

□ 증 례 □

폐암과 동반된 Trousseau 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 폐질환연구소

송민경 · 김영삼 · 이기명 · 김세규 · 장 준 · 김성규 · 이원영

= Abstract =

A Case of Trousseau's Syndrome Associated with Lung Cancer

Min Kyung Song, M.D., Young Sam Kim, M.D., Kee Myung Lee, M.D., Se Kyu Kim, M.D.,
Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D. and Won Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Chest Disease Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The association between hypercoagulability and malignant disease was first described by Armand Trousseau in 1865. According to Trousseau, the thrombophlebitis was usually migratory and recurrent and involved both venous and arterial system. Thrombosis remains the hallmark of Trousseau's syndrome, although a wide variety of coagulation disorders including disseminated intravascular coagulation(DIC), pulmonary embolism, thrombotic endocarditis, and bleeding have been associated with the syndrome. Since then, abnormalities of the coagulation system have been repeatedly demonstrated in patients with cancer. Pancreatic carcinoma is thought to carry the highest risk of Trousseau's syndrome although the number of cases of Trousseau's syndrome is actually higher in patients with lung cancer because of the greater prevalence of this tumor. We report a thirty-five year old male patient with Trousseau's syndrome associated with lung cancer initially presenting deep vein thrombosis.

Key Words: Trousseau's syndrome, Deep vein thrombosis, Lung cancer

서 론

악성 종양을 가진 환자들에서 혈관내 혈전증의 발생 빈도가 증가하는 경향이 있는데, 과응고성(hypercoagulability)의 위험 인자가 뚜렷하지 않으면서도 특이한 위치에 생긴 이동성 혈전성 정맥염이 warfarin 항응고 요법에도 불구하고 재발하거나 혹은 효과가 없는 경우에는 숨겨진 악성 종양이 있는지를 확인해야 한다³⁾.

이러한 악성종양과 관련된 혈전성 정맥염은 1865년

Armand Trousseau가 위암 환자에서 정맥 혈전의 빈도가 높음을 지적한 이후 널리 알려져 이를 Trousseau 증후군이라 한다. 이 증후군은 혈전증을 기본으로 여러 응고성 질환들, 즉 범발성 혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC), 폐색전증, 혈전성 심내막염, 출혈등이 나타난다. 그러나 때로는 원발성 악성종양이 여러 진단 방법 및 사후 부검시에서조차 발견되지 않을 수 있다.

저자들은 이동성 하지 심정맥 혈전증을 주소로 내원하여 말기 폐암으로 진단된 Trousseau 증후군 1예를

문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 권 0 일, 남자, 35세

주 소: (1) 양측 하지 근육 경직 및 감각 이상
(2) 다발성 좌측 경부 종괴

현병력: 환자는 내원 2개월 전부터 마른 기침이 있어 개인병원에서 폐결핵 재발 의심하에 항결핵제 치료를 하였고 내원 1개월전부터는 우측 하지 근육이 경직되고 감각 이상 증세를 보여 타병원에서 심정맥 혈전증으로 치료해오던중 좌측 경부 임파절 조직 생검 결과 폐로부터의 전이성 선암이 의심되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 10년전 폐결핵을 진단받고 3개월간 항결핵제를 복용하였으며 그 외 고혈압, 당뇨병 등의 과거력은 없었고 15갑년의 흡연력이 있었다.

