

## 미만성 간질성 폐질환으로 발현한 폐장의 암종성 림프관염 환자 5예에 대한 임상적 고찰

인제대학교 의과대학 내과학교실

성영주 · 최수전 · 이봉춘 · 김동순

병리학교실

서 연 립

= Abstract =

### The Clinical Manifestations of the Five Cases of Lymphangitic Carcinomatosis of the Lung Presented as Diffuse and Interstitial Disease

Young Joo Sung, M.D., Soo Jeon Choi, M.D., Bong Chun Lee, M.D. and Dong Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University, College of Medicine, Seoul, Korea

Yeon Lim Seo, M.D.

Department of Clinical Pathology

**Background:** The lung is the most common site of metastasis and usually it manifests as a single or multiple nodules in chest X-ray. But less commonly the cancer spreads through the lymphatics and X-ray shows diffuse reticulonodular densities. Sometimes, patient is presented with respiratory symptoms only with interstitial lung infiltration before the signs of primary tumor and in that cases, the differential diagnosis with other interstitial lung disease is required. We have experienced 5 such cases, who were diagnosed as lymphangitic carcinomatosis by transbronchial lung biopsy.

**Methods:** Clinical manifestation, pulmonary function test, modified thin section CT, bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy were done.

**Results:** The primary tumor was gastric cancer in 3, lung cancer in 2. Pulmonary function test showed restrictive pattern with low DLco in 2 patients and obstructive pattern in one. Bronchoalveolar lavage showed lymphocytosis in 4 patients and malignant cells were found in one patient. Transbronchial lung biopsy revealed malignant cells localized to the lymphatics (peribronchial, perivascular and perialveolar). Cell type was adenocarcinoma in 4 and squamous cell carcinoma in one.

**Conclusion:** Rarely lymphangitic carcinomatosis can be presented as diffuse interstitial lung disease and easily diagnosed by transbronchial lung biopsy.

**Key Words:** Lymphangitic carcinomatosis, Lung, Transbronchial lung biopsy, Lung cancer, Stomach cancer, Bronchoalveolar lavage

## 서 론

폐장은 전이성암이 가장 많이 생기는 장기로 대개는 단독 또는 다수의 결절형태로 나타나지만 림프관에 국한되어서 암세포가 자라는 경우를 특히 암종성 림프관염 (lymphangitic carcinomatosis) 이라고 하며 대개는 위암, 폐암, 유암, 전립선암, 췌장암 및 난소암등에서 주로 잘 발생한다<sup>1-3)</sup>.

때로는 이러한 림프관성 전이가 원발성암의 증상이 뚜렷하지 않으면서, 주로 호흡기 증상과 흉부 X선 검사상 미만성 간질성 침윤으로 발현하기도 하는데 이러한 경우에는 다른 원인에 의한 간질성 폐질환과 감별을 요한다. 연자들은 이같이 원발성암의 진단을 받기전에, 간질성 폐질환으로 내원하여 경기관지 폐생검 (transbronchial lung biopsy) 으로 림프관에 국한된 암종성 림프관염이 진단되었던 5예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

다섯명 환자의 연령 분포는 33세에서 51세로, 평균 연령은 41.8세였으며, 이중 원발성 암이 위암인 환자는 모두 30대였다. 이들의 성별분포는 남자가 2명, 여자가 3명이었다.

### 2. 임상 소견

이들 환자의 내원당시 주증상은 전례에서 기침과 호흡 곤란이었고 그의 2예에서 혈담이 배출되었다. 우장골통증과 좌천장골통증, 체중감소, 경한 소화기 증상등이 각각 2명에서 관찰되었다.

이학적 소견으로는 5명중 1명에서만 청진상 수포음이 들렸고, 그외는 전부 정상이었다. 검사실 소견은 골 전이가 있었던 2명에서 alkaline phosphatase가 증가된 것 이외에는 혈액학적검사, 생화학적검사, 뇨 및 대변검사 전부 정상이었다.

