Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 52, No. 6, Jun, 2002

□증 례□

항암치료 후 완전관해된 소세포암과 동반된 막성사구체신염 1예

영남대학교 의과대학 내과학교실

백종해, 박지영, 유성근, 박혜정
신경철, 정진홍, 이관호

= Abstract =

A Case of Membranous Glomerulonephritis Associated with Small Cell Lung Cancer Being Complete Remmission with Chemotherapy

Jong Hae Pack, M.D., Ji Young Park, M.D., Sung Keun Yu, M.D.,
Hye Jung Park, M.D., Kyeong Cheol Shin, M.D.,
Jin Hong Chung, M.D., Kwan Ho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Colleage of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Paraneoplastic nephrotic syndrome can be diagnosed from its clinical and immunological features. The development of several types of glomerular injury in patients with cancer have been recognized, and are considered as paraneoplastic syndrome. Most prominent are the occurrence of membranous glomerulonephritis in patients with carcinomas. We report a case of a 60-year-old-man with small cell lung cancer presenting as nephrotic syndrome. A renal biopsy revealed membranous glomerulonephritis. Six lots of chemotherapy were administered, which led to a complete tumor response with total resolution of the nephrotic syndrome following treatment. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 633-639)

Key words : Small cell lung cancer, Membranous glomerulonephritis.

Address for correspondence :
Kwan Ho Lee, M.D.
Yeungnam University Hospital, Department of Internal Medicine
317-1 Daemyung Dong, Namgu, Daegu, 705-035
Phone : 053-620-3838 Fax : 053-654-8386 E-mail : ghlee@med.yu.ac.kr

서 론

악성질환에 동반되는 신증후군은 비교적 드문 질환으로 1922년 Gallway가 신외 악성종양과 신증후군 사이에 관계가 있다는 것을 기술했으며 1966년 Lee 등[1] 악성종양과 신증후군이 동시에 발병한 11예를 보고한 이래 악성종양과 신증후군의 관련성이 알려지게 되었다. 현재까지 신증후군이 가장 흔히 동반되는 악성종양은 호즈킨씨병이, 병리학적 소견으로 호즈킨씨병인 경우 미세변화 병변이 가장 흔하고 고형암인 경우 막성신증이 가장 흔하다[2]. 막성신증은 성인환자, 특히 40세 이상에서 발생하는 신증후군의 가장 흔한 원인이며, 약 7-11% 정도가 고령에서 발생 빈도가 높은 암종과 동반된다.

악성종양과 동반되는 신증후군은 종양특이항원(tumor specific antigen)을 포함한 면역복합체가 사구체에 침착하여 발생하는 것으로 생각하고 있다[3]. 신증후군은 암질환의 전구기에 주로 나타나며, 악성종양이 치료된 후 단백뇨가 소실되지만, 재발할 경우 단백뇨가 다시 증가하는 것이 관찰되어 종양의 활동성과 신증후군의 정도와는 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.

저자들은 소세포폐암에 동반된 막성신증이 전신항암치료 후 종양의 완전 관해와 더불어 신증후군의 관해가 동시에 일어난 경우를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 조○국, 60세 남자

주 소 : 수 개월 동안 지속되는 우측 상지의 방사통

주증상 : 환자는 수 개월 전부터 우측 상지의 방사통이 있어 신경외과에서 제 6, 7 번 경추에 추간판 탈출증으로 진단되어 수술하려 하였으나 흉부엑스선 사진상 좌측 폐문주위에 3cm 크기의 종괴가 발견되어 입원하였다. 환자는 전신증상 및 호흡기증상은 전혀 없었다.

과거력 : 30년 전 폐결핵으로 진단받고 완전히 치료하였음.

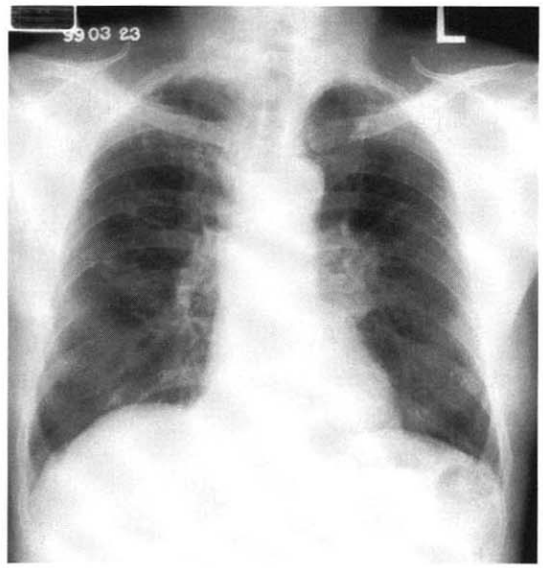

Fig. 1. Lymphadenopathy in left perihilar area.