가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수 분당 84회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.2℃ 였다. 만성병색을 띠었으며, 좌측 쇄골 상부에서 무압통의 경계가 분명한 다발성 종괴가 촉진되었다. 흉부 및 복부 진찰 소견상 이상소견은 없었다. 하지부종은 없었으며 첫번째 입원시에는 우측만 두드러졌던 하지정맥이 두번째 항암약물 치료를 위해 입원시는 양측 하지 정맥 모두 표재성으로 검게 변색이 되어 두드러졌고 압통을 동반하였다. 척추 늑각골 압통은 없었고 사지 및 신경학적 검사도 정상이었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 혈색소 12.8 g/dl, 헤마토크릿 36.8%, 백혈구 14,200/mm³(중성구 77.5%, 단핵구 14.8%), 혈소판 167,000/mm³ 이었으며, 혈청 전해질 검사상 sodium 137mEq/L, potassium 3.3mEq/L, chloride 105mEq/L, CO₂ content 23mEq/L 이었고 혈청 생화학 검사상 BUN 9.1mg/dl, creatinine 0.9mg/dl, 총단백 5.6g/dl, 알부민 3.0g/dl, 총콜레스테롤 189mg/dl, ALT 12IU/L, AST 16IU/L, 칼슘 8.9mg/dl, 무기인 3.8mg/dl, alkaline phosphatase 104IU/L 였다. 객담 균배양 검사, 객담 항산균 도말 및 배양 검사 그리고 객담 세포진 검사 모두

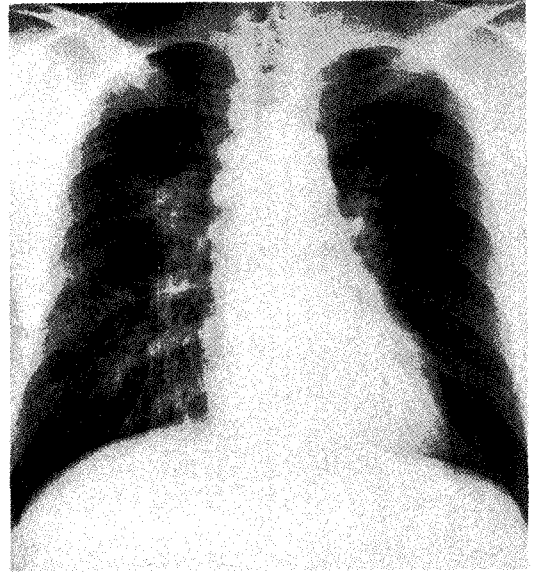


Fig. 1. Chest PA shows mass shadow in right perihilar area and lymph node enlargement in right inferior tracheal and subcarinal area.

음성이었고 피브리노겐 및 피브리노겐분해산물(fibrinogen degradation product)은 정상범주이었고 antinuclear antibody는 speckled type으로 1:160에서 양성 반응을 보였고 anticardiolipin antibody는 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 촬영상 우측 폐문부 주위에 종괴 음영과 우측 기도 하부 및 용골 하부 임파절의 비대 소견이 보였고(Fig. 1), 흉부 전산화 단층 촬영상 우측 폐문부 종괴 및 임파절 비대 소견 외에도 반대편 종격동 임파절에 이차적 전이 소견이 있으면서 우측 기도부 주위 용골하 임파절, 좌측 쇄골 상부와 좌측 후방 척수 주위에서도 임파절 전이 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 전신 골 주사상 좌측 7번째 및 우측 9번째 후늑골, 좌측 좌치골 접합부에 전이 소견이 보였으며(Fig. 3), 복부 초음파 검사상 전이를 시사하는 소견은 없었다. Leg doppler상 양측 표재성 대퇴정맥(superficial femoral vein)에 혈전증 소견이 보였고 양측 하지의 정맥 조영술(venogram)상 다발성 혈전증 소견이 관찰되었다(Fig. 4).