### 3. 폐기능 검사 소견

폐기능 검사는 3명의 환자에서만 시행되었는데 (Table 1) 한 환자에서는 폐확산능이 추정 정상치의 56%로 감소되어 있었고 FVC가 3.70 liter(추정 정상치의 80%)로 감소된 제한성 환기장애를 보인 반면, 다른

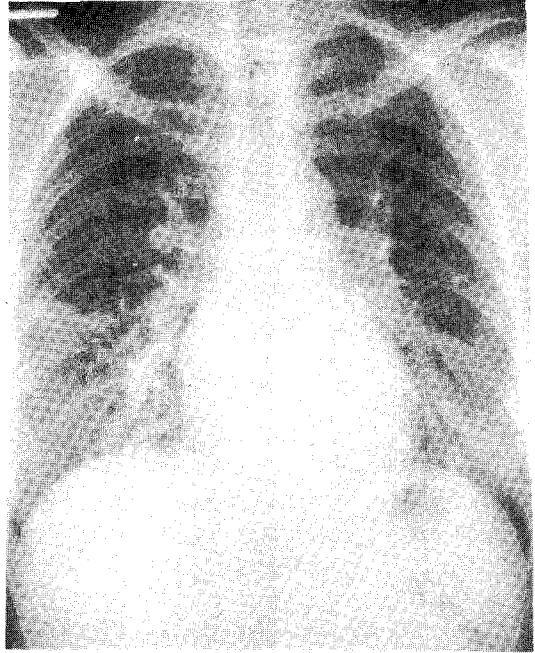


Fig. 1. Posteroanterior roentgenogram of the chest reveals extensive involvement of both lung field by increased diffuse reticulonodular interstitial marking and disclosed short linear septal thickening on right lower lung field.

Table 1. Pulmonary Function Test

Case	FVC (liter)	FEV1 (liter)	FEV1/FVC %	MMEF (liter/sec)	DLco (ml/min/mmHg)
I	3.7 (80%)	3.1 (83%)	83	3.2 (67%)	14.6 (44%)
II	4.6 (98%)	3.8 (96%)	82	3.6 (74%)	18.1 (68%)
III	2.4 (84%)	1.4 (57%)	67	0.8 (27%)	19.5 (94%)

환자에서는 폐확산능이 추정 정상치의 68%로 감소되었고 FVC, FEV<sub>1</sub>은 정상이었으나 PEF<sub>50%</sub>가 추정정상치의 74%로 감소된 초기 폐쇄성 환기장애 양상을 보였다. 원발성 암이 폐암인 한 환자에서는 폐확산능은 정상이지만 FEV<sub>1</sub>이 추정 정상치의 57%로 감소된 폐쇄성 환기장애를 보였다.

#### 4. 방사선학적 검사

흉부 X선 검사(Fig. 1)상 다섯레 전부에서 양쪽폐에

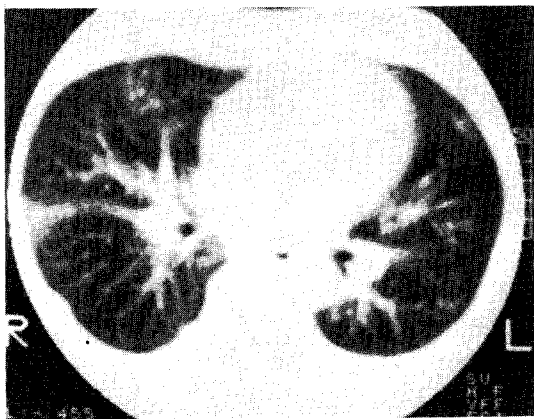


Fig. 2. Modified thin section chest CT scanning shows interlobular septal thickening running perpendicular to the subpleural space on right basal segmental area.

미만성 간질성 침윤이 관찰되었고 국소적인 병변은 관찰할 수 없었다. 2명의 환자에서 흉부전산화단층촬영(Modified thin section chest CT)을 시행하였는데 2예에서 전부 암종성 림프관염의 특징적인 소견인 늑막하공간(subpleural space)까지 달리는 세엽간 증격비대(interlobular septal thickening)가 관찰되었다(Fig. 2).

#### 5. 기관지내시경검사 및 조직학적 소견

기관지 내시경 검사상 4명에서는 기관지내 병변이 전혀 보이지 않았으나 1명에서는 우측 중간기관지(Rt. intermediate bronchus)에 백색 결절성 병변(white nodular lesion) 및 점막 침윤(mucosal infiltration)이 관찰되었다. 이 백색 결절성 병변에서 점막생검 조직 검사를 한 결과 각질화가 잘된 편평상피 암종이 관찰되었다.

