

원발성 폐암 치료 중 발생한 Henoch-Schönlein Purpura 1예

한국원자력의학원 ¹내과, ²병리과, ³피부과

강민수¹, 노금엽¹, 장영주¹, 조수연², 임경진³, 노희선¹, 김혜련¹, 김철현¹, 이재철¹

A Case of Henoch-Schönlein Purpura Developed during Treatment of Lung Cancer

Min Soo Kang, M.D.¹, Geum Yeub Noh, M.D.¹, Young Joo Jang, M.D.¹, Soo Youn Cho, M.D.², Kyung Jin Rhim, M.D.³, Hee Sun Noh, M.D.¹, Hye-Ryoun Kim, M.D.¹, Cheol Hyeon Kim, M.D.¹, Jae Cheol Lee, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, ³Dermatology, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

Henoch-Schönlein Purpura (HSP) is a systemic vasculitis involving small vessels with the deposition of immune complexes containing IgA and C3, which is characterized by associated skin, joint, renal, and gastrointestinal manifestations. Although there were several causes such as autoimmunity, infection, and drugs, it also can be presented as a form of vasculitides associated with malignancies. We report a case of HSP developed during treatment for non-small cell lung cancer in a 66-year-old man. Multiple purpuric skin lesions occurred in both legs after the first cycle of chemotherapy, which was diagnosed as HSP by clinical and pathologic examinations. Due to the itching sensation, topical steroid was applied and the patient was improved 3 weeks later without a scheduled change in chemotherapy.

Key Words: Lung neoplasms, Henoch-Schönlein purpura, Vasculitis

서 론

Henoch-Schönlein purpura (HSP)는 전신의 소혈관에 발생하는 혈관염으로 주로 피부, 관절, 소화기 및 신장 등에 영향을 미친다^{1,2}. 면역글로블린 A를 포함한 면역복합체의 침착이 병리기전으로 알려져 있으며, 그 원인에 대해서는 현재까지 정확하게 밝혀진 바는 없지만 상기도 감염, 약물, 음식, 곤충자상 등이 관련이 있다. 그 외에도 악성종양과 연관되어 발생한 HSP에 대한 보고들이 있어 악성종양도 유발 요인의 하나로 생각되고 있다^{3,4}. HSP의 진단은 혈관염으로 인해 발생하는 각 장기의 특징적인 증상들을

기초로 이루어지는데 진단을 위한 가장 중요한 증상은 혈소판 수치가 정상임에도 불구하고 대칭적으로 나타나는 축지가 가능한 자반성 피부병변이다². 그 외 진단에 도움을 줄 수 있는 증상들로는 관절통, 복통, 혈변, 혈뇨, 단백뇨 등이 있으며 피부 혹은 침범된 장기의 조직검사에서 leukocytoclastic vasculitis 소견을 확인하는 것이 감별진단에 도움이 되는 것으로 알려져 있다^{2,3,5}.

저자들은 비소세포폐암 4기로 치료 중이던 66세 남자 환자에서 발생한 HSP를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 66세

주 소: 가려움증을 동반한 하지의 자반성 피부병변

현병력: 2.5 cm의 좌폐상엽 종괴와 다발성 종격동 림프절 종대의 소견으로 폐종괴에 대한 조직검사를 시행한 결과 비소세포폐암으로 진단받았다(Figure 1). 골주사 스캔

Address for correspondence: **Jae Cheol Lee, M.D.**
Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Phone: 82-2-970-1206, Fax: 82-2-970-2438
E-mail: jcllee@kcch.re.kr
Received: Aug. 4, 2009
Accepted: Aug. 19, 2009

및 ¹⁸F-FDG-PET에서 우측 두정골에 전이가 관찰되어 paclitaxel (175 mg/m²)과 carboplatin (AUC=6)으로 1차 항암 화학요법을 시작하였다. 항암치료를 시작한 지 21일 후 2주기 치료를 위해 입원한 환자는 내원 하루 전부터 발생한 가려움증을 동반하는 피부병변을 호소하였다.

과거력: 특이사항 없었다.

사회력: 20갑년의 흡연력 이외 특이사항 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 80 회/분, 체온 36.6°C, 호흡수 18회/분이었으며 의식은 명료하였고 급성 병색은 없었다. 청진소견에서 수포음이나 천명음은 들리지 않았고 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부진찰에서 이상소견은 없었다. 사지 및 전신의 부종은 없었으나, 양측 하지에서 촉지가 가능한 여

러 개의 자반성 피부병변이 발견되었다(Figure 2A).

