

가족성 선종성 대장 용종증이 동반된 Bronchial Carcinoid*

- 1례 -

김 용 환* · 조 규 도* · 김 치 경* · 이 선 희* · 김 세 화* · 이 흥 균*

- Abstract -

Bronchial Carcinoid with Familial Adenomatous Polyposis Coli*

- 1 Case -

Yong Whan Kim, M.D.*, Kyu Do Cho, M.D.*, Chi Kyung Kim, M.D.*,
Sun Hee Lee, M.D.*, Se Wha Kim, M.D., and Hong Kyun Lee, M.D.*

Carcinoid tumors can be ubiquitous, but most will originate in four sites: appendix (38%), small intestine (24%), rectum (13%) or bronchus (11.5%). And bronchial carcinoids are rare, accounting for only 1% to 6% of all primary lung tumors.

Familial adenomatous polyposis coli, the most common form of the polyposis syndromes attributable to a genetic defect, is defined by demonstration of at least 100 adenomatous polyps in the large intestine.

We experienced a case of typical bronchial carcinoid with familial adenomatous polyposis coli in 23 year old female patient, which was surgically treated by left lower lobectomy.

서 론

Carcinoid 종양은 신체에서 비교적 광범위한 발생 분포를 보이는데, 특히 장과 기관지에서 주로 발생된다¹⁾. 처음으로 임상에 보고된 것은 1907년 Oberndorfer가 장에 발생한 종양중 선암보다 양성의 경과를 보이는 종양들을 구분하여 "Karzinoide" 혹은 carcinoid라고 명칭하여 보고 하였으며, 그 후에 이러한 종양에서 안면 홍조, 천명, 설사 및 판막성 심장질환 등을 포함하는 일종의 증후군이 유발된다는 것이 밝혀

졌다²⁾.

기관지에 발생한 carcinoid는 악성 폐종양으로 분류되며, 원발성 폐암의 1% 내지 6%의 발현도를 보이는 것으로 보고되어 있다^{3,4)}.

가족성 선종성 대장 용종증(Familial adenomatous polyposis coli)은 상염색체 우성으로 유전되는^{5,6)} 매우 희귀한 질환으로, 대장에 100개 이상의 다발성 선종이 존재하는 질환으로 정의되며⁷⁾, 1721년 Menzel에 의해 처음으로 보고되었다. 그후 1882년 Cripps가 유전성 질환임을 밝혔으며, 발생 빈도는 6,850명 내지 24,000명중 1명으로 보고된 바있다^{5,7)}.

저자들은 최근 23세 여자환자에서 가족성 선종성 대장 용종증이 동반된 기관지 carcinoid 1례를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

*가톨릭의과대학 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Catholic University Medical College

*본 논문은 가톨릭중앙의료원 학술연구조성비 보조로 이루어졌음

중 려

본 환자는 23세 여자로서 평소 간헐적인 소화불량과 하복부 통증이 있던 중, 내원 10일전부터 점액성 설사와 쇠약감이 있어 입원하였다.

과거력상 내원 2년전 환자의 어머니가 대장암으로 사망하였으며, 입원당시 이학적 소견으로 혈압 130/80mmHg, 맥박 108/min, 체온 36℃, 호흡수 20/min이었고, 결막은 창백하였다. 흉부청진상 심음은 규칙적이었으나 빈맥을 보였고, 호흡음은 정상이었다. 검사소견상 말초혈액의 혈색소 6.5g/dl, 적혈구용적 24%로 심한 빈혈을 보였고, 생화학 검사상 알부민이 2.6g/dl로 감소되어 있었다. 혈청검사서 iron 90ug/dl, TIBC 392ug/dl, ferritin 7.2ng/ml, MCH 24, MCV 84, MCHC 27로 철결핍성 빈혈의 소견을 보였다.

