

Von Recklinghausen 병에 동반된 폐암 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실

한요셉, 강홍모, 한민수, 유지홍

= Abstract =

A Case of Lung Cancer associated with von Recklinghausen's Disease

Yo Seb Han, M.D., Hong Mo Kang, M.D., Min Soo Han, M.D., Jee-Hong Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

Von Recklinghausen's disease is an autosomal dominant hereditary disease associated with characteristic café-au-lait spots of skin and multiple neurofibromatosis. It is complicated by malignancies, which in most cases is neurofibrosarcoma. The development of lung cancer in von Recklinghausen's disease is rare. A 61-year-old male was admitted for cough and sputum for 20 days. He had multiple café-au-lait spots and subcutaneous neurofibromas in whole body area and Lisch nodules in both iris and he had been diagnosed von Recklinghausen's disease 35 years ago. Chest radiography showed emphysematous bullae in both upper lung field and mass in right upper lung field. Chest CT scan revealed subcarinal lymph node enlargement. Bronchoscopic biopsy was done in mass in superior segment of right lower lobe and the results showed squamous cell carcinoma. The presence of von Recklinghausen's disease and lung cancer are noteworthy. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 46 : 604-608)

Key words : Von Recklinghausen's disease, Lung cancer

서 론

Von Recklinghausen 병은 상염색체성 우성으로 유전되는 질환으로 다발성신경섬유종과 café-au-lait spots이 특징적이며 악성종양이 잘 동반되는데 대부분 신경섬유육종이며 폐암이 동반되는 경우는 매우 드물다. 저자들은 61세 Von Recklinghausen 병 환자에 동반된 폐암 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○태, 남자 61세

주 소 : 기침, 객담

현병력 : 내원 20일전 부터 기침, 농성객담, 호흡곤란 등이 발생하여 본원 한방병원을 방문하여 흉부 X선 및 흉부전산화단층촬영후 폐암이 의심되어 내과로 전원되었다.

과거력 : 20년전 폐결핵을 진단받은후 1년간 항결핵



Fig. 1. Multiple variable sized papules and nodules were seen in whole body skin and axillary freckles were also seen.

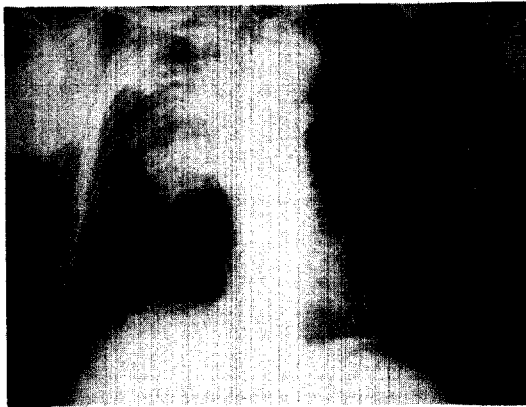


Fig. 2. Chest PA showed that increased heterogeneous opacities were noted at right upper lung field and multiple emphysematous bullae were noted on both upper lung field.

제를 복용한후 완치판정을 받았으며 35년전에 신경섬유종을 진단받았다.

개인력 : 흡연 및 음주력은 없었다.

직업력 : 이황화탄소를 다루는 공장에서 30년간 근무하였으며 7년전 퇴직하였다.

계통적 검사 : 피로감, 체중감소(4kg/1달), 전신쇠약감, 기침, 농성객담, 기침시 호흡곤란, 식욕감퇴가 있었으며 각혈이나 청색증은 없었다.

진찰소견 : 내원당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 80 회/분, 체온은 37.4℃였고, 의식은 명료하였으며

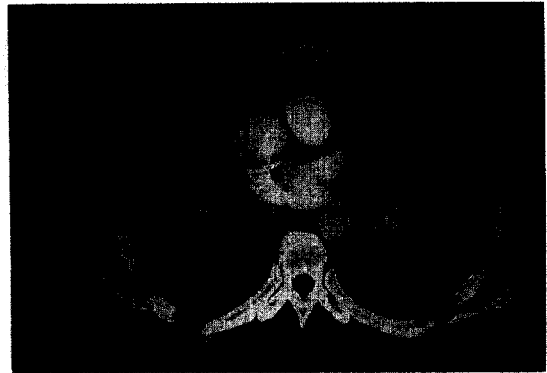


Fig. 3. Chest CT scan showed that mass with heterogenous attenuation on superior segment of right lower lobe with enlarged subcarinal lymph node.

전신의 피부에 다양한 크기의 다결절성 병변 및 직경 1.5cm이상의 café-au-lait spots이 관찰되었다(Fig. 1). 폐음은 우폐야에서 거칠었고, 복부소견상 간비종대는 없었다.