검사실 소견: 일반혈액검사서 백혈구 6,480/mm³ (호중구 58.5%, 림프구 29.1%, 단핵구 6.9%, 호산구 0.7%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 179,000/mm³이었다. 생화학검사서 아스파라진산 아미노전이효소 26 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 19 IU/L, 알칼리인산화효소 108 IU/L이었고 총 빌리루빈 0.6 mg/dL이었으며 혈중요소질소 12.2 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL이었다. 응고검사서 프로트롬빈시간 13.5 sec (INR 1.09), 활성 부분 트롬보플라스틴 시간 31.2 sec이었다. 소변검사서 특이소견은 없었다.

방사선 소견: 내원 당시 촬영한 단순흉부방사선에서 좌폐상엽 종괴의 크기는 항암화학요법을 시작하기 전과 비슷하였고 다른 이상은 관찰되지 않았다(Figure 3).

임상경과: 관절통, 복통, 혈변, 혈뇨 및 단백뇨 등이 동

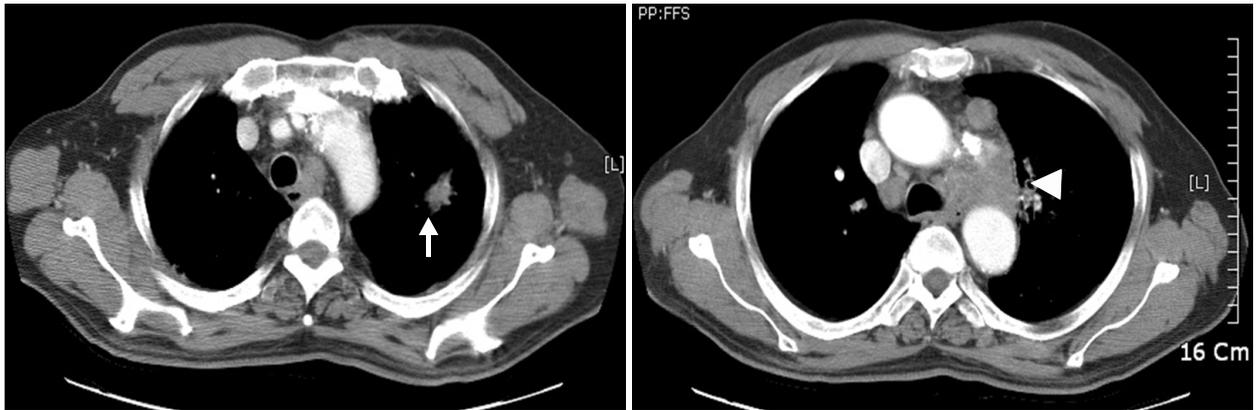


Figure 1. CT scan of the chest at the diagnosis of Lung cancer shows that 2.5 cm sized lung mass is located in LUL (arrow) with paratracheal, subcarinal and AP window lymphadenopathy (arrowhead).



Figure 2. (A) Multiple purpuric skin lesions are presented on both lower legs at the diagnosis of Henoch-Schönlein purpura. (B) Previous purpuric skin lesions are mostly disappeared after the application of topical steroid.

반되지는 않았으나 혈소판 수치가 정상임에도 불구하고 양측 하지에 축지가 가능한 다발성의 자반성 피부병변이 관찰되어 HSP가 의심되었다. 피부병변에 대해 조직검사를 시행하였고 Hematotoxylin-Eosin 염색에서 leukocytoclastic vasculitis가 관찰되어 HSP에 합당한 조직소견을 보였다(Figure 4). Hydrocortisone 1% 1 g/100 mL (DER-MOCARE LOTION[®], Caresse Cosmetics, Haarlem, the Netherlands)을 사용하면서 예정된 항암화학요법을 시행

하였고 3주 후 피부병변이 호전되어 스테로이드 국소치료는 중단하였다(Figure 2B). 두 번의 항암화학요법 후 시행한 흉부단층촬영에서 폐암의 크기가 감소하여 항암화학요법에 대해 부분반응임을 확인하였다. 동일한 항암제로 4주기까지 시행하여 1차 항암화학요법을 마치고 경과관찰 중이던 환자는 이후 두통 및 양측 하지 무력증을 호소하였고 뇌 자기공명영상 및 뇌척수액 검사에서 뇌척수막 전이가 발견되었다. Methotrexate, hydrocortisone, cytarabine으로 경막 내 항암화학요법을 5회 시행하였으나 병의 진행으로 사망하였다. 치료경과 중 HSP의 재발은 없었다.

