

□ 증 례 □

자가 용혈성 빈혈을 동반한 흉선종 1예

고신의대 내과학교실, 방사선과학교실,* 흉부외과학교실**

이신화 · 박능화 · 이금희 · 김영우
장태원 · 정만홍 · 정규식* · 조성래**

= Abstract =

Thymoma accompanying Autoimmune Hemolytic Anemia

Sin Hwa Lee, M.D., Neung Hwa Park, M.D., Keum Hee Lee, M.D., Young Woo Kim, M.D.,
Tai Weon Jang, M.D., Maan Hong Jung, M.D., Gyoo Sik Jung, M.D.* and Sung Rae Cho, M.D.**

Department of Internal Medicine, Radiology,* Thoracic Surgery**
Kosin Medical College, Pusan, Korea

Severe autoimmune hemolytic anemia was developed in the 45-year-old man whose anterior mediastinal growing mass, which was proved later as the invasive thymoma, had been found 4 years ago.

The hemoglobin level was 6.2g/dl and both the direct and indirect Coombs' tests were positive. Prompt remission of the hemolytic anemia was achieved by thymectomy combined with corticosteroid therapy. Two months after the discontinuation of corticosteroid therapy his hemolytic anemia was recurred. The patient currently has been followed up for 8 months with no signs of local recurrence or hemolytic anemia and he is still receiving 15 mg of prednisolone daily.

Key Words: Thymoma, Autoimmune hemolytic anemia

서 론

성인의 전부 종격동 종양중 가장 많이 발생하는 흉선종은 20가지 이상의 전신증상이 동반될 수 있는데, 이들은 대개가 자가면역으로 생긴다고 추정된다. 흉선종과 동반되는 질환으로는 중증근무력증, 진성 적혈구 무형성증과 저감마글로불린 혈증이 대표적이며, 그의 전신성 홍반성 낭창과 콜라젠 혈관 질환 등이 있으나^{1~3)}, 자가 용혈성 빈혈은 드물게 동반되며^{4~8)}, 아직 국내에

서는 보고된 적이 없었다. 저자들은 흉선종 절제와 부신 피질호르몬제의 투여로 자가 용혈성 빈혈이 호전된 흉선종 환자 1예를 경험했기에 보고한다.

증 례

환 자: 송0영, 45세, 남자.

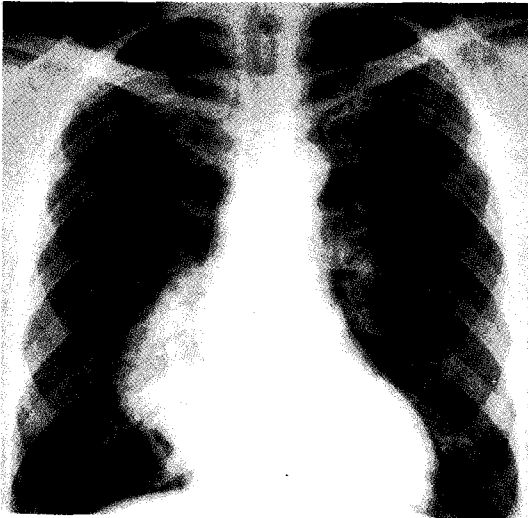
주 소: 3개월간의 전신무력감, 식욕감퇴.

과거력 및 현병력: 내원 4년전 직장 신체 검사에서 흉부 X-선 사진상 이상소견이 발견되어 컴퓨터 단층

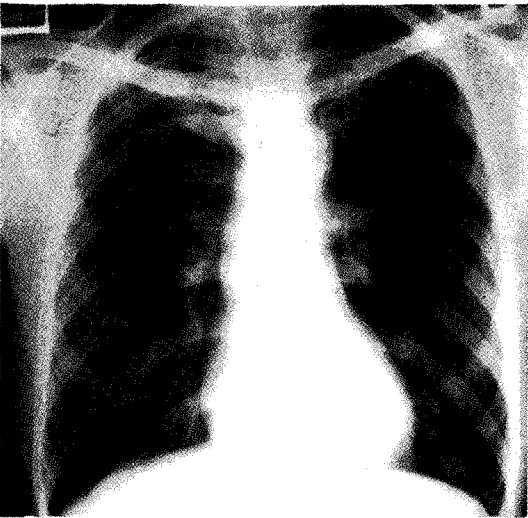
촬영 등으로 종격동 종양으로 진단받았으나 치료받지 않고 지내던 중 3개월전부터 전신무력감, 식욕감퇴, 운동시 호흡곤란, 마른 기침, 10kg의 체중감소 등이 생겨 내원하였다.