검사 소견 : 말초혈액검사상 백혈구 $10700/\text{mm}^3$, 혈색소 11.8g/L, 혈소판 $601000/\text{mm}^3$ 이었고, 동맥혈 가스분석검사는 pH 7.42, PaCO_2 39.6mmHg, PaO_2 86.6mmHg, HCO_3^- 25.9mmol/L, 산소포화도 96.7%였다. 혈청생화학검사상 알부민 3.7g/dL, AST 12IU/L, ALT 10IU/L, Na 140mmol/L, K 4.3mmol/L, Cl 103mmol/L였으며 소변검사는 정상이었다. 폐기능검사상 FVC 2.21 L(예측치의 75%), FEV_1 1.26 L(예측치의 56%), FEV_1/FVC 57%, $\text{FEF}_{25-75\%}$ 0.56 L/sec(예측치의 22%), TLC 4.17L(예측치의 103%), DLCO 14.4ml/min/mmHg(예측치의 93%)로 폐쇄성 변화를 보였다.

방사선 검사 : 흉부 X선 소견상 우상부폐야에 불균질의 혼탁한 병변과 양측 상폐야에 다양한 크기의 수포성 변화가 관찰되었으며(Fig. 2), 흉부전산화단층촬영 영상 양측상엽에 수포성 변화가 있었고 우하엽상분절에 직경 4cm의 비교적 경계가 분명한 원형의 종괴가 있었으며 그 내부에는 다양한 밀도를 보였고 일부 기포성 공간이 있고 하용골 임파절이 커져있었다(Fig. 3).



Fig. 4. Section disclosed portion of bronchial wall, partly replaced by neoplastic nests of moderately well differentiated squamous carcinoma cells (HE stain $\times 200$).

복부초음파소견상 특이소견은 없었다.

기관지내시경 검사: 기관이 우측으로 편이되어 있었고 좌측 주기관지는 정상이었으나 우하엽의 상분절이 안에서 자라나오는 결절성 종물에 의해 막혀 있었고 종물의 조직생검을 시행하여 편평세포암으로 진단되었다(Fig. 4).

피부조직검사: 가늘고 파상인 교원섬유가 여러 방향으로 엉성하게 배열된 사이사이에 방추상의 핵이 흩어져 있으며 S-100 염색에 양성이었다.

임상경과: 환자는 편평상피세포암 3기(T₂N₂M₀)로 진단되어 수술을 권유했으나 거부하여 항암제 치료 도중 폐혈증으로 사망하였다.

고 안

Von Recklinghausen 병은 3000명당 1명의 빈도로 발생하며 상염색체성 우성으로 유전되는 질환으로 신경통의 분화 및 증식의 장애로 발생한다¹⁾. 임상증세로는 café-au-lait spots, 신경섬유종, Lisch nodules, 거대두개, 중추신경계 종양, 골격계이상, 악성종양, 갈색세포종, 지능장애, 언어장애, 고혈압, 뇌혈관질환, 경련 등이 나타난다¹⁾.

Von Recklinghausen 병이 악성종양과 연관되어

있다는 사실은 잘 알려져 있으며 대부분은 신경섬유종종이나²⁾ 그외에도 대장암³⁾, 부신종⁴⁾, 뇌암⁵⁾ 등이 있다. Von Recklinghausen 병 환자에서 폐암의 발생은 매우 드물어 Brasfield와 Das Gupta⁶⁾의 보고에 의하면 110예중 단 1예에서 있었고 일본에서는 11예를 보고하였고 이중 72.9%가 선암이었다⁷⁾. Von Recklinghausen 병에서 폐암이 발생하는 기전은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았지만, von Recklinghausen 병은 상염색체성 우성으로 유전되는 질환으로 von Recklinghausen 병 유전자(Nf 1 유전자)가 17번 염색체 장완의 11.2에 위치하며 종양억제 유전자로 작용한다^{8,9)}. Von Recklinghausen 병 유전자의 생산물인 neurofibromin은 전구종양유전자인 ras 유전자의 조절에 관여하는데 ras 유전자의 손상은 여러 종류의 종양의 발생과 관련있다¹⁰⁾. Fukuyama 등은 비소세포성폐암 환자 159 예중 6.9%에서 ras 유전자의 변이가 있음을 보고하여¹¹⁾ von Recklinghausen 병 유전자의 변이와 비소세포성 폐암의 발생의 연관성을 추정해 볼수 있다. 17번 염색체 단완에 있는 종양억제 유전자인 p53 변이가 소세포성 폐암의 70%, 선암의 33%에서 발견되나¹²⁾ von Recklinghausen 병 유전자의 위치와 달라 p53 유전자의 변이를 von Recklinghausen 병에서의 폐암의 발생과 연관 지을 수는 없다. 그러나, Li 등은 p53과 독립적인, 17번 염색체 장완에 있는 또 다른 종양억제 유전자의 변이가 비소세포성 폐암의 발생에 영향을 미친다고 주장하여¹³⁾ 추후 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. Von Recklinghausen 병 환자의 폐의 수포성 병변에서 폐암 발생이 드물게 보고되며^{14,15)} 폐암과 폐의 수포성 변화와의 연관성은 1951년에 처음 보고된 이래¹⁶⁾ Koroll¹⁷⁾과 Goldstein¹⁸⁾ 등에 의해 그 연관성이 확인 되었고 Stoloff 등은 폐기종성 수포가 있는 경우가 그렇지 않은 경우보다 폐암의 발생빈도가 32배 높았음을 보고하였다¹⁹⁾. 이러한 연관성은 발암물질이 항탄력소용해요소를 억제하여 폐포내 벽구조의 편이를 일으키고 뒤이어 수포형성이 이루어진다는 것과 체질적 또는 선천적인 요소들로 인해 수포성 병변이