가족력 : 특이 사항 없음

흡연력 : 하루에 한갑씩 30여년 동안 흡연 (1갑/1일, 30갑년)

직업력 : 특이 사항 없음

진찰 소견 : 입원 당시 혈압은 140/100mmHg, 맥박 70회/분, 체온 36.7℃, 호흡수 18회/분 이었다. 외관상 안면부종이나, 경정맥 팽창은 없었으며, 경부에 촉지되는 림프절 종대는 없었다. 흉부청진 결과 이상소견은 없었으며, 복부 및 사지의 이상소견도 없었다.

검사실 소견 : 입원당시 말초혈액검사결과 백혈구수 8,100/ml, 혈색소 15g/dl, 혈구 용적비 44%, 혈소판 수 308,000/ml, 그리고 적혈구 침강속도는 25mm/H 이었다. 동맥혈 가스분석 결과 PaO_2 61mmHg로 약간의 저산소혈증이었으며, 소변 검사상 단백뇨가 (+++)로 확인되었으나 농뇨나 혈뇨는 없었다. 24시간 뇨화학검사에서 단백뇨는 6gm/24hrs이었으며, 혈청 크레아티닌 청소율은 113.6ml/min이었다. 생화학검사상 칼슘 8.2mg/dl, 총단백 4.7g/dl , 알부민 2.8g/dl, 총콜레스테롤 395mg/dl,

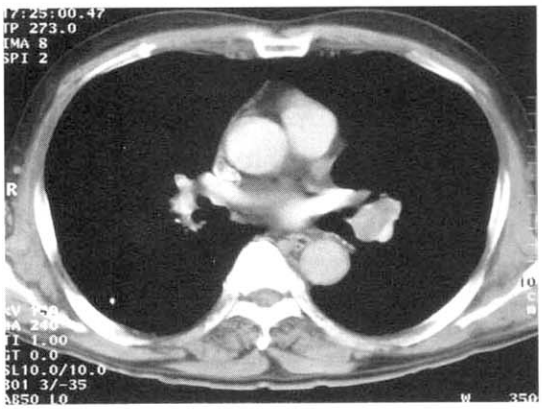

Fig. 2. 3cm sized solid mass, which located between left secondary carina and left inferior pulmonary artery.

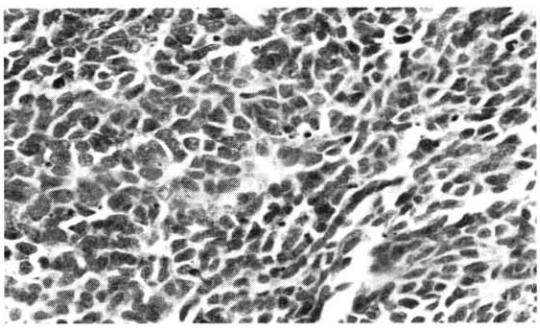

Fig. 3. The tumor is composed of small round cells with scant cytoplasm, finely granular chromatin, and inconspicuous nucleoli (H&E stain, ×400).

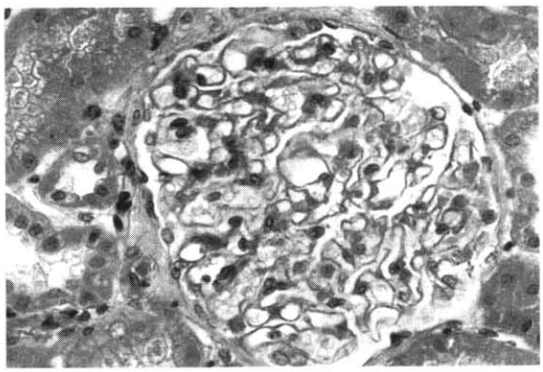

Fig. 4. Trichrom stain of the glomerulus shows thickening of capillary wall which there are no cellular proliferation (×400).