5예 전부에서 경기관지 폐생검 검사를 실시하였는데 병리 조직학 검사상 모든 환자에서 암세포들이 림프관에만 국한되어 발견되는 특징적인 암종성 림프관염소견이 관찰되었다. Fig. 3은 위암환자로 폐포간 증격에 분포하고 있는 림프관에서 암종이 발견되었다. 폐장의 림프관은 기관지주변(peribronchial), 혈관주위(perivascular), 세엽간 증격(interlobular septum) 및 폐포간 증격(inter-alveolar septum)에 분포하고 있는데 본 증례들에서는 이 모든종류의 림프관에서 암종을 관찰할 수

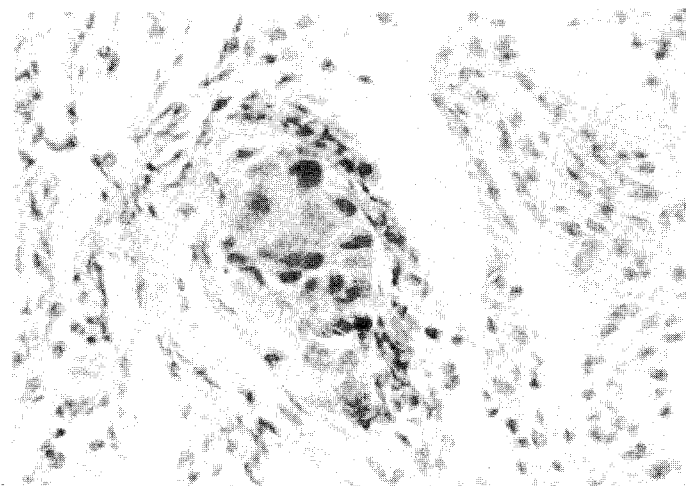
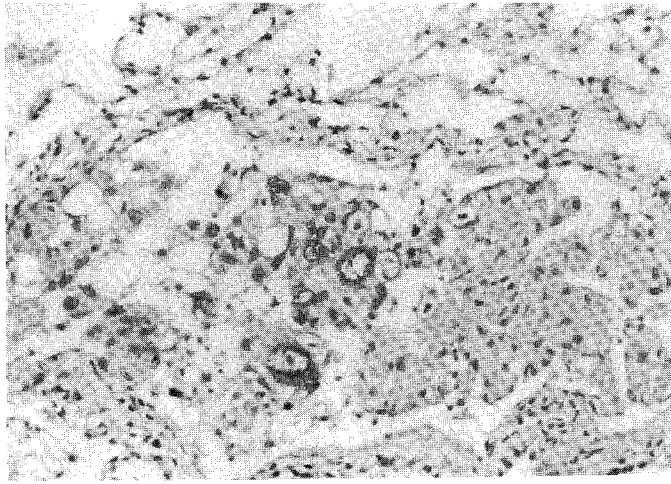
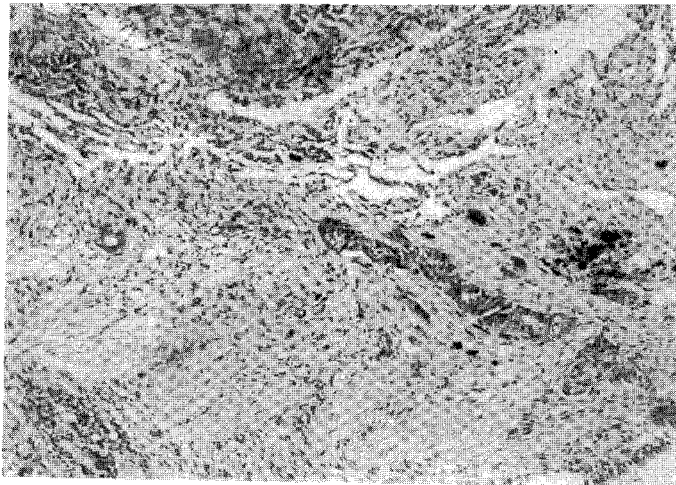