흉부 X-선 소견상 좌측 하엽에 직경 6cm의 균일한 종괴상 음영을 보였으며(Fig 1), 컴퓨터 촬영 소견상 경계가 분명하면서 등근 종괴가 좌측하엽에 있었고, 직경은 6cm이었다(Fig. 2). 경피적 흡입 생검에 의한 세포 조직학적 소견은 기관지 carcinoid의 가능성을 시사하였으나 확진은 안되었고, 기관지경 검사에서도 이상소견을 발견하지 못하였다.

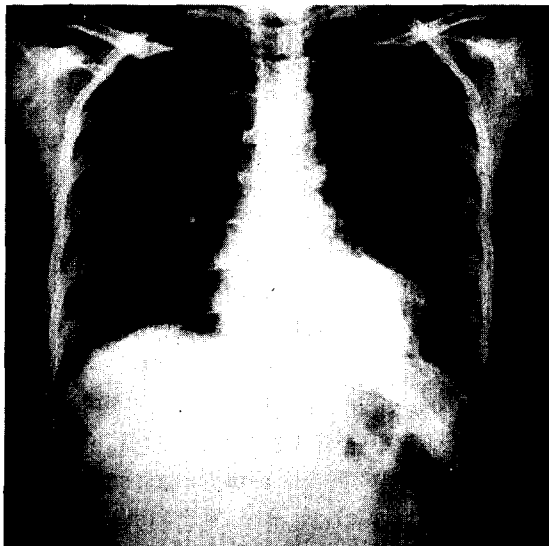


Fig. 1. Preop. chest PA : Tennisball sized round mass at left cardiac border



Fig. 2. Chest CT scan : 6.5cm×5.5cm sized soft tissue mass shadow, well circumscribed, no mediastinal lymphadenopathy

대장 조영술에서 많은 다양한 크기의 등근 용종상 결손을 볼 수 있었고, 대장경 검사에서도 다양한 크기의 등근 용종을 대장 전체에서 특히 좌측 결장과 직장 그리고 S-결장에서 볼 수 있었으며, 조직 검사상 증식된 세관(tubule)들과 용종의 표면으로 돌출된 용모성 구조물이 혼합된 용모세관 선종(villotubular adenoma)으로 밝혀졌다.

상부 위장 촬영소견은 정상이었다.

좌측 5번째 늑간을 통해 수술을 하였으며 좌측하엽에 약간의 늑막접착이 있었고 늑막삼출은 없었으며 종괴는 좌하엽 후측에 있었다. 수술은 좌폐 하엽 절제술을 시행하였다. 종괴의 육안적소견으로는 좌하엽 실질내에 6.5cm×5.5cm×5.5cm 크기의 난원형 종괴가 피막에 싸여 있었고, 절단면은 황적색을 띄었으나 부분적으로 혈액성의 액체를 함유하고 있는 낭포성 공간(cystic space)이 관찰되었다(Fig. 3).

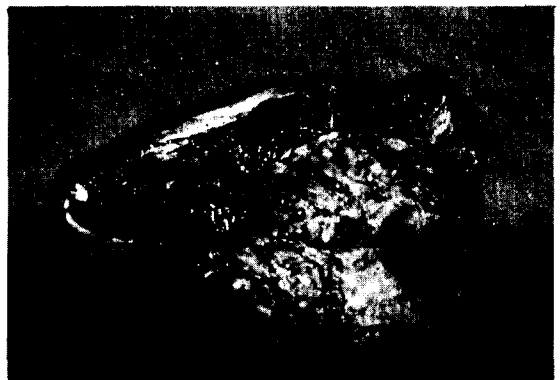


Fig. 3. Encapsulated oval mass in left lower lobe



Fig. 4. Round cells with eosinophilic cytoplasm and uniform nucleus ($\times 400$)



Fig. 5. Electron microscopy shows the dense-core neurosecretory granules ($\times 21,000$)

현미경적 소견은 크기가 작고 모양이 균일한 세포들이 군집을 이루었는데, 세포질의 양은 중간정도로 붉거나(eosinophilic) 양염성(amphophilic)의 색깔을 띄었으며 세포핵은 원형이었다. 낭포성 공간이나 종양 세포들 사이에는 중성구와 대식세포들이 다수 관찰되었다(Fig. 4).