Fig. 5. Electron microscopically, small electron dense deposits are along the epithelial side of basement membrane between deposits and interposition of basement membrane forms the spikes (×700).

혈청크레아티닌 1.2mg/dl이었다. 혈청검사 결과 VDRL 및 항핵항체는 음성이었으며 C_3 89.5mg/dl, C_4 44.2mg/dl이고, ASO는 60IU/ml이었다. B형 간염 표면항원 및 항체는 음성이었다.

방사선학적 소견 : 단순 흉부엑스선 사진촬영 결과 왼쪽 폐문부에 종괴성 음영이 의심되었으며(Fig. 1), 흉부전산화 단층촬영결과 좌측 기관분기부와 좌하엽 폐동맥 사이에 약 3cm정도의 종괴와 좌측 폐문 주위에 림프절 종대가 있었다(Fig. 2).

기관지 내시경검사 : 기관지내 이상소견은 없었다.

조직학적 소견 : 종괴는 경피폐침생검으로 도달할 수 없는 위치에 있어, 개흉한 후 좌폐 절제술과 폐문 및 종격동 림프절 절제를 시행하였다. 단백뇨의 원인을 확인하기 위하여 경피신침생검을 하였다. 수술 후 얻은 폐내 종괴는 핵이 거의 보이지 않으며, 가는 알갱이 모양의 크로마틴과 세포질이 적은 작고 둥근모양을 하고 있어 소세포암으로 진단되었다(Fig. 3). 신생검 조직검사 결과 광학현미경상 사구체의 혈관벽은 비후되어 있었고 세포수는 정상이었다(Fig. 4). 전자현미경상 기저막이 비후되어 있었으며, 기저막의 표피하층

에 면역복합체가 침착된 것이 관찰되어 막성 사구체신염으로 진단되었다(Fig. 5).

치료 및 경과 : 환자는 CAV(cyclophosphamide 1200mg/m^2, adriamycin 50mg/m^2, vincristine 1.4mg/m^2)와 EP(etoposide 1200mg/m^2, cisplan 60mg/m^2)로 복합 전신항암요법을 3주 간격으로 6회 실시하였다. 치료가 끝난 후 흉부엑스선 검사와 흉부전산화 단층촬영결과 종양은 완전관해상태이었으며 재발한 증거는 없었다. 24시간 뇨단백은 처음 6g에서 치료 후 0.5g으로 정상범위로 회복되었다. 환자는 현재 전신항암화학요법 후 24개월 동안 재발하지 않고 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

종양환자에서 나타나는 신증후군은 암세포에 의한 직접적인 신장침범, 정맥혈전, 아밀로이드 침윤, 그리고 방종양성 증후군(paraneoplastic syndrome) 등으로 분류할 수 있으며, 방종양성 증후군인 경우 종양이 발견되기 전부터 신증후군이 나타나기도 있다. 종양과 관련된 막성신증인 경우 신증후군으로 진단될 당시 1/3-3/4에서 종양이 발견되지만 막성신증이 종양의 전구증상으로 유일하게 나타나기도한다.

일반적으로 신증후군이 가장 흔히 동반되는 악성종양은 호즈킨씨병인데 미세변화성 신증군이 가장 흔하고, 아밀로이드증, 막성 사구체신염, 소상경화증, 막증식성 사구체신염 등이 동반된다[3]. 호즈킨씨병 환자가 신증후군이 발생하는 기전은 잘 밝혀져 있지 않으나, 전신항암요법이나 방사선치료를 할 경우 호즈킨씨병의 호전과 더불어 단백뇨가 감소하는 것으로 알려져 있다[4]. 고형암과 연관된 사구체질환의 유병률은 약 3~13%정도이지만, 60세 이상 환자의 유병률은 22% 정도로 훨씬 높다. 고형암과 동반되는 신병변은 막성 사구체신염이 60~80%정도로 가장 흔하며, 그 외 미세변화성 신증후군, 막증식성 사구체신염 등이 있다. 막성 사구체신염은 폐암, 위장관의 악성종양, 그리고 유방암 등에서 흔히 동반되며, 자궁암, 신장암, 방광암, 전립선암 등에서도 발견된다[1,5,6]. 악성종양과 연관된 막성 사구체신염은 발생시기가 뚜렷한데, 대부분 악성종양 발견 전 · 후 12개월 이내에 발생한다. 이들 중 약 40~45%는 종양의 전구증상으로, 40%는 종양이 진단됨과 동시에 발견되고, 나머지 15~20%는 악성종양이 발견된 후 막성 사구체신염이 발생하는 것으로 알려져 있다[5].