Fig. 3. Perialveolar lymphatics are distended with cancer cell. Trans-bronchial lung biopsy. (H&E)



**Fig. 4.** Perivascular lymphatic dilatation caused by mucin secretion of adenocarcinoma. Nests of tumor cells can be seen floating within the mucus. Transbronchial lung biopsy. Mucin stain (PAS)



**Fig. 5.** Peribronchial lymphatic channel is filled with cancer cell. Transbronchial lung biopsy (PAS)

있었다. Fig. 4는 위암환자로서 점액염색(mucin stain)으로 폐조직내 혈관주위 림프관에서 점액물질을 가진 선암종이 관찰되었고, Fig. 5는 다른 위암환자로 기관지 주변 림프관내에서 선암종이 발견되었던 예이다. Fig. 6은 위암환자로 혈관옆의 림프관에 선(gland)을 형성하는 선암종이 관찰되었다. 폐암환자를 제외한 4예에서 소화기증상은 뚜렷하지 않았으나 경기관지 폐생검 검사상 선암종으로 나왔기 때문에 위내시경검사를 실시하였는

데, 2명의 환자에서 Borrmann type III의 암종이 발견되었고, 1명에서는 침윤성 암종이 발견되었으며 조직학적 검사상 모두 선암으로 진단되었다.

#### 6. 기관지 폐포세척액조건

이들 환자 모두에서 기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage)을 실시 하였는데, 그 세포 구성을 보면 1명만이 정상소견을 보였고 나머지 4명에서는 모두 임파

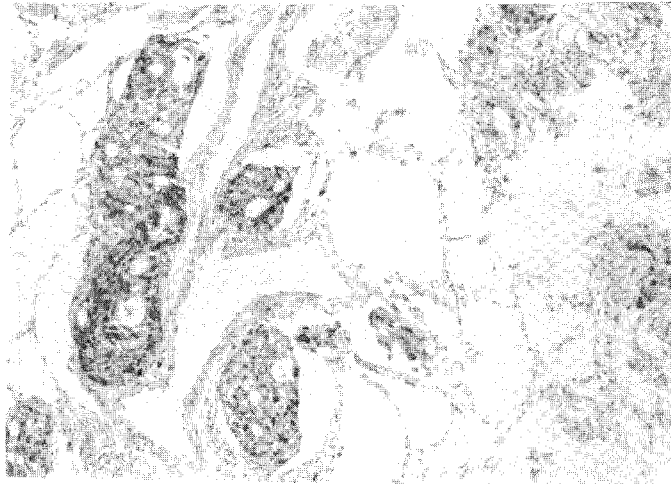


Fig. 6. Perivascular lymphatics are dilated by mucin secretion of adenocarcinoma. Transbronchial lung biopsy. (H&E)

Table 2. The Cellular Composition (%) of Bronchoalveolar Lavage Fluid

Case	AM	Lymphocyte	PMN	Eosinophil
I	87.5	19.0	1.5	0.0
II	77.5	18.5	3.5	0.0
III	56.5	43.5	0.0	0.5
IV	71.0	22.5	5.5	1.0
V	84.0	13.5	3.0	0.5
Mean ± S.D.	75.3 ± 12.0	23.4 ± 12.0	2.7 ± 1.6	0.4 ± 0.3

AM, alveolar macrophage ; PMN, polymorphonuclear leukocyte.

구 증가(lymphocytosis) 소견을 보였다. 세포학적 검사 상 이중 한명에서는 암세포도 관찰되었다(Table 2).

### 7. 경 과

중양의 원발병소는 5명중 3명이 위암, 1명은 폐암이었고 또다른 1명은 폐에서는 원발병소가 발견되지 않았으나 소화기, 갑상선, 유방 그리고 부인과적으로는 이상이 없으면서 다수의 골전이 가 있는 것으로 보아 폐가 원발병소로 추측되었다. 이들의 cell type은 4명이 선암종이었고, 1명은 편평상피 암종이었다. 이들의 생존률을 보면 5명중 4명은 모두 3개월 이내에 사망하였고, 환자 1명만이 현재 진단받은 후 10개월째 생존하고 있지만 위독한 상태이다.