병리 소견: 타병원에서 실시한 좌측 경부 임파절 조직 생검 소견상 폐에서부터 전이된 것으로 생각되는 분

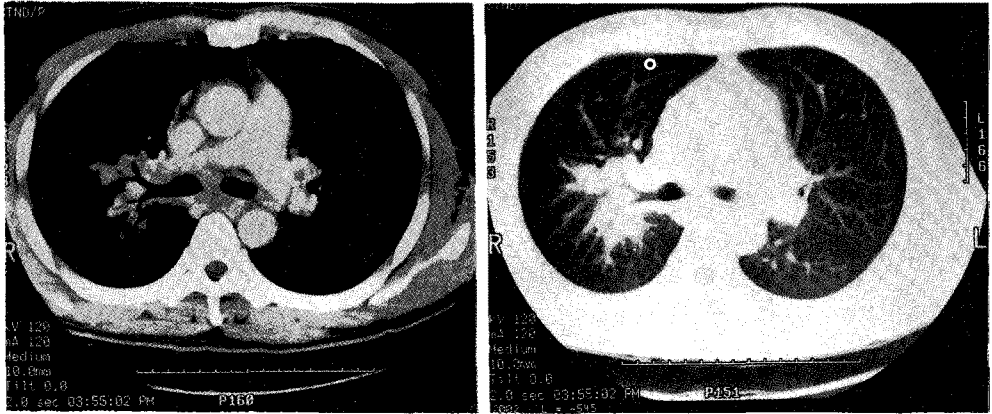


Fig. 2. Chest CT scan shows right perihilar mass and enlargement of ipsilateral hilar and contralateral mediastinal lymph node with metastasis of right peritracheal, subcarinal, left supraclavicular and left posterior paraspinal lymph nodes.

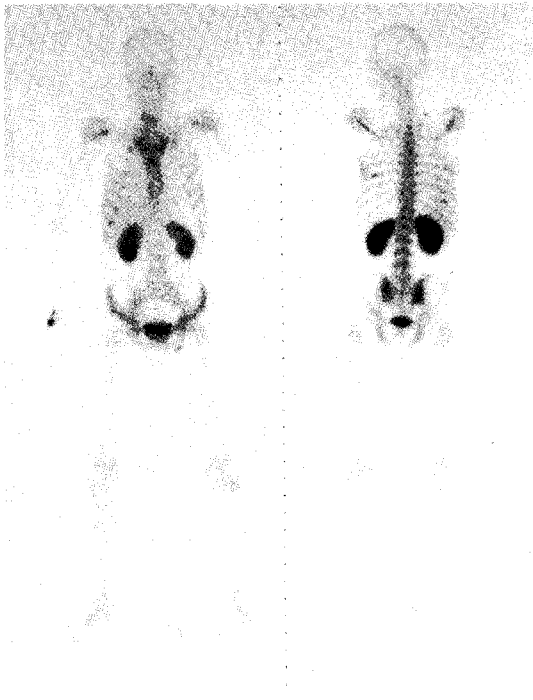


Fig. 3. Whole body bone scan shows hot uptakes of left 7th, right 9th posterior ribs and left ischiopubic junction area.

화가 불량한 선암이 확인되었다.

치료 및 경과: 내원 후 heparinization하면서 하지동통의 증상 호전되어 etoposide 및 cisplatin으로 1차 항

암 치료를 받고 퇴원 후 외래에서 warfarin으로 치료하였으나 양측하지의 동통 및 정맥염이 다시 발생하여 재입원하였다. 입원후 heparinization하여 다시 증상 호전되었고 2차 항암치료후 퇴원하였다. 그러나 환자가 더 이상의 약물치료를 거절하여 매일 heparin 25,000 단위를 피하주사하며 heparinization만 하던중 양측 측두부 두통으로 두부 전산화 단층 촬영을 시행후 다발성 전이성 뇌종양이 확인되어 두부 및 경부에 10일에 걸쳐 방사선 조사 3,000cGy를 받았다. 또한 심초음파 검사상 다량의 심낭액 소견보여 심낭 천자를 시행하였으며 심낭 천자액 세포진 검사상 선암세포가 발견되어 보존적 치료중 증상 호전되지 않고 진단 8개월만에 사망하였다.

고 찰

1865년 Armand Trousseau가 위암 환자들에서 정맥혈전증의 빈도가 높음을 보고하면서 과응고성과 악성종양과의 연관성을 기술한 이래 악성종양 환자에서 응고 체계의 이상에 대한 지속적인 보고가 있어왔다¹⁾. 이러한 혈전 정맥염의 특징은 대개 이동성, 재발성으로 정맥계 및 동맥계 혈관 모두 관여될 수 있다 고 하여 이를 Trousseau 증후군이라고 일컫는다. Trousseau 증후군은 혈전증 이외에도 범발성 혈관내 응고증, 폐혈전증, 혈전성 심내막염 및 출혈 등의 다양한 응고 질환이



Fig. 4. Venogram of both lower extremities shows findings of multiple thrombotic area.