전자 현미경적 소견으로는 세포질내에 풍부하게 산재되어 있는 electron dense granule을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

가족성 선종성 대장 용종증은 보존적 치료 및 경과 관찰을 하기로 하였다.

고 찰

기관지의 carcinoid 종양은 1907년 Oberndorfer에

의해서 처음으로 “Karzinoide” 혹은 carcinoid로 명명되었는데, 이 종양은 장크롬친화성(enterochromaffin, EC) 세포로부터 발생된다고 밝혀져 있다. EC 세포는 전신에 산재하여 존재하나 특히 장과 주기판지의 점막하에 많이 있는데, Pearse에 의하면 EC 세포는 갑상선의 C(calcitonin secreting) 세포, 피부의 흑색 세포, 그리고 부신 수질의 chromaffin 세포등과 유사한 방법으로 neural crest로부터 발달 부위로 이동되어 오며, 이러한 세포들로 부터 발생하는 carcinoids, 갑상선의 medullary carcinoma, 흑색종 그리고 pheochromocytomas 등을 APUDomas(amine precursor uptake and decarboxylation)라고 한다.

이들중 기관지의 carcinoid 종양은 기관지내에 용종양(polypoid tumor)으로 발생하는 기관지 선종의 일종으로 과거에는 양성 종양으로 분류되었으나, 최근에는 악성 종양으로 취급되며 따라서 명칭도 low-grade APUD carcinoma 혹은 Kulchitsky cell carcinoma로 불리우고 있다 /

기관지 carcinoid는 기관지내의 발생부위, 크기 그리고 형태에 따라 크게 central carcinoid tumor, peripheral carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor, tumorlets의 4가지로 구분된다^{8,9,10}. central carcinoid tumor는 소아기 또는 노년기를 포함한 전연령층에 발생되나 주로 40대에서 호발되고, 기관지 벽에서 주로 발생되지만 기관에 생기는 경우도 약 9%라고 한다¹¹. 용종상 외방증식형태(exophytic fashion)로 자라서 기관지 내강을 폐쇄시키며, 크기는 대개 2-4cm이고 육안적으로 표면이 매끈하고 혈관이 많아서 생검시 다량의 출혈이 야기될 수 있다. peripheral carcinoid tumor는 호발 연령이 50대이며, 크기는 1cm-4cm으로 육안적으로 주위와 잘 구분되지만 피막이 없는 결절모양으로 나타나며, 현미경적 소견상 central type과 비슷하나 세포질은 방추형으로 흔히 간엽조직의 종양으로 오인될 수 있다. 다발성인 경우도 있으며 폐조직의 반흔에서 잘 생긴다고 한다¹². atypical carcinoid tumor는 1972 Arrigoni등에 의해 서술되었는데, carcinoid 종양 발생율중 10%를 차지하며 60%에서 전이한다고 한다 현미경적 소견상 출혈, 괴사가 흔히 관찰되고, 핵의 과형태성(pleomorphism), 과색소성(hyperchromatic) 및 유사 핵분열(mitosis)을 볼 수 있다¹³. tumorlets는 기관지 carcinoid와 비슷한 세포가 소량 증식(small proliferation)하는 것으로 폐조

직의 반흔과 관련된 부위에서 발견된다. 최장 직경은 3mm 이하이며, 대부분의 경우에서 우연히 발견된다¹⁴⁾. 이중 atypical type을 제외한 3가지 형태를 typical type이라하며, 일반적으로 atypical type에서 예후가 불량하다.

기관지 carcinoid 종양의 호발 연령은 50대로 성비에 따른 차이는 보이지 않는다.

1/4-1/3의 환자에서 증상이 없으며 주증상으로는 기침, 각혈이고 때때로 흉통, 호흡곤란, 체중감소등이 생길 수있다.

흉부 X-선 소견은 주로 동전형 병변(coin lesion)으로 간혹 무기폐 혹은 폐렴의 소견을 동반한다.