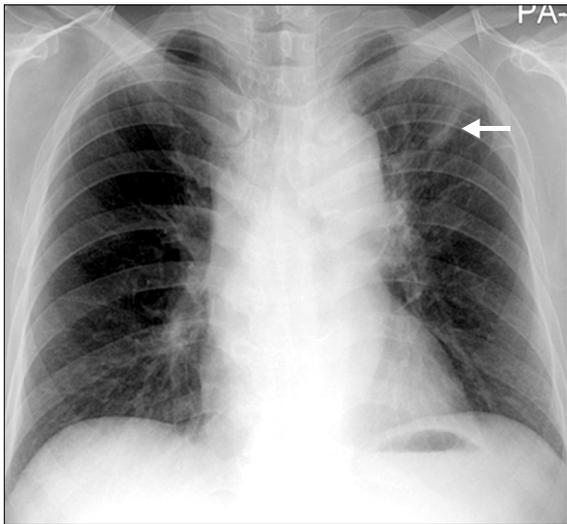


Figure 3. Chest PA taken at the diagnosis of Henoch-Schönlein purpura shows an unchanged lung nodule (arrow) in LUL field.

고 찰

HSP는 전신을 침범하는 소혈관염으로 피부를 포함하여 소화기, 신장 및 관절 등에 영향을 미치게 되며 드물게 폐 또는 중추 신경계까지 그 증상이 나타나기도 한다^{1,2}. 주로 4세에서 7세 사이의 소아에서 많이 발생하여 성인에서는 상대적으로 적으며 예후 면에서도 소아가 좋은 것으로 알려져 있다^{1,3,4}. HSP의 진단은 임상 및 병리 소견을 종합해서 내리게 되는데, 미국 류마티스 학회에 따르면 축지되는 자반, 20세 이전의 발병연령, 복통 및 관절통, 세동맥 또는 세정맥 벽의 과립구 침윤(leukocytoclastic vasculitis) 중 2가지 이상이 만족되면 HSP의 진단에 있어 87.1%의 민감도와 87.7%의 특이도를 나타낸다고 한다⁶.

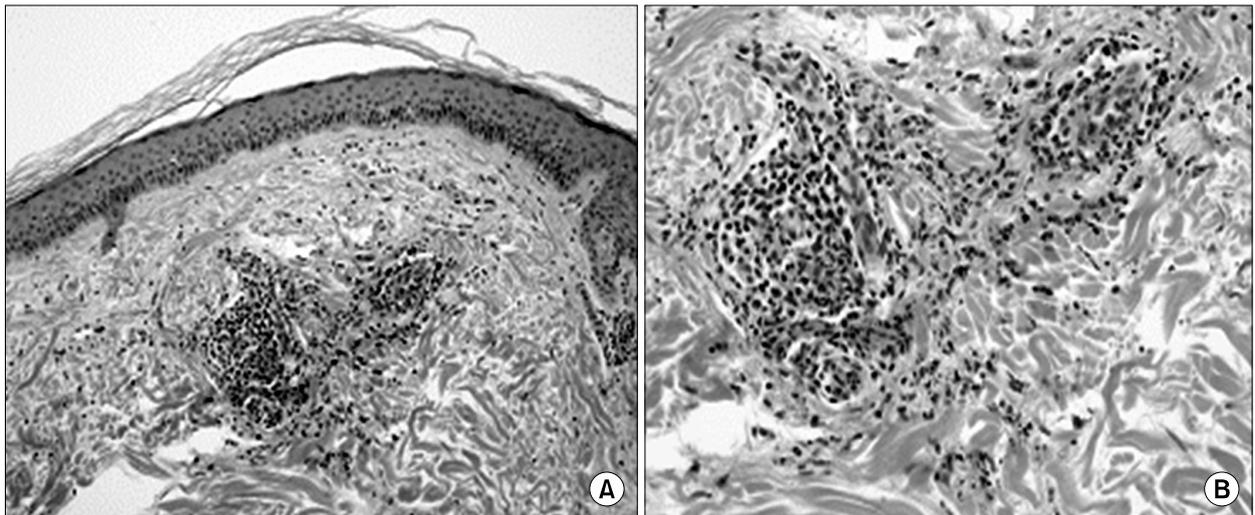


Figure 4. (A) Microscopic finding presents the leukocytoclastic vasculitis with infiltrative neutrophils and lymphocytes in the superficial dermis (H&E stain, ×100). (B) Neutrophils and lymphocytes infiltrate into vascular wall with swollen endothelium under high microscopic field (H&E stain, ×400).