폐암을 유발할 수 있다는 것을 암시한다²⁰⁾. 그러나 본 환자의 경우 폐암 발생부위와 수포성 병변이 있는 부위가 다르기 때문에 이러한 연관성을 본 환자에게 적용하기는 어려운 것으로 생각된다.

요 약

Von Recklinghausen 병에 동반되는 악성종양은 주로 신경섬유육종이지만 드물게는 폐암이 동반되는 경우가 보고되고 있고 ras 유전자가 양 질환의 발생에 영향이 있음이 알려져 있어 앞으로 이에 관한 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Riccardi VH : Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Eng J Med 305 : 1617, 1981
2. D'Agostino AN, Soule EH, Milieu RH : Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis. Cancer 16 : 1016, 1963
3. Jenkins DH, Gill W : A case of carcinoma of the colon in association with neurofibromatosis. Br J Surg. 59:322, 1972
4. Siegelmann SS, Zavod R, Hecht H : Neurofibromatosis, polycystic kidneys and hypernephroma. NYJ Med 71 : 2431, 1971
5. Rodriguet HA, Berthrong M : Multiple primary intracranial tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis. Arch Neurol 14 : 467, 1966
6. Brasfield RD, Das Gupta TK. Von Recklinghausen's disease. A clinicopathologic study. Ann Surg 175 : 86, 1972
7. Itoi K, Yangai K, Okubo K : A case of lung cancer in a patient with von Recklinghausen's disease. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 30 (2) : 317, 1992
8. Minna Poyhonen, Solja Niemela, Riitta Herva : Risk of malignancy and death in neurofibromatosis. Arch Pathol Lab Med 121 : 139, 1997
9. Scizinger BR, Rouleau GA, Ozelins LJ : Genetic linkage of von Recklinghausen's neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. Cell 49 : 589, 1987
10. Karen Cichowski, T. Shane shira, Tyler Jacks : Nf1 gene targeting : toward models and mechanisms. Seminars in cancer biology 7 : 291, 1996
11. Fukuyama Y, Mitsudomi T, Sujo K, Ishida T : K-ras and p53 mutations are independent unfavorable prognostic indicator in patients with non small cell lung cancer. Br J Cancer 75(8) : 1125, 1997
12. M. S. Greenbalt, W.P. Bennett, M. Hollstein, C. C. Harris : Mutations in the p53 tumor suppressor gene : Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Research 54 : 4855, 1994
13. Frong KM, Kida Y, Zimmerman PV, Ikenaga M, Smith PJ : Loss of heterogeneity frequently affects chromosome 17q in non small cell lung cancer. Cancer Research 55(19) : 4268, 1995
14. Yuji Shimizu, Satoshi Tsuchiya : Von Recklinghausen's disease with lung cancer derived from the wall of emphysematous bullae. Int Med 33 (3):167, 1994
15. Nagai H, Kurashira A, Yoneda R : A case of Recklinghausen's disease associated with multiple emphysematous bullae and lung cancer. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 27(5) : 625, 1989
16. Bass HE and E Singer : Co-existing lobar adenocarcinoma and cystic disease of the lung. Ann Intern Med 34 : 498, 1953
17. Korol Ek : The correlation of carcinoma and con-

- genital cystic emphysema of the lung. Dis Chest
23 : 403, 1953
18. Goldstein MJ, GL Snider, M Liberson : Broncho-
genic carcinoma and giant bullous disease. Am
Rev Respir Dis 97 : 1062, 1968
19. Stoloff IL, Kanofsky P, Magilner L : The risk of
lung cancer in males with bullous disease of the
lung. Arch Environ Health 22 : 163, 1971
20. Javier J, Zulueta, Stephen M : Lung cancer in a
patient with bullous disease. Am J Respir Crit
Care Med 154 : 519, 1996
-