가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 내원시 혈압은 140/90mmHg, 체온은 36.2℃, 맥박수는 분당 78회, 호흡수는 분당 18회 였다.



A



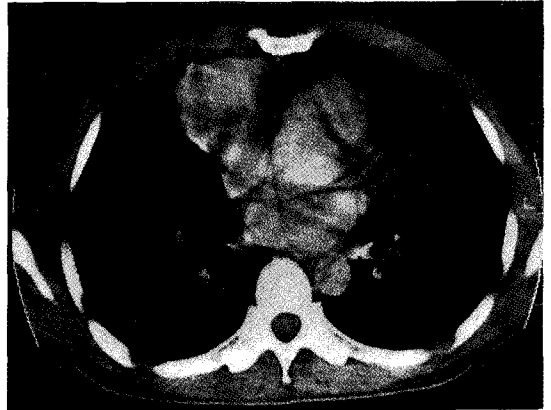
B

Fig. 1. Chest PA: well-defined homogenous round density in right anterior mediastinum
A. preoperation
B. postoperation

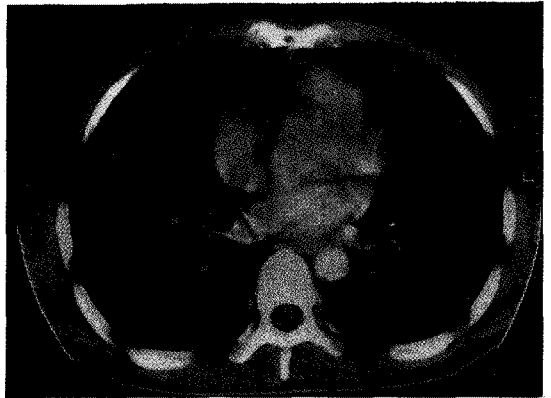
발육 및 영양상태는 양호한 편이었고 결막은 창백하고 공막은 약간의 황달이 있었다. 흉부 진찰상 특이소견 없었고 간과 비장은 촉지 되지 않았다. 임파선 비대도 없었으며 신경학적 검사상 이상소견은 없었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 촬영 및 컴퓨터 단층 촬영에서 전종격동에 7×5cm 크기의 종괴가 있었다(Fig. 1, 2). 2년전 컴퓨터 단층 촬영에서는 5.5×4.5cm 크기 였다.

검사실 소견: 말초혈액상 혈색소 6.2g/dl, Hct. 17.3%이었으며, 적혈구는 정색소성, 정적혈구성 이었으나 부동적혈구증, 변형적혈구증, 다색소성의 소견이 있었고, 망상적혈구 수는 33% 이었다. Total bilirubin은 3.5



A



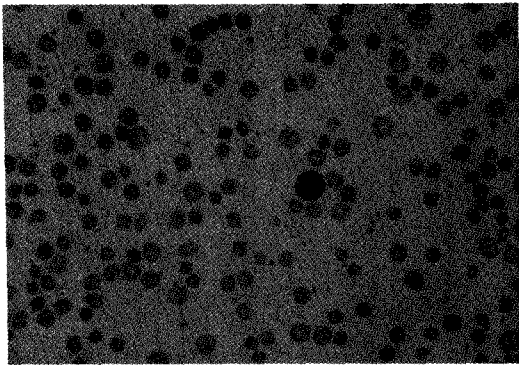
B

Fig. 2. Chest CT: well-marginated ovoid mass in right anterior mediastinum
A. preoperation
B. postoperation

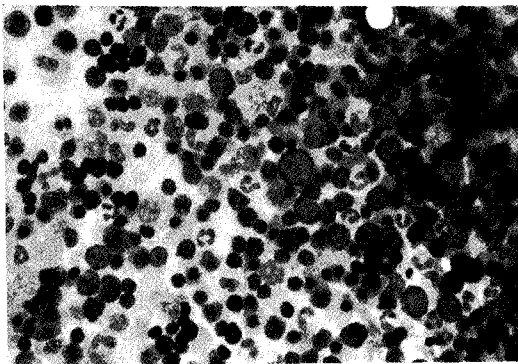
mg/dl(indirect bilirubin 2.3mg/dl)이고, 혈청 haptoglobin은 0.2g/dl 이하 였다. 직접 및 간접 Coombs' test 는 모두 양성 이었고, cold agglutinin검사는 음성이었다. 혈액응고 검사, 보체 및 면역글로불린치(IgG: 950 mg/dl, IgA: 135mg/dl, IgM: 89mg/dl), 뇨검사 및 혈청 AST와 ALT치는 모두 정상 소견 이었다, ANA는 양성 이었고, VDRL, LE cell, rheumatoid factor는 모두 음성이었다.