발생부위로는 폐엽 기관지에 70%, 말단부에 15%-20% 그리고 주 기관지에 10%-15% 발생되며¹¹⁾, 6대 4로 좌측보다 우측에서 좀더 많이 발생한다고 알려져 있다. 또 기관지 carcinoid 종양의 45%는 하엽에 생기며, 10%이하에서 다발성으로 발생한다.

carcinoid 종양의 원격 전이는 종양의 발생 부위에 따라 빈도가 다른데, 기관지 종양에서는 약 20%에서 발생한다고 보고된 바있으며, 전이는 인접 임파절, 간장, 골격계 혹은 부신등으로 전이 보고례가 있다¹⁵⁾.

1954년 Thorson등은 serotonin을 분비하는 carcinoid 종양을 보고한 바 있으며¹⁶⁾, 1856년 Mattingly는 기관지 carcinoid 종양 환자에서 안면 홍조, 설사, 천명, 말초혈관확장 그리고 판막성 심질환등이 동반되는 것을 보고하였다¹⁷⁾.

현미경적 소견으로는 H-E 염색으로 작고 입방형인 세포를 볼 수 있으며, 세포질은 과립이 풍부하고 약간 eosinophilic하다. 핵은 작고 모양이 균일하다. 이들 세포는 cord, ribbon, nest모양으로 배열되며, 혈관이 풍부한 간질(stroma)이 주위를 둘러싸고 있는 점이 특징적이다. 세포질내의 과립은 silver staining으로 환원물질(reducing agent)을 처리하면(Grimelius or Sevier-Munger stain) argylophilia를 나타내어, 이것으로 50% 내지 100%에서 확진할 수있다. 이 argylophilia는 폐의 소세포암에서도 드물게 나타나지만, 비소세포암에서는 거의 나타나지 않는다. 환원물질의 처리없이 silver staining만 하는 argentaffin reaction(Fontana-Masson stain)은 carcinoid tumor와 폐암 모두에서 드물게 양성으로 나타난다.

전자 현미경적 소견으로는 세포질에서 tonofilam-

ent와 desmosome이 나타나며, 크기가 100 Å-200 Å인 dense-core neurosecretory granule을 볼 수 있다. 이 dense-core granule 로써 neuroendocrine 세포로부터 유래된 것을 확인할 수 있으며, 따라서 폐암과 carcinoid 종양과의 감별이 가능하다.

면역 조직 화학검사로 indirect immunoperoxidase technique이 가장 흔히 사용되는 방법으로, cellular determinant에 monoclonal antibody를 반응시킨후 antiimmunoglobulin antibody(AIGA)를 처리하는데 AIGA는 peroxidase와 결합되어있다. 이때 AIGA는 fixed monoclonal antibody에 결합하고 AIGA에 결합된 peroxidase의 색갈변화로 현미경하에서 관찰할 수있다.

종양은 정상상피로 덮혀있고 괴양도 드물어 객담검사에서는 대개 음성으로 나타나며, 60%-80%에서 기관지 내시경검사로 관찰이 가능하다.

저자들의 치험례는 직경 6cm의 비교적 큰 종양으로 좌 폐하엽 말초부에 발생하였으며, 기관지와 연결은 없었고, 피막에 싸여 있었으며 조직 소견상 악성 조양의 소견을 보이지 않았고, 인근 임파절 전이나 원격 전이의 징후도 발견할 수 없었다. carcinoid 증후군의 소견도 보이지 않았으며, 수술후 실시한 소변의 5-HIAA 치는 모두 정상적이었다.

치료는 외과적 절제가 효과적인 유일한 치료방법으로 대개 폐엽절제가 시행된다. 때때로 전폐적출술이나 기관지 성형술을 시행하기도 한다. 재발성 종양이나 전이성 종양도 수술을 하면 생존율이 높아진다고 한다. 내시경하 절제술은 diathermy fulguration과 laser technique으로 시행할 수 있는데, 재발이 잘되고 출혈의 위험이 있어 수술적응이 안되는 경우에만 시행된다. 방사선 요법이나 화학요법도 시도되고 있으나 큰효과는 없는 것으로 보고되어 있다.