발생할 수 있다²⁾.

정맥 혈전증이나 이동성 혈전 정맥염과 악성 종양의 관련성을 고려하여 뚜렷한 위험 인자가 없는 환자에서 심정맥 혈전증이 있는 경우 숨어있는 악성종양의 가능성을 생각해보아야 하나³⁾, 다양한 진단 방법을 동원함에도 불구하고 원발성 악성종양의 출처를 확인하기 어렵거나 혹은 사망후 부검상에서조차 발견되지 않을때도 있다.

Multi-institutional Veterans Administration Cooperative Studies인 CSP 75 및 CSP 188의 결과에 의하면 두경부 종양, 폐암, 대장암, 전립선암을 가진 1,132명의 남자 환자들중 가장 흔한 응고 장애는 혈소판 증다증(45%)과 과피브리노겐증(57%)이었는데 75%에서 fibrinopeptide A(FPA)의 증가가 관찰되었으며, 이는 피브리노겐 수치의 증가와 비례하였다⁴⁾. 즉 혈장 FPA는 경미한 혈관내응고증 상태에서 예민한 표식 인자가 될 수 있으며 간접적으로는 악성종양환자의 암 부하(tumor burden) 정도를 반영한다고 할 수 있다.

또한 응고 기전의 활성화 정도는 종양세포 및 그의

부산물들과 응고 인자, 그리고 염증 세포 사이에 상호관계의 결과라고 할 수 있으므로 악성종양 치료에 항응고 및 항혈소판 요법을 병용하는 것은 환자의 생존율을 향상시키는데 도움이 되기도 한다⁵⁾.

그 외에도 영양 부족으로 인한 antithrombin-III 및 protein C 수치의 감소와 혈장에 존재하는 thrombosis-inducing activity(TIA)가 응고이상을 일으킬수 있는 또 다른 기전으로 생각된다⁶⁾. Maruyama는 피브리노겐, 피브리노겐분해산물 및 말초 혈소판 증가등은 응고 체계의 만성적 활성을 반영하며, 원발성 폐암이 방사선 치료에 의해 제거된 후 혈장 TIA의 수치가 정상화되고 이 환자들로부터 추출한 혈장을 Guinea-pig에 혈관 주사후 대량 폐색전증으로 사망한 것으로 미루어 보아 TIA는 조직인자양 분자(tissue factor-like molecule)라고 하였으며, 이것은 종양세포, 종양과 관련된 거식세포 또는 말초 단핵구에서부터 기원했을 것으로 추정되며, 특히 폐암에서는 단핵 세포나 파괴된 세포에서 분비되어진 thromboplastin 수치가 변화를 보이는 것으로 미루어 그 관련성을 짐작할 수 있다⁷⁾.

한편 종양 세포에서 분비된 mucin이나 protease에 의해 인자 X의 활성화가 유도되고, 악성종양에서 유리된 물질에 의해 혈소판이 활성화되어 혈관내 혈전증을 더 가중시킴으로써 전응고인자(procoagulants)의 생성과 내인성 피브리노겐 용해능을 억제시킬 수 있으나 반드시 혈전증과 연관되어 있지 않더라도 응고 인자나 혈소판 수치가 증가되어 있을 수 있다⁸⁾. 이와 함께 혈소판 응집력의 증가, 피브린 용해능의 이상 및 thromboplastin-like substance의 증가 등이 관련된다⁹⁾.

또한 Shaukat와 Hughes는 폐암 환자에서 유도된 자가항체인 anti-cardiolipin antibody 수치의 상승은 악성종양 항원의 직접적인 면역 반응에 의해 혈전 증세를 일으킬 수 있음을 시사하는 것이라 하였다¹⁰⁾.