골수천자상 세포율은 85%로 증가되어 있었고, M:E 비는 1:5로 적혈구 전구 세포가 증가되어 있었으며 과립구 계통 세포와 거핵세포는 정상형태를 유지하였다. 골수도말 표본의 prussian blue 염색으로 관찰한 골수 소편의 철양은 정상범위였다(Fig. 3).

조직학적소견: 흉선종 적출술로 제거한 종물의 크기



A



B

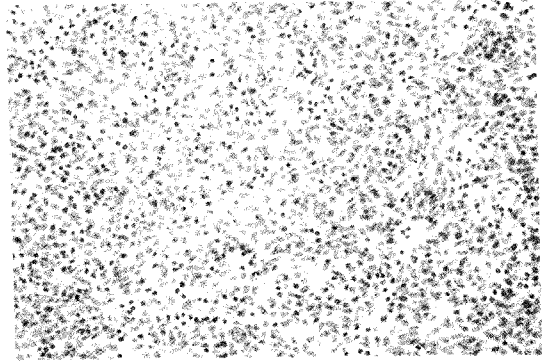
Fig. 3. A. Peripheral blood smear revealed anisocytosis, poikilocytosis and polychromatophilia.
B. Bone marrow aspiration smear revealed severe erythroid hyperplasia.

는 7.5×6×3cm으로 현미경 검사에서 주변의 막과 지방 조직에 종양조직이 침윤되어 있었고 임파구와 상피 세포가 서로 혼재해 있는 혼합형의 stage II의 침윤성 흉선종소견을 나타냈다(Fig. 4).

치료 및 경과: prednisolone은 60mg/day을 술전 2주 부터 투여한 후 혈색소가 11.9g/dl로 증가하고 망상적혈구가 0.6%로 감소되어 입원 3주째 흉선종 적출술을 시행했다. 술전 4일째는 prednisolone 용량을 감량하여 술후 4일째 부터는 투여를 중단했다. 수술후 radiotherapy를 권유하였으나 환자가 거부하였다. 흉선종 적출술후 혈색소와 망상적혈구 수는 정상치를 유지하다 술후 2개월째 혈색소가 7.5g/dl로 감소하고 망상적혈구 수와 bilirubin치가 각각 11.5%, 3.4mg/dl로 증가되어 prednisolone 60mg/day를 재투여 하였다. 현재 술후 8



A



B

Fig. 4. Pathologic findings
A. Biopsy revealed capsular invasion
B. The tumor composed of lymphocytes and epithelial cells

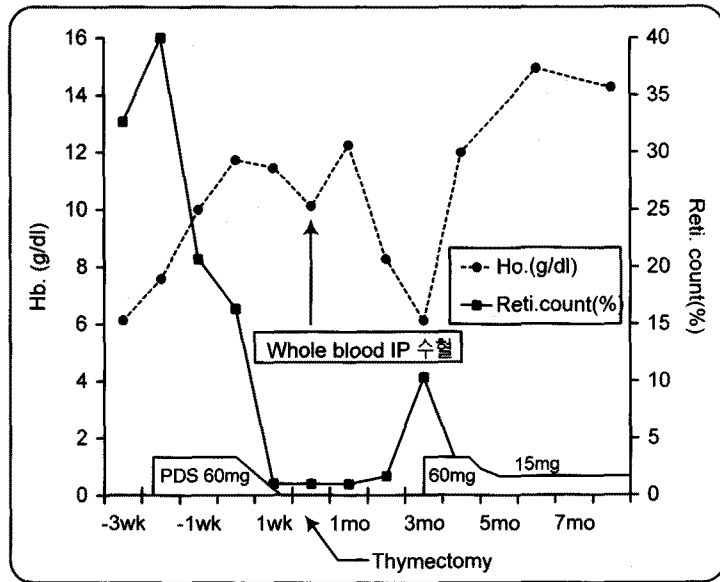


Fig. 5. Clinical course: change of reticulocyte counts (%) and hemoglobin(g/dl)

개월째 경과 관찰중으로 prednisolone 15mg/day 투여 중이며 혈색소는 14.9 g/dl 을 유지하고 있으나 직접 및 간접 Commb's test는 계속 양성소견을 보이고 있다 (Fig. 5).

