동일한 항암제를 6차에 걸쳐 투여하였으나 실패하였다.

요약하면 본 증례는 고령에서 발생하였으며 폐 유상피 세포성 혈관내피종의 일반적인 경과보다 악성의 경과를 취하여 진단 6개월 만에 원발장소인 폐에서 결절의 수와 크기가 증가 되었고 흉벽과 액와부 전이로 인한 심한 통증이 발생하였으며 적극적인 치료에도 불구하고 25개월 만에 사망한 증례이다. 환자의 증상이 심하고 악성의 경과를 보였기 때문에 항암제와 방사선 치료로 조절하려 하였지만 별다른 호전을 보이지 않았고 심장과 상대정맥으로 종양이 침범하고 폐 결절의 수와 크기의 증가로 인한 호흡부전이 발생하여 사망하였다. 폐 유상피 세포성 혈관내피종은 일반적으로 악성의 경과를 보이지만 본 증례와 같이 일부에서는 악성의 경과를 보일 수 있으므로 환자의 치료에 있어서 주의 깊은 경과관찰이 필요하며 악성의 경과를 보이는 경우 새로운 항암치료가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975;78:6-7
2. Verbeken E, Beyls J, Moerman, P, Knockaert D, Goddeeris P, Lauweryns JM. Lung metastasis of malignant epithelioid hemangioendothelioma mimicking a primary intravascular bronchioalveolar tumor. A histologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Cancer* 1985;55:1741-6
3. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986; 3: 259-87.
4. Radin DR, Craig JR, Colletti PM, Ralls PW, Halls JM. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology* 1988;169:145-8.
5. Miettinen M, Collan Y, Halttunen P, Maamies T, Vilkko P. Intravascular bronchioalveolar tumor. *Cancer* 1987;60:2471-5.
6. 강경훈, 김용일, 한성구, 심영수, 함의근, 이상국, 이상숙 : 폐의 유상피 세포성 혈관내피종 1예. 대한병리학회지 1991;25:563-7
7. 이승근, 최승혁, 양동규, 박재민, 김성구, 이원영, 신동환 : 폐와 간을 침범한 유상피 세포성 혈관내피종 1예. 결핵 및 호흡기 질환 1997;44:1396-402
8. Sweeney WB, Vesoulis Z, Blaum LC. Intravascular bronchioalveolar tumor : a distinctive surgical and pathological entity. *Ann Thorac Surg* 1986;42:702-4.
9. Yousem SA, Hochholzer L. Unusual thoracic manifestations of epithelioid hemangioendothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:459-63.
10. Darras T, Moisse R, Colette JM. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *J Belge Radiol* 1988;71:722-3.
11. Sicilian L, Warson F, Carrington CB, Hayes J, Gaensler EA. Intravascular bronchioalveolar tumor(IV-BAT). *Respiration* 1983;44:387-94.
12. Yi ES, Auger WR, Friedman PJ, Morris TA, Shin SS. Intravascular bronchioalveolar tumor of the lung presenting as pulmonary thromboembolic disease and pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:255-60

13. Ross GJ, Violi L, Friedman AC, Edmonds PR, Unger E. Intravascular bronchioloalveolar tumor: CT and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:240-3.
14. Luburich P, Ayuso MC, Picado C, Serra-Batlles J, Ramirez JF, Sole M. CT of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:562-5.
15. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, Itoh H, Asamoto H, Izumi T, Dail DH. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998;12:89-96.
16. Pinet C, Magnan A, Garbe L, Payan MJ, Vervloet D. Aggressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma : complete response after chemotherapy. *Eur Respir J*. 1999;14:237-8.