### 고 안

폐장은 악성종양이 가장 잘 전이되는 장기로 대부분은 혈행성으로, 하나 또는 다수의 결절형태로 나타나나, 드물게는 림프관을 따라 전이되기도 한다. 암세포가 림프관을 따라 폐로 전이될때 기관지주위, 혈관주위, 세엽간 중격과 폐포간 중격주위등의 림프관에만 국한되어 자라는 경우를 암종성 림프관염이라고 하며, 외국의 경우를 보면 중양의 원발병소로는 위암이 가장 많고<sup>5)</sup> 그의 폐암, 전립선암, 췌장 및 난소암에서 잘 발생한다고 보고되었다<sup>1-3)</sup>. 이러한 암종성 림프관염은 전에는 대개 부검상에서 진단이 되었으나 경기관지 폐세검검사가 시행되기 시작한 후에는 생존에도 비교적 용이하게 진단이 될

수 있다. 대개는 암환자에서 X선상 미만성 폐침윤이 발견되어 이차적으로 암종성 폐림프관염이 진단되나 드물게 본 예들에서와 같이 원발병소의 증상은 뚜렷하지 않으면서 주로 호흡기 증상과 흉부 X선 검사상 미만성 간질성 침윤으로 발현하여 진단되기도하나 아직 우리나라에서는 구체적인 보고는 없었다<sup>6,7)</sup>.

원발병소에서 폐림프관으로 전이되는 경로는 아직 확실히 규명되지 않았으나 대개 3가지 경로가 보고되고 있다<sup>8)</sup>. 첫째로 흉관이나 폐문 림프절을 통해 림프계에 전이된 후 다시 폐림프관으로 퍼지는 경로, 둘째로 횡경막을 통해 직접 침윤, 전이된 종양이 계속 폐림프관으로 전이를 일으키는 경우, 마지막으로 암세포가 혈행성 전이를 일으켜 폐에 도달한 뒤 혈관벽을 통해 퍼져나가 인접 간질과 림프관내로 침투, 궁극에는 기관지와 혈관주위 림프관을 따라 폐의 중심부로 전이된다는 경로로 대개 이 방법에 의할 것으로 생각되고 있다<sup>8)</sup>. 이와같이 림프관 침투의 결과로서 전이성 암이 폐문 림프절에 도달하면 림프절이 커지게 된다. 1979년 Webb 등은 악성 흑색종이 폐내로 전이된 65명의 환자중 54%인 35명의 환자에서 폐문 림프절과 종격동 림프절로의 전이가 관찰되었고, 이중 28명에서 X선상 림프절 비대소견이 관찰되었다고 보고하였다<sup>9)</sup>.

암종성 림프관염의 가장 흔한 증상은 호흡곤란으로 이것은 서서히 시작되나 한번 발생되면 빠른 진행을 보이며 수주내 심한 경과를 밝게 된다<sup>10)</sup>. 폐기능 검사에서는 주로 제한성 폐질환 양상으로 나타난다.

1989년 Liam 등은 젊은 여자에서 폐의 암종성 림프관염으로 인하여 계속적인 호흡곤란을 호소한 3예를 보고한 바 있는데 이들 모두가 위암으로 판명되었다<sup>11)</sup>. 암종성 림프관염의 일반적인 흉부 X선 소견은 주로 미만성 간질성 폐침윤소견으로 나타나서 다른 원인에 의한 간질성 폐질환과 간질성 폐부종과의 감별이 힘든 경우가 많다. 이와같은 양상은 양쪽폐 전체에 미만성으로 나타나고 다소 폐기저부에서 더욱 뚜렷하게 관찰된다. 대부분의 경우에서 중격선 즉, Kerley's B line이 나타난다. 흉부 X선상 선상의 모양(linear accentuation)은 종괴의 실질내 전파의 결과로서 생긴 소결절들로 구성되어 있고 이것이 거칠은 망상소결절(coarse reticulonodular) 모양으로 X선상에 보이게 된다. 드물게는 늑막삼출, 심비대, 폐문 림프절과 종격동 림프절의 비대 소견이 관찰되기도 한다.