고 찰

홍선종은 전부 종격동에서 생기는 종양중 가장 빈도가 높다. 전체 종격동 종양의 약 19%를 차지하며⁹⁾, 국내의 보고에서 송 등은 27.5%로 보고하였다¹⁰⁾. 40~60 세(평균 50세) 사이에 가장 많이 발생하며 성별의 차이는 없다. 반수 이상의 환자에서 특별한 증상 없이 흉부 X-선 사진상 우연이 발견되나, 종양이 커지면서 주위 장기를 압박해서 생긴 증상이나 홍선종에 동반되는 특징적인 전신증상들로 내원하기도 한다. 이들 전신증상은 환자들의 약 40~50% 전후에서 동반되는데 중증 근무력증이 대다수를 차지하며(7~54%), 저감마글로불린혈증, 적혈구 형성부전증과 그외 악성빈혈, 전신성 홍반성 낭창 등의 다른 자가면역질환들이 약10%전후에서 생기며¹¹⁾, 자가 면역 용혈성 빈혈은 매우 드물게 생긴다. 중증근무력증이나 적혈구형성부전증과는 달리

홍선종과 동반된 자가 용혈성 빈혈은 그 보고가 많지 않지만 부신피질호르몬제의 사용없이 홍선종 제거수술만으로 자가 용혈성 빈혈이 호전되었다는 보고가 있고¹²⁾, 난치성 자가 용혈성 빈혈이 정상 홍선을 제거한 후 호전되었다는 보고도 있어¹³⁾, 홍선의 기능이상으로 자가 용혈성 빈혈이 생길 수 있을 것으로 추정된다. 홍선종에서 이러한 전신질환들이 동반되는 기전은 홍선의 면역감시기능의 장애로 체액성 및 세포성 면역체계의 이상이 생기고 그 결과 자가항체가 과잉생산되기 때문으로 추정된다^{11,14)}.

홍선암과 달리 홍선종은 일부에서 이형성세포들이 보이지만 거의가 양성세포들로 이루어져 있기 때문에 양성과 악성으로 구분하기 보다는 주위의 막이나 인접 장기를 침범한 정도에 따라서 침윤형과 비침윤형으로 구분하는데, 약 35%를 차지하는 침윤형에서 예후가 더 나쁘다^{11,15)}. 그리고 구성세포들의 종류에 따라 상피세포형, 임파구형, 혼합형과 방추세포형으로 나누는데 혼합형이 가장 빈도가 높으며 상피세포형에서 예후가 더 나쁘다고 하며 방추세포형에서는 침윤형이 드물며 적혈구형성부전증 등이 더 잘 생긴다고 한다¹⁶⁾.

홍선종의 치료 방법에는 수술로서 홍선종을 절제하

는 것이 원칙적으로 되어있다. 술후 국소적으로 남아있는 종양이 있거나 침윤형인 경우 국소재발을 방지하기 위해 방사선 치료를 실시하며 원위부 전이가 있는 경우에는 화학요법치료를 시행하고 있다⁷⁾. 흉선종과 면역학적인 전신증상이 동반된 경우 흉선종 제거술로 중증근 무력증의 경우 57~86%에서 증상이 호전되고 20~36%에서는 관해가 일어나지만 상당수에서는 부신피질호르몬제를 장기간 복용해야하고 5%에서는 수술후에 중증근무력증이 처음으로 생기기도 한다¹¹⁾. 그리고 호전되는 시간도 10년이 지난후에 생겼다는 보고도 있는데, 이것은 임파구의 수명이 길어서 면역기능장애가 장기간 유지되기 때문으로 추정된다¹¹⁾. 흉선종과 자가 용혈성 빈혈이 동반된 경우도 부신피질호르몬제와 흉선종 적출술로 빈혈이 호전된다는 보고가 있으나¹²⁾, 대개 수술후에도 본 증례처럼 부신피질호르몬제를 계속 사용하고 있다^{6,7)}. 본 증례에서는 8개월째 빈혈의 재발 없이 경과 관찰 중이지만 계속 Coombs' test가 양성인데 그 이유는 침윤형 흉선종이었으나 환자의 거부로 방사선 치료를 받지 못한 점과 적혈구에 대한 자가 항체 생산을 조절하는 T 임파구가 계속 몸에서 활동하기 때문일 것으로 추정된다.