10년 생존율은 typical type에서 85-90%이며, atypical type가 주위 임파절 전이가 있는 typical type에서는 50%로 알려져 있다. 또한 carcinoid syndrome은 동반한 경우에는 예후가 극히 불량하여 대부분 1년 이내에 사망한다.

가족성 선종성 대장 용종증은 상염색체 우성으로 유전되며^{5,6)}, 매우 희귀한 질환으로서 대장에 100개 이상의 다발성 선종이 존재하는 질환으로 104개 내지 5,000개의 용종이 있고, 평균 1,000개이상 이었다고 한다⁷⁾. 발생 빈도는 6,850명 내지 24,000명중 1명으로

나타나며^{5,7)}, 표현율은 80-100%이다. 가족의 기왕력이 없는 경우는 약 30%에서 나타나며, 이 경우는 돌연변이에 의하여 생긴다.

발생 부위는 대부분 대장의 모든 부위에서 발생하나 좌측에 많고, 직경은 98%에서 0.5cm 보다 작다. 과거에는 대장에 국한되어 발생하는 것으로 인식되었으나, 근래에는 대장이외의 위장관에서도 발생 빈도가 높아지고 있다. 이는 과거에 대장이외의 위장관검사가 불충분하게 실시되었기 때문인 것으로 생각된다⁸⁾.

평균 발병 나이는 20세에서 40세이며, 출생시 선종의 징후가 없어도 10세이후에는 거의 모든환자에서 나타난다. 그후 크기와 숫자에 있어서 빠른속도로 증가하게 된다.

임상증상은 용종이 발생후 평균 10년가량 자각증상이 없으나, 사춘기에 이르러 증상이 나타나는데 처음으로 나타나는 증상으로는 설사이며 그외에 직장출혈, 복통, 쇠약, 체중감소등을 들 수 있다¹⁹⁾. 악성변화는 80% 내지 95%에서 발생한다고 한다²⁰⁾.

진단은 환자의 자각증상, 가족력, 직장 수지검사, 직장경 검사, 대장 조영술및 대장 내시경 검사로 이루어진다.

조직학적으로 tubular adenoma의 소견을 보이며, 드물게는 villous adenoma의 소견을 보인다. St. Mark's Hospital에서는 수술을 받지 못한 59명의 환자중 진단 5년후에 12%환자에서 종양으로 전환되었으며, 15년-20년 이후에는 50%이상의 환자에서 종양으로 전환되었음을 보고한 바 있다. 종양이 출현하는 평균 나이는 39세로 용종증이 없는 환자에서의 종양 출현시기보다 20년-25년 앞서는 것이다.

수술은 어른의 경우 진단과 동시에 수술을 권유하고, 어린이의 경우에는 무증상이면 육체적, 정신적 성숙이 이루어질 때까지 기다린 후 수술을 권유한다²⁰⁾. 수술은 직장-결장 제거술 및 회장누공 설치술(total proctocolectomy and ileostomy)을 가장 많이 하고 있으며, 그외에 결장제거술 및 회장-직장 문합술(total colectomy with ileorectal anastomosis)를 하기도 한다²¹⁾.

이때 직장에 있는 용종은 결장제거술 전, 후로 fulguration을 시행하고, 6개월 마다 직장경 검사를 시행하여 새로운 종양이 발견될 때에는 다시 한번 fulguration을 시행한다²²⁾. 결론적으로 회장-직장문합술(ileoproctostomy)은 직장에 선종이나 종양이 없는

환자에서 규칙적으로 직장경 검사를 시행하여 새로운 종양의 조기 발견과 그의 제거가 가능한 환자에게 시술한다. 요근래의 새로운 수술 방법으로는 결장제거술 및 직장내 점막제거술(total colectomy with endorectal pull-through technique)이 있다. 이는 직장-S결장 경계부 이하에서 결장을 제거하고 이 지점이 하의 점막을 절제후 직장의 나머지 부분과 회장과 문합하는 것이다.