본 환자의 경우 양측 하지에서 촉지되는 자반성 피부병변 및 조직검사 소견을 통해 HSP를 진단할 수 있었다.

HSP는 면역글로블린 A와 관련된 자가면역 질환으로 알려져 있으며 다양한 유발 요인들이 보고되었는데 악성 종양도 그 중의 하나이다. Mitsui 등⁵이 관찰한 바에 따르면 103명의 HSP 환자들 중 24명(23.3%)이 악성종양을 가지고 있었고 그 중에서 40대 이상의 환자들만을 분석하였을 때 HSP 환자의 40% 이상이 악성종양을 가지고 있는 것으로 나타나, HSP 발생과 악성종양 간에 밀접한 관련이 있음을 보고하였다⁶. HSP 외에도 여러 종류의 혈관염들이 악성종양과 관련되어 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으며 그 빈도는 2~8%에 달한다^{7,8}. Fain 등⁹에 의하면 악성종양과 관련된 혈관염 60예를 분석한 결과, cutaneous leukocytoclastic vasculitis (45%), polyarteritis nodosa (36.7%), Wegener's granulomatosis (6.7%), microscopic polyangiitis (5%), HSP (5%) 등으로 보고한 바 있다.

Fain 등⁹의 연구에 따르면 혈관염이 동반된 60명의 악성종양 환자를 분석한 결과 약 63%가 혈액암이었고 고형암은 37% 정도를 차지하여 혈액암이 혈관염과 더 관련성이 높은 것으로 보고한 바 있으나 기존의 악성종양과 관련된 HSP 증례들을 모아서 분석한 다른 논문에서는 고형암의 증례가 68.9%를 차지하였다⁵. 하지만 전반적으로 고형암의 발생률이 혈액암보다 약 20배 이상 높은 점을 고려할 때 혈액암과의 관련성이 더 높을 것으로 추정된다.

악성종양 환자에서 혈관염이 생기는 기전에 대해서는 밝혀진 바는 없으나 악성종양세포의 항원이 혈관에 분포한 항원과 유사하여 자가면역을 이끌어낼 잠재성이 있다는 점과 비정상적인 항체 생산 및 면역복합체의 제거율 감소 등이 기전으로 언급되고 있다. 그 외에도 악성종양이 면역글로블린 M에서 A로의 변화를 초래하는 비정상적인 림프구를 유발할 수 있고, 악성종양 자체 또는 종양색전을 통해 염증성 사이토카인이 비정상적으로 생성될 수 있다는 점도 유발 요인이 될 수 있다^{3,10}.

이렇듯 악성종양 환자에서 혈관염의 발생빈도가 높고 종양에 의한 면역계의 변화가 그 기전으로 생각되고 있으며 일부 증례에 따르면 악성종양의 질병 경과와 HSP의 질병 경과가 유사하다는 보고가 있어, 혈관염을 유사종양 증후군(paraneoplastic syndrome)의 일종으로 보는 시각도 있다. Mitsui 등⁵이 보고한 바에 따르면 HSP이 발생한 직장암 환자가 대장내시경적 절제술로 직장암을 제거한 후 HSP가 완치되었고, Ng 등¹¹은 하지의 자반성 피부병변과 함께 복통, 혈변 및 관절통으로 내원한 39세 남자가

Hodgkin's lymphoma와 HSP를 동시에 진단받고 항암치료 후 lymphoma의 관해가 오면서 HSP가 호전되었다고 보고하기도 하였다. Mitchell 등¹²은 8세에 HSP를 진단받고 완치된 후 50년이 지난 뒤에 HSP의 재발과 동시에 폐암을 진단받았던 65세 남자가 좌폐절제술을 시행받은 후 HSP도 호전되었다고 보고하였다. 본 증례에서는 항암화학요법을 통해 비소세포폐암의 크기가 줄어들면서 HSP가 호전되는 것을 경험하였지만 이후 폐암의 악화 시 HSP가 재발하거나 악화되는 경과를 보이지는 않았다.