악성종양과 관련된 막성신증은 종양특이항원을 포함한 면역복합체가 사구체에 침착하여 발생하는데 Couser 등[8]은 신증후군이 동반된 대장암 환자의 사구체에서 종양태아항원(carcinoembryonic antigen: CEA)-항체가 결합된 면역복합체를 확인하였고, 동물실험에서 면역복합체의 침착으로 발생한 신병변에서 막성신증 소견을 확인하였다. 막성 사구체신염이 동반된 악성종양은 대체로 예후는 나쁜데, 환자의 평균생존기간은 악성종양 발견 후 3개월 정도이며, 막성신증보다는 대부분 악성종양 자체에 의하여 사망한다.

막성신증은 여러 원인에 의하여 발생하며 환자의 임상적 경과도 다양하다. 막성신증의 자연경과는 크게 세가지 정도로 구분할 수 있다. 단백뇨가 있으나 수년동안 신기능이 정상적으로 유지되면서 자연관해가 일어나거나, 단백뇨 및 신기능이 악화와 호전을 반복하기도 한다. 또한 신기능이 계속 저하되어 10-15년내 만성 신부전으로 진행하기도 한다. 만성 신부전으로 진행하는데 관계되는 요소는 연령, 성별, 고혈압, 단백뇨의 정도, 진단당시 신기능, 혈중 알부민농도, 고지질혈증, 병리조직학적 소견, 그리고 조직적합성항원 등이 관계있다고 하지만 연구자에 따라 차이가 많은 것이 사실이다.

남자의 예후가 나쁘다는 의견이 많으며, 특히 50세 이상인 경우 만성신부전으로 진행하는 경우가 많다고 보고하고 있다[10]. 그러나 이 등[11]은 성별이나 나이는 막성신증이 만성신부전으로 진행하는 것과는 관계가 없다고 보고하여 차이가 있었다. 적극적인 치료에도 불구하고 혈압이 조절되지 않는 고혈압 환자들이 신부전으로 진행하는 경우가 많다는 주장도 있지만[10], 막성

신증이 만성 신부전으로 진행하는데 고혈압은 관계없다는 의견도 있다[12]. 신증후군 범위 이상의 단백뇨는 막성신증이 만성 신부전으로 진행된는 것을 예측할 수 있는 인자라는 의견이 많지만[10], 이 등[11]은 70명의 환자를 대상으로 분석하여 신증후군 범위 이상의 단백뇨는 만성신부전으로 진행하는 것을 예측할 수 있는 인자가 아니라는 연구결과를 보고하여 외국의 보고와 차이가 있었다. 막성신증으로 처음 진단될 당시의 신기능은 만성 신부전으로 진행하는 것을 예측할 수 있는 중요한 인자인데, 진단당시의 크레아티닌 청소율이 낮고 혈청 크레아티닌농도가 높은 경우 만성 신부전으로 진행할 가능성이 높다[10]. 이 등[11]은 혈청 크레아티닌농도가 1.4mg/dL 이상인 경우와 혈중 알부민농도가 낮은 경우 만성 신부전으로 이행할 가능성이 높다는 사실을 확인하였다. 또한 고콜레스테롤혈증(>260mg/dL)이 만성 신부전으로 진행하는 것을 예측할 수 있는 중요한 인자라는 보고도 있으나[13], 이 등[11]은 이들은 서로 관계없는 것으로 보고하였다. 그러나 막성신증이 만성 신부전으로 진행하는 것을 예측할 수 있는 확실한 단일지표는 분명하지 않으며, 어떤 한 시점에서 파악한 인자보다는 동일한 인자를 일정기간 시간을 두고 파악하여 이들 인자의 변화가 환자의 신기능 변화를 예측할 수 있는 가장 믿을만한 인자가 될 수 있으리라 생각한다.