흉선종의 예후인자는 여러가지가 알려져 있는데 침윤 정도에 따른 병기가 가장 중요하며, 그외 종양의 크기가 클수록, 동반되는 전신증상이 있거나, 조직학적 형태가 상피형인 경우 예후가 더 나쁘다고 한다^{16,18,19)}.

요 약

45세의 침윤형 흉선종 환자에서 혈색소는 6.2g/dl, 직접 및 간접 Coombs' test는 모두 양성인 심한 자가 면역 용혈성 빈혈이 동반되어 있었다. 흉선종 적출술과 부신피질호르몬제의 투여로 용혈성 빈혈의 호전이 보였으나 부신피질호르몬제를 중단한 2달후에 용혈성 빈혈이 재발되어 현재 prednisolone 15mg/day을 투여 중이며 국소재발이나 용혈성 빈혈의 소견없이 8개월째 경과관찰 중이다.

참 고 문 헌

- 1) Souadjian JV, Enriquez P, Silverstien MN, Pepin JM: The spectrum of disease associated with thymoma. Coincidence or syndrome? Arch Intern Med 134:374, 1974
- 2) 이석중, 이광우, 이상복, 명호진: 흉선종과 관련된 중증근무력증에 관한 임상적 연구. 대한신경외과학회지 5:1, 1987
- 3) 권석룡, 천종욱, 여인석, 송홍식: 침윤성 흉선종 치료후 발생한 진성적혈구 형성부전증 1예. 대한내과학회잡지 34:702, 1988
- 4) Halperin IC, Minogue WF, Komninos ID: Auto-immune hemolytic anemia and myasthenia gravis associated with thymoma. N Engl J Med 275: 663, 1966
- 5) Tiber C, Casimir M, Nogeire C, Lichrigger B, Conrad FG: Thymoma with red cell aplasia and hemolytic anemia. Sth Med J 74:1164, 1981
- 6) Rubinstein I, Langeritz P, Hirsch R, Berkowicz M, Lieberman Y Shibi G: Autoimmune hemolytic anemia as the presenting manifestation of malignant thymoma. Acta Hematol 74:40, 1985
- 7) Arntzenius AB, Bieger R: Disappearance of auto-antibody-induced haemolysis after excision of a malignant thymoma. Netherland J Med 38: 117, 1991
- 8) Kornfeld P, Glass J, Papatestas AE, Horowitz SH, Matta R, Jenkins GP: Thymectomy-induced remission of acquired autoimmune hemolytic anemia in an adult with myasthenia gravis. Am J Med Sci 277:111, 1979
- 9) Silverman NA, Sabiston DC: Mediastinal masses. Surg Clin North Am 60:4, 1980
- 10) 송진천, 안병희, 오봉석, 김상형, 이동준: 종격동 종양의 임상적 경험. 40예 보고. 대한흉부외과학회지 23:1, 1990
- 11) Rosenow III EC, Hurley BT: Disorders of the

- thymus. A Review. *Arch Intern Med* **144**:763, 1984
- 12) Rogers BHG, Manaligod JR, Blazek WV: Thymoma associated with pancytopenia and hypogammaglobulinemia : Report of a case and review of the literature. *Am J Med* **44**:154, 1968
 - 13) Webb HW, Wilkinson AH, David JK: Autoimmune hemolytic anemia: Successful treatment by thymectomy. *J Pedi Surg* **9**:771, 1974
 - 14) Masaoka A, Hashimoto T, Shibata K, Yamakawa Y, Nakamae K, Iizuka M: Thymoma associated with pure red cell aplasia: Histologic and follow-up studies. *Cancer* **64**:1872, 1989
 - 15) Maggi G, Casadio C, Carallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E: Thymoma: Results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* **51**:152, 1991
 - 16) Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF: Thymoma: A clinicopathologic review. *Cancer* **60**:2727, 1987
 - 17) Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T: Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages. *Cancer* **48**:2485, 1981
 - 18) 박창권, 금동운, 최세영, 이광숙, 유영선: 흉선종의 술후 예후 판정요인의 분석. *대한흉부외과학회지* **27**:785, 1994
 - 19) Wick MR: Assessing the prognosis of thymoma. *Ann Thorac Surg* **50**:521, 1990