최근에는 암종성 림프관염 환자의 진단에 고밀도 단층

촬영이 널리 이용되어 지고있다. 암종성 림프관염 환자의 특징적인 고밀도 흉부 전산화 단층촬영(High resolution chest CT scan) 소견은 세엽간 중격의 비대(interlobular septal thickening)이다. 이 세엽간 중격의 비대는 폐 주변부에서 더욱 분명하게 나타나며 늑막을 향해 수직으로 달리는 선들로 나타난다. 폐의 중심부에서 이 세엽간 중격의 비대는 다수의 다각형구조(multiple polygonal structure)로 관찰되어지기도 한다. 세엽간 중격의 비대는 폐부종, 폐종양 및 폐섬유화 모두에서 관찰되어지지만 고밀도 전산화 단층촬영으로 이들의 감별이 가능하게 되었다. 폐부종과 암종의 림프성 전이는 중격이 다소 매끄러운 반면, 폐섬유화는 다소 불규칙하며 이차성 세엽(secondary lobule)이 찌그러진 모양으로 보인다. 그리고, 암종성 림프성 전이가 폐부종과 폐섬유화와 감별되어지는 소견으로는 림프성 전이에는 세엽간 중격이 결절성 또는 염두알 모양(beaded)으로 비대해진다는 점이다. 1987년 Stein 등은 병리학적으로 암종성 림프관염이 진단된 12명의 환자에게 1.5 mm 간격의 고밀도 전산화 단층촬영을 실시하여 그 양상들을 서술하였는데<sup>12)</sup> 폐의 간질이 뚜꺼워지고<sup>2)</sup>, 폐 주변부 선들이 증가되며<sup>3)</sup>, 폐의 중심부로 향하는 직선 또는 곡선 구조들의 전반적인 증가<sup>4)</sup>, 1~2 cm 크기의 다각형 구조들이 관찰되고<sup>5)</sup>, 엽간격 렬(interlobular fissure)이 뚜꺼워진 소견들이 관찰된다고 보고하였다. 이같은 소견들이 있으면 미만성 침윤성 폐질환이 있는 환자들에서 고밀도 흉부 전산화 단층촬영으로 폐조직 검사전에도 암종성 림프관염을 진단할 수 있다. 확진을 위해서는 개흉 또는 경기관지 폐생검검사나 경피하 미세침흡인법(percutaneous fine needle aspiration) 등이 이용되고 있는데 경기관지 폐생검검사가 암종성 림프관염을 의심하는 환자에서는 가장 먼저 시행되는 검사이다. 그러나, 이 조직 검사가 환자에 의해 거절 당하거나 환자상태가 심해 너무 위험하다고 판단이 되면 폐미세혈관 세포검사(pulmonary microvascular cytology)가 특히 유용하다<sup>13)</sup>. 이것은 암 환자에게서 설명되어지지 않는 호흡곤란을 계속 호소할때 시행되어지는데 쇄기모양의 폐동맥 카테터를 이용해 폐동맥의 미세혈관에서 혈액을 채취해서 세포검사를 하는 것으로 암세포가 발견되면 암종성 림프관염을 강력히 의심하게 된다. 기흉의 위험도가 높거나 출혈의 위험이 있을때 조직검사를 하지않고 기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage)을 시행할 수 있는데 이것이 확진을 위해 이용되기도 한다. 1988

년 Levy는 12명의 암종성 림프관염 환자에게 기관지 폐포 세척술과 경기관지 폐생검을 시행하였는데 본 증례와는 달리 경기관지 폐생검으로는 단지 44%의 진단율을 보인 반면 기관지 폐포세척술로는 100%의 진단율을 얻었다고 보고하였다<sup>4)</sup>.

폐의 암종성 림프관염은 암이 많이 진행되고 넓게 퍼진 경우에 생기기 때문에 치명적인 경과를 밟게 된다. 1972년 Yang과 Lin의 보고에 의하면 62명의 암종성 림프관염 환자중 절반이 3개월내에 사망하였고 단지 17명만이 6개월이상 생존하였다<sup>5)</sup>. 만약 진단이 초기에 이루어졌다면 암의 종류에 따라 항암요법을 시행할 수 있으나 그 효과에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다.