악성종양과 응고 이상의 관련성에 대한 임상적 증거는 급속 암세포 용해(rapid tumor lysis)와 외과적 술기(surgical manipulation)후 범발성 혈관내 응고증이나 혈전색전증이 자주 발생하고 종양 세포를 조직학적으로 관찰해보면 응고된 혈액이나 그 부산물이 종양 세포 주위 및 관련 혈관내에서 발견되는 것으로 미루어 짐작할 수 있다¹¹⁾. 또한 약리학적으로 항응고제나 항혈소판제제들이 종양 치료 반응에 유익한 반응을 보여주는 것도 그 관련성을 입증하는 것이다^{12,13)}.

임상양상은 다양하며 가장 흔한 임상 증상으로는 혈전 정맥염, 출혈 경향, 동맥 색전, 혈전 심내막염 등이다. Trousseau 증후군을 가진 182명의 환자중 53%에서 이동성 혈전정맥염이 있었으며 혈전들은 대부분 사지나 복부 장기에서 발생하지만 뇌나 경정맥계에서도 발생할 수 있다¹¹⁾. 가장 흔한 응고 장애는 혈소판증다증과 피브리노겐 및 피브리노겐분해산물의 증가이며, 그외에도 프로트롬빈 시간 및 출혈 시간의 연장이나 특별한 응고 인자의 증가등을 관찰할 수 있다^{2,15)}.

혈전성 심내막 병변은 판막에 피브린과 혈소판의 침착으로 많은 미세 색전의 원인이 될수 있으며, 41명의 심내막염 환자에 대한 연구 결과 대부분 승모판막과 대동맥 판막이 동일한 빈도로 침범되고 1/3 정도에서는 두 판막이 동시에 침범됨을 보고하고 있다¹¹⁾.

관련된 원발성 악성종양은 거의 모든 장기의 악성종양이 해당되며 횡장암인 경우 정상 대조군에 비해 50배의 위험인자를 갖고 있으나 전체적인 빈도수는 폐암

환자수가 더 많기 때문에 폐암에서 Trousseau 증후군을 가장 잘 관찰할 수 있다. 또한 같은 장기에서의 종양 일지라도 종양의 위치에 따라 빈도수가 달라질 수 있는데 예를 들면 몸체와 미부에 발생한 횡장암의 경우 50%에서 Trousseau 증후군을 보고하지만 횡장 두부암인 경우는 훨씬 작은 빈도에서 보고된다^{12,16)}.

진단은 위험 인자가 뚜렷하지 않은 건강한 사람에게서, 특히 사지에서 빈번하게 혈전정맥염이 발생하는 경우 Trousseau 증후군을 의심해 볼 수 있으며, 이때 숨겨진 악성종양을 찾아보는 것이 중요하다. 그 외의 임상상으로는 두통, 심근 경색증, 부분적 신경적 결함, 정신적 변화나 일시적 허혈성 신경 변화 등도 발생할 수 있다.

혈소판수의 변화는 낮거나 높을 수 있으며 피브리노겐의 증가, 피브린 및 피브리노겐분해산물의 증가, 응고 인자 V, VIII 및 X의 감소와 미세 혈관병성 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia), lactic dehydrogenase의 증가, haptoglobulin의 감소와 적혈구 침강 속도 증가등의 소견을 보일 수 있다. 그리고 heparin 치료후 상기 응고 이상이 호전되고 치료를 중단하면 다시 재발되는 것 등이 진단에 도움이 된다^{13,14)}.