병리조직학적 소견 중 막성신증의 예후에 영향을 미치는 인자는 초점성 사구체경화증이나 혈관, 보우만낭, 그리고 신세뇨관 등 간질내 병변이 있을 때 만성 신부전으로 진행하는 경우가 많다[13]. 그러나 조직학적 병기는 신기능 저하를 예측하는데 유용하지 않다는 의견이 많고, 이 등[11]도 신간질의 염증소견이나 섬유화가 만성 신부전으로 진행하는 것을 예측할 수 있는 인자로 보고하였다.

막성신증의 치료는 부신피질호르몬 단독치료 및 부신피질호르몬과 cyclo-phosphamide 혹은 chlorambucil과 같은 세포독성약제를 병용하여 사용하는 것이 일반적이다. 부신피질호르몬은 단백뇨의 부분관해 및 완전관해를 유도하여 신장기능을 유지시키기 때문에 막성신증의 초기치료로 많이 사용되고 있다. 또 혈청 크레아티닌이 증가된 경우 부신피질호르몬 충격요법은 혈청 크레아티닌을 정상으로 회복시킬 수도 있다. 또 막성신증의 병리조직학적 병기 1기는 부신피질호르몬에 잘 반응하지만 2기 이상은 잘 반응하지 않는 것으로 알려져 있다. 부신피질호르몬과 cyclophosphamide 혹은 chlorambucil과 같은 세포독성약제를 병용하여 사용할 경우 단백뇨의 완전관해 및 혈청 크레아티닌이 증가된 경우에도 유효하며, 박 등[14]도 부신피질호르몬 충격요법과 chlorambucil을 병용하여 단백뇨의 관해를 유도하였다.

Cattran[15]은 막성신증을 혈청 크레아티닌농도 및 크레아티닌 청소율, 그리고 단백뇨의 정도를 참고하여 만성 신부전으로 진행할 위험정도에 따라 환자를 분류하였다. 혈청 크레아티닌농도 및 크레아티닌 청소율이 정상이고 단백뇨가 3.5g/day 미만인 경우는 저위험도의 환자, 혈청 크레아티닌농도 및 크레아티닌 청소율이 정상이거나 거의 정상범위를 유지하고 단백뇨가 3.5-6.0 g/day 정도로 6개월 이상 지속되는 경우 중등도 위험도의 환자, 그리고 단백뇨가 ≥6.0g/day로 6개월 이상 지속되고 혈청 크레아티닌농도가 정상이상이거나 관찰기간 동안 증가할 때는 고위험도의 환자로 분류하였다. 저위험도의 환자는 임상적으로 예후가 좋기 때문에 면역억제제의 사용은 권장되지 않으며, 단백뇨의 감소와 혈압을 조절하기 위하여 안지오텐신 전환효소억제제를 반드시 사용하여야한다. 그러나 만성 신부전으로 전혀 진행하지 않는 것은 아니므로 단백뇨의 정도나 신기능은 정기적으로 확인해야한다. 중등도 위험도의 환자는 부신피질호르몬을 단독으로 사용할 경우 신증후군의 완전관해는 거의 유도되지 않는다. 부신피질호르몬과 세포독성약제를 병용은 단백뇨의 부분 및 완전관해를 유도하고 만성 신부전으로 이행하는 빈도가 감소한다. 또 약제 부작용이 발생하는 경우도 비교적 낮아 치료에 대한 환자의 순응도도 좋은 편이다. 고위험도의 환자는 처음부터 신기능이 저하된 경우로 부신피질호르몬 단독투여는 대부분 임상적 의미가 없다. Methyl-prednisolone 충격요법 역

시 신기능 저하를 일시적으로 막을 수는 있으나 결국 환자는 만성 신부전으로 진행하며, methylprednisolone 충격요법과 cyclophosphamide를 병용하여도 부신피질호르몬 단독 사용에 비하여 임상적 이득이 거의 없다. Cyclosporin을 사용할 경우 신기능이 저하되는 속도가 느려지고 크레아티닌 청소율이 호전된다는 보고가 있다.