## 요 약

**연구배경** : 폐장은 악성종양이 가장 잘 전이하는 장기로 대부분은 혈행성으로 하나 또는 다수의 결절형태로 나타나나, 드물게는 림프관을 따라 전파되어 흉부 X선 검사상 미만성 간질성 폐침윤 양상으로 나타나기도 한다. 때로는 이러한 림프관성 전이가 원발성암의 증상이 뚜렷치 않으면서 호흡기 증상과 흉부 X선 검사상 미만성 간질성 폐침윤이 보여 다른 간질성 폐질환과의 감별을 요하는데 이러한 경우를 경기관지 폐생검으로 암종성 림프관염이 진단되었던 5예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

**방법** : 임상소견, 폐기능검사, 흉부 전산화 단층촬영, 기관지 폐포 세척술과 경기관지 폐생검 검사로 진단을 얻었다.

**결과** : 종양의 원발병소는 5명중 3명이 위암이었고, 2명은 폐암으로 생각되었다. 폐기능검사상 2명의 환자에서는 폐확산능이 감소된 제한성 환기장애를 보인 반면 한명에서는 폐쇄성 환기장애를 보였다. 기관지 폐포 세척술에서는 4명의 환자에서 모두 림프구 증가소견을 보였고 세포학적 검사상 이중 한명에서는 암세포도 관찰되었다. 경기관지 폐생검 검사에서 림프관에만 국한된 암세포가 관찰되었고, 이들의 cell type은 4명이 선암종이었고, 1명은 편평 상피 암종이었다.

**결론** : 드물게, 암종성 림프관염은 원발성암의 증상이 없이 미만성 간질성 폐질환으로 발현될 수 있으며, 경기관지 폐생검 검사로 쉽게 진단되어 질수 있다.

## REFERENCES

1) Spencer H: Pathology of the lung. 3rd ed. London,

Pergamon Press, 1977

- 2) Janower ML, Blennerhassett JB: Lymphangitic spread of metastatic cancer to the lung: A radiographic-pathologic classification. *Radiology* **101**:167, 1971
- 3) Harold JT: Lymphangitic carcinomatosa of the lung. *Q J Med* **83**:353, 1952
- 4) Mathieson JR, Majo JR, Staples CA, Muller NL: Chronic diffuse infiltrative lung disease: Comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* **171**(1):111-116, 1989
- 5) Yang SP, Lin CC: Lymphangitic carcinomatosis of the lungs. The clinical significance of its roentgenologic classification. *Chest* **62**:179, 1972
- 6) Dennstedt FE, Greenberg SD, et al: Pulmonary lymphangitic carcinomatosis from occult stomach carcinoma in young adults an unusual cause of dyspnea. *Chest* **84**:787-788, 1983
- 7) Cassiere SG, McLain DA, Emory WB, Hurst HB: Metastatic carcinoma of the pancreas simulating primary bronchogenic carcinoma. *Cancer* **46**:2319, 1980
- 8) Morgan AD: The pathology of subacute cor pulmonale in diffuse carcinomatosis of the lungs. *J Pathol Bacteriol* **61**:75-84, 1949
- 9) Webb WR: Hilar and mediastinal lymph node metastases in malignant melanoma. *AJR* **133**:805, 1979
- 10) Mendeloff AI: Severe asthmatic dyspnea as the sole presenting symptom of generalized endolymphatic carcinomatosis. Report of two cases with autopsy findings and review of the pertinent literature. *Ann Intern Med* **22**:386-397, 1989
- 11) Liam CK, Looi LM, Pailoor J, Alhady SF: Dyspnea in young adults due to pulmonary lymphangitic carcinomatosis from gastric carcinoma.
- 12) Stein MG, Majo J, Muller N, et al: Pulmonary lymphangitic spread of carcinoma: Appearance on CT scans. *Radiology* **162**:371, 1987
- 13) Masson RG, Krikorian J, Lukl P, Evans GL, McGrath J: Pulmonary microvascular cytology in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *N Engl J Med* **321**(2):71-76, 1989
- 14) Levy H, Horak DA, Lewis MI: The value of bronchial washings and broncho-alveolar lavage in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Chest* **94**(5):1028-1030, 1988