물론 기저질환인 악성종양의 치료가 근본적인 치료 원칙이지만 heparin은 thrombosis-inducing activity (TIA)의 영향을 차단할 수 있고 항암 치료후 FPA의 증가를 억제할 수 있기 때문에 heparin을 이용한 항응고 요법이 중요하다¹³⁾. Heparin 치료의 결과는 Trousseau 증후군을 가진 55명의 환자들중 65%가 heparin 요법에 효과를 보이지만 이중 53%에서 헤파린 치료가 중단된 후 재발을 했다고 보고되고 있으며¹¹⁾, heparin 투여 용량은 환자마다 차이가 있어서 하루에 10,000에서 40,000 단위씩 필요로 하며 대부분 혈관을 통해 투여하지만 장기간의 치료가 필요한 경우 피하 주사 방법도 효과적이다. 치료 기간은 응고 인자들의 수치가 정상화 될 때까지 시행해야 하는데 범발성 혈관내 응고증의 재발 가능성 때문에 장기간의 heparin 자가 주사법이 추천되고 있다. Heparin 사용시 부작용은 탈모증, 발의 감각이상, 골다공증, 혈소판 감소증, 출혈 등이며 신장이나 간 기능저하, 혈관 손상이 심한 경우, 피브리노겐 분해산물의 수치가 높은 환자에서는 주의를 기울여야

한다¹⁷⁾.

요 약

악성 종양과 혈전증 및 과응고성과의 관련성은 1865년 Armand Trousseau가 처음으로 기술한 이래 재발성 정맥혈전증 진단후 숨겨진 원발성 악성 종양을 발견한 경우가 계속 보고되어 왔다. 저자들은 심정맥 혈전증을 치료받던중 말기 폐암을 진단받고 heparin으로 항응고요법 치료를 받았던 35세 남자환자에서의 Trousseau 증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Bell WR, Starksen NF, Tong S, Porterfield JK: Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med* **79**:423, 1985
- 2) Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* **62**:14, 1983
- 3) Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J: Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* **57**:1846, 1986
- 4) Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, Henderson WG, Zacharski LR, Forman WB, Cornell CJ, Forcier RJ, O'Donnell JF, Headley F, et al: Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* **88**:596, 1987
- 5) Rickles FR, Edwards RL, Barb C, Cronlund M: Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer: fibrinopeptide A generation and tumor growth. *Cancer* **51**:301, 1983
- 6) Maruyama M, Yagawa K, Hayashi S, Kinjo M, Nakanishi M, Oguta K, Iwami T, Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al: Presence of throm-

bosis-inducing activity in plasma from patients with lung cancer. *Am Rev Respir Dis* **140**:778, 1989

- 7) Ratnoff OD: Hemostatic emergencies in malignancy. *Semin Oncol* **16**:561, 1989
- 8) Hopkins NF, Wolfe JH: ABC of vascular diseases. Thrombosis and pulmonary embolism. *Br Med J* **303**:1260, 1991
- 9) Jose B, Mendoza EF, Tobin DA, Chu AM, Scott RM, Bland KI: Venous thrombosis and carcinoma of the lung: case report and literature review. *J Surg Oncol* **21**:54, 1982
- 10) Shaikat MN, Hughes P: Recurrent thrombosis and anticardiolipin antibodies associated with adenocarcinoma of the lung. *Postgrad Med J* **66**:316, 1990
- 11) Sack GH Jr, Levin J, Bell WR: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine* **56**:1, 1977
- 12) James WD: Trousseau's syndrome. *Int J Dermatol* **23**:205, 1984
- 13) Woerner EM, Rowe RL: Trousseau's syndrome. *AFP* **38**:195, 1988
- 14) Adamson DJ, Currie JM: Occult malignancy is associated with venous thrombosis unresponsive to adequate anticoagulation. *BJCP* **47**:190, 1993
- 15) Rickles FR: Thrombosis and lung cancer (editorial). *Am Rev Respir Dis* **140**:573, 1989
- 16) Putterman C, Tadmor B, Simer L, Caraco Y: Recurrent venous thrombosis as the presenting sign of two primary lung carcinomas-15 years apart. *Respir Med* **86**:521, 1992
- 17) Kazmier FJ, Bowie EJ, Hagedorn AB, Owen CA Jr.: Treatment of intravascular coagulation and fibrinolysis(ICF) syndromes. *Mayo Clin Proc* **49**:665, 1974