본 환자에서는 나이가 젊고 폐절제술후 연이어 직장-결장절제술을 받기에는 아직 전신상태가 덜 회복되었다고 판단되어 추후 경과관찰 및 질병의 진행상태를 추적하여 수술을 결정하기로 하였다.

결 론

최근 23세 여자에서 전 대장에 생긴 가족성 선종성 대장 용종증과 동반된 좌하엽에 생긴 기관지 카시노이드를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Maton PN : *The carcinoid tumor and the carcinoid syndrome. In Becker K(ed) : Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia, JB Lippincott, 1987*
2. Oberndorfer S : *Karzinoid : Tumoren des Dünndarms. Frankf Z Pathol 1 : 426, 1907*
3. Editorial. Bronchial adenomas. *Br Med J 282 : 252, 1981*
4. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E et al : *Malignant carcinoid tumors. Ann Surg 206 : 115, 1987*
5. Pierce ER. *Some genetic aspects of familial multiple polyposis of the colon in a kindred of 1,422 numbers. Dis Colon Rectum 11 : 321-9, 1968*
6. Bussey HJR, Veale AMO, Morson BC. *Genetics of gastrointestinal polyposis. Gastroenterology 74 : 1325-30, 1978*
7. Bussey HJR. *Familial Polyposis Coli. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1975*
8. 김치경, 이홍균 : *A case report of typical carcinoid carcinoid bronchial adenoma with massive hemoptysis. 12 : 75-81, 1979*
9. 구본일, 손광현, 김동순, 조혜제 : *Bronchial carcinoid : a case. 19 : 433-437, 1986*

10. 박형주, 김진욱, 권우석, 최영호, 김학제, 김형묵 :
Bronchial carcinoid : one case report. 21 :
601-606, 1988
11. Okike, N., Bernatz, P.E., and Woolner, L.B. :
Carcinoid tumors of the lung. Ann. Thorac. Surg.,
22 : 270, 1976
12. Ranchod M, Levine GD : *Spindle-cell carcinoid*
tumors of the lung : A clinicopathologic study of 35
cases. Am J Surg Pathol 4 : (4)315, 1980
13. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE : *Atypical*
carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc
Surg 64 : 413, 1972
14. Carter D, Eggleston JC : *Tumors of the lower res-*
piratory tract. Atlas of Tumor Pathology. Wash-
ington, DC, Armed Forces Institute of Pathology,
1980
15. DeCaro LF, Paladugu R, Benfield JR, Lov-
isatti L, Pak H, Teplitz RL : *Typical and atyp-*
ical carcinoids within the pulmonary APUD tum-
or spectrum. J Thorac Cardiovasc Surg 86 :
528-536, 1983
16. Thorson A et al : *Malignant carcinoid of the sma-*
ll intestine with metastase to the liver, valvular dis-
ease of the right side of the heart, peripheral vas-
omotor symptoms, bronchoconstriction and unusual
type of cyanosis, clinical and pathologic syndrome,
Am Heart J 47 : 795, 1954
17. Mattingly TW : *Functioning carcinoid tumor, a*
new clinical entity. Review of the clinical features
of the functioning and nonfunctioning carcinoid,
including a review of thirty eight cases from lit-
erature, Med Ann DC 25 : 568, 1956
18. Ushio K, Sasagawa M, Doli H, Yamada T,
Ishikawa H, Hojo K, Koyama Y, Sano R. *Les-*
ions associated with familial polyposis coli. Studies
of lesions of the stomach, duodenum, bones and tee-
th, Gastrointest Radiol 1 : 67-80, 1976
19. Bussey HJR. *FAMilial polyposis coli. Pathol*
annu 14 : 61-81, 1979
20. Welch CE, Hedberg SE. *Polypoid Lesions of the*
Gastrointestinal Tract. 2nd Ed. Philadelphia : WB
Saunders, 1975
21. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. *The evo-*
lution of cancer of the colon and rectum. Cancer 36
: 2251-70, 1975
22. Harvey JC, Quan SH, Stearns MW. *Man-*
agement of familial polyposis with preservation of
the rectum. Surgery 84 : 478-82, 1978