HSP의 발생을 악성종양의 진단시점을 기준으로 구분하였을 때 악성종양의 진단 전 발생한 경우, 진단과 동시에 발생한 경우, 그리고 진단 후 발생한 경우로 나눌 수 있다. 기존에 보고된 45개의 HSP 증례와 저자들이 경험한 24개의 HSP 증례를 종합하여 보고한 Mitsui 등⁵에 따르면, 악성종양의 진단 전 발생한 경우가 49.3%, 진단과 동시에 발생한 경우가 1.5%, 악성종양의 진단 후 발생한 경우가 42.0%, 발생 시점을 모르는 경우가 7.3%이었다. 따라서 본 증례에서와 같이 악성종양 진단 후 HSP가 발생하는 경우가 드물지는 않다. 물론 악성종양 진단 후 항암화학요법을 시행한 본 증례의 경우 약물에 의해 HSP이 유발되었을 가능성을 배제해야 하지만, paclitaxel 및 carboplatin 사용으로 인해 HSP가 유발되었던 사례는 지금까지 보고된 바 없다. 이들 약물에 의해 피부병변이 유발된 증례로는, Lee 등¹³이 paclitaxel 및 carboplatin에 의한 과민반응을 보고한 바 있으며 Weidmann 등¹⁴이 carboplatin에 의한 면역글로블린 E 매개 과민반응으로 인해 원인약물을 중단하였다고 보고하였다. 본 증례의 경우는 HSP 발생 이후로도 paclitaxel 및 carboplatin을 지속적으로 사용하였으나 피부병변은 호전되어 HSP의 발생은 이들 약물과는 무관하다고 생각된다. 다만 Aktas 등¹⁵에 의하면 급성골수성백혈병으로 cytarabine을 사용하고 한달 뒤에 HSP이 발생한 사례 1예가 있었고 그 원인으로 cytarabine 독성에 의한 혈관손상으로 설명하고 있어, 악성종양 환자에서 항암제에 의해 유발된 HSP을 완전히 배제하기는 어렵다.

결론적으로 악성종양과 관련되어 발생하는 HSP은 드물지만 악성종양 환자에서 자반성 피부병변, 관절통, 복통, 혈변, 혈뇨 및 단백뇨 등의 증상이 발생했을 때 원인 감별의 하나로 두고 진단적 접근을 해야 하며, 만일 HSP을 진단받은 환자라면 이러한 혈관염이 암과 관련해서 발생할 수 있다는 점을 숙지하여 잠재되어 있는 혹은 재발하는 암을 조기에 발견할 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lawee D. Atypical clinical course of Henoch-Schonlein purpura. *Can Fam Physician* 2008;54:1117-20.
2. Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S66-8.
3. Kim ID, Lee SG, Lee HJ, Jo WS, Choi YJ, Shin HJ, et al. A case of Henoch-Schönlein purpura associated with diffuse large B cell lymphoma. *Korean J Hematol* 2007; 42:162-6.
4. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:S65-70.
5. Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, Matsue H, Shimada S. A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:394-401.
6. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-21.
7. Fain O, Guillevin L, Kaplan G, Sicard D, Lemaire V, Godeau P, et al. Vasculitis and neoplasms: 14 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;142:486-504.
8. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults: associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:403-18.
9. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Paries J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:1473-80.
10. Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors: a case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1994;154:334-40.
11. Ng JP, Murphy J, Chalmers EM, Hogg RB, Cumming RL, Peebles S. Henoch-Schönlein purpura and Hodgkin's disease. *Postgrad Med J* 1988;64:881-2.
12. Mitchell DM, Hoffbrand BI. Relapse of Henoch-Schönlein disease associated with lung carcinoma. *J R Soc Med* 1979;72:614-5.
13. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:179-87; quiz 187-9, 222.
14. Weidmann B, Mulleneisen N, Bojko P, Niederle N. Hypersensitivity reactions to carboplatin. Report of two patients, review of the literature, and discussion of diagnostic procedures and management. *Cancer* 1994;73:2218-22.
15. Aktas B, Topcuoglu P, Kurt OK, Ensari A, Demirer T. Severe henoch-Schönlein purpura induced by cytarabine. *Ann Pharmacother* 2009;43:792-3.