저자들은 소세포폐암과 막성 사구체신염이 동시에 발견되어 전신항암화학치료 후 종양의 완전관해와 더불어 단백뇨의 정도가 정상범위로 감소한 예를 관찰하였다. 그러나 본 증례가 악성종양과 관련된 막성신증이라는 사실을 증명하기 위해서는 신생검으로 종양특이항원이 포함된 면역복합체가 사구체에 침착된 것을 확인하여야 하지만 그렇게 하지는 못하였다. 본 증례의 막성신증이 반드시 악성종양과 관계된 것이라고 단정할 수 없는 것은 사실이지만 치료과정의 변화를 고려할 때 악성종양과 관계된 막성신증이라고 생각된다. 또 환자의 단백뇨의 소실이 전신항암치료에 의한 소세포암의 관해에 의한 것인지 치료약제로 사용된 cyclophosphamide에 의한 것인지는 분명하지는 않다. 더욱이 항암제로 사용될 때 cyclophosphamide의 용량(1,200 mg/m^2)은 막성신증에 사용되는 용량(2mg/kg/day)에 비하여 훨씬 높아 단백뇨의 소실이 소세포암의 완전관해보다는 cyclophosphamide의 작용일 가능성도 있다. 그러나 이러한 사실은 앞으로 환자를 정기적으로 추적검사할 경우 확인할 수 있으리라 생각한다. 국내의 경우 이 등[16]은 조기위암과 동반된 막성신증이 수술 후 완전관해된 1예가 보고되었으나 이 환자의 경우 항암제 사용여부는 확인할 수 없었다.

결론적으로 40세 이상에서 발견되는 막성신증 환자는 관계된 질환으로 악성종양을 고려해야 하며, 이에 대한 적극적인 검사가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

요 약

저자들은 소세포폐암과 막성신증이 동시에 발견된 60세 남자 환자에서 수술 및 전신항암치료 후 폐암의 완전관해와 더불어 단백뇨가 소실되었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J : The association of cancer and the nephrotic syndrome. Ann Intern Med 1966 64(1):41-51.
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. Costanza ME, Pinn V, Schwartz RS, Nathason L : Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. N Engl J Med 1973;289(10):520-2.
4. Kaplan BS, Klassen J, Gault MH : Glomerular injury in patients with neoplasia. Annu Rev Med 1976;27:117-25.
5. 문한림, 김용수, 윤영석, 이경식, 방병기, 김동집, 왕영필, 양기화, 심상인,홍설유. 소세포암에 동반된 막성신증 1예. 대한의학협회지 1990;33:1038-42.
6. 양철우, 배시현, 진종율, 김관형, 김석영, 방병기. 소세포암의 전구임상소견으로서의 막성신증 1예. 대한신장학회지 1993;12:115-8.
7. 이재성, 송경일, 차미경, 김정호, 박민선, 진소영, 한동철, 이상구, 황승덕, 이희발 : 조기위암과 연관된 막증식성사구체신염 1예. 대한신장학회지 1995;14:228-32.
8. Couser WG, Wagonfeld JB, spargo BH, Lewis EJ : Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma, Am J Med 1974;57:962-70.
9. Ponticelli C, Garella S, Cohen JJ, Harrington JT,

kassier JP, Madas NE, Zusman CJ. Prognosis and treatments of membraneous nephropathy. Kidney Int 1986;29:927-40.

10. Tu WH, Petitti DB, Biava CC, Tulunay O, Hopper J Jr. Membraneous nephropathy : predictors of terminal renal failure. Nephron 1984;36:118-24.
11. 이태희, 서상혁, 장국진, 박성배, 김현철, 박관규. 성인 특발성 막성신염의 예후인자. 대한신장학회지 1997;16:266-73.
12. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993;329:85-9.
13. Toth T, Takebayashi S. Factor contributing to the outcome in 100 adult patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. Int Uro Nephrol 1994;26:93-106.
14. 박성배, 주일, 김현철. 성인 특발성 막성신염의 임상적 고찰. 대한내과 학회지 1995;48(4):486-94.
15. Cattran D. Management of membranous nephropathy. Nephrology 2000;5:209-13.
16. 이재성, 송경일, 차미경, 김정호, 박민선, 진소영, 한동철, 이상구, 황 승덕, 이희발. 조기위암과 연관된 막증식사구체신염 1예. 대한신장학회지 1995;14(2):228-32.