

폐암과 위암을 동반한 말단비대증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김진수, 길옥현, 송도선, 양홍준, 이 혁, 허 민, 김정표, 권순석, 김영균, 김관형, 문화식, 송성섭, 박성학, 안중현

A Case of Acromegaly Associated with Lung and Gastric Cancer

Jin Soo Kim, M.D., Uk Hyun Kil, M.D., Do Seon Song, M.D., Hong Jun Yang, M.D., Hyeug Lee, M.D., Min Huh, M.D., Jeong Pyo Kim, M.D., Soon Seog Kwon, M.D., Young Kyoon Kim, M.D., Kwan Hyoung Kim, M.D., Hwa Sik Moon, M.D., Jeong Sup Song, M.D., Sung Hak Park, M.D. and Joong Hyun Ahn, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Patients with acromegaly have high incidence of benign or malignant neoplasia than general population. Around fifteen percent of the deaths reported in acromegaly are attributable to malignancy of cancer. On the whole, mortality in acromegaly has been shown to be correlated with the degree of growth hormone (GH) control. Especially, the levels of insulin like growth factor-1 (IGF-1) may be higher in neoplasm, but there is no clear evidence to prove that tumor development is triggered by IGF-1 in acromegaly.

Henceforth, we report a case of acromegaly associated with lung and gastric cancer in a 58-year-old man, suggesting the possible carcinogenic role of IGF-1. (*Tuberc Respir Dis 2005; 59: 198-203*)

Key words : Acromegaly, Lung cancer, Gastric cancer

서 론

말단비대증은 대부분 뇌하수체에서 발생한 거대선종으로 인하여 성장호르몬을 과다하게 분비하는 특징적인 질환으로 100만 명당 4명 정도의 유병율을 가진 드문 질환이다¹. 만성적으로 성장호르몬에 과잉 노출되어 연부 조직의 과다 증식과 신체 말단부의 비대 및 내부 기관의 비대를 나타내며 여러 장기에 합병증을 초래한다. 이로 인한 임상 증상 및 합병증으로 인하여 장기 생존율이 정상인보다 낮으며 높은 조기 사망률을 보인다¹. 조기 사망의 원인으로는 심혈관 질환, 호흡기 질환, 악성 종양이 대부분을 차지하고 있다². 말단비대증은 일부 악성 및 양성 종양의 발생율을 증가시키는 것으로 알려져 있는데 잘 알려진 악성 종양으로는 대장암, 전립선암 및 유방암이 있고 양성 종양으로는 갑상선종 및 대장 폴립이 있다³. 이외에도 폐암 및 위암 역시 증가한다고 일부에서 제시하고 있지만

정확한 기전이 밝혀지지 않아서 아직까지 논란이 되고 있다. 한 가지 기전으로 말단비대증에서는 정상인보다 뇌하수체에서 높게 분비되는 성장호르몬이 주공간에 작용하여 IGF-1 (insulin-like growth factor-1)의 분비를 증가시키는데 이렇게 증가된 IGF-1은 세포 분열을 촉진시키고 세포자멸사(apoptosis)를 억제하여 종양 발생이 증가한다는 이론이 아직까지 가장 설득력있게 받아들여지고 있다⁴. 하지만 말단비대증에서 하나의 장기에서 여러 형태로 분화되어 발생한 종양이 보고된 적은 있으나 신체 여러 부위에서 동시에 발생한 종양은 아직까지 국내에서는 보고되지 않았다.

저자들은 객혈을 주소로 내원하여 폐의 편평 상피세포암과 위선암 및 대장 폴립이 동반된 말단비대증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 윤○호, 남자 58세

주 소 : 객혈 및 말단비대

현병력 : 환자는 내원시 키 170 cm, 체중 79 kg으로 평상시에는 비교적 건강하게 지내던 중에 내원 4일 전부터 기침과 가래에 피가 묻어 나와서 응급실을 경유하여 입원하였다.

과거력 : 1년 전 담석증 진단받았으나 별다른 치료없

Address for correspondence : **Joong Hyun Ahn, M.D.**
Department of Internal Medicine, Our Lady of Mercy Hospital, Catholic University of Korea, 665, Bupyong-dong, Bupyong-gu, Incheon, 403-720, Korea
Phone : 032-510-5500 Fax : 031-510-5683
E-mail : ajhcmcim@olmh.co.kr
Received : Apr. 27. 2005
Accepted : Jul. 21. 2005

이 지내왔다.

사회력 : 하루 1갑씩 40년간(40 pack years)의 흡연력과 매일 소주 한 병 정도의 음주력이 있었다.

가족력 : 특이사항 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 생체 징후는 혈압 120/90 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡 24회/분, 체온 36.6°C이었다. 사진상 말단비대증의 특징적인 모습으로 코와 입술의 비대 및 하악의 돌출이 관찰되었다(그림 1). 흉부 청진에서 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았으며 수포음이나 천명음도 들리지 않았다. 복부의 장기나 피부의 종괴는 만져지지 않았으며 림프절 종대의 소견은 없었다. 사지 검사에서 손가락과 발가락이 굵어져 있고 연부 조직 증가를 보여 말단비대증에 합당한 것으로 진단되었다. 신경학적 진찰 소견, 안저 검사 및 시야 검사에서 이상소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사는 백혈구수 8700/mm³, 혈색소 16.5 g/dL, 혈소판 228,000/mm³ 이었다. 공복 시 혈당은 91 mg/dL로 정상이었고, 혈청 생화학 검사상 BUN 10.2 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL, AST 20 IU/L, ALT 15 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 총 단백 6.9 g/dL, 알부민 3.5 g/dL의 소견을 보였다. 소변 검사에서도 이상소견이 없었다. 종양 표지자 검사에서 CA19-9가 388.0 U/mL (정상치 0~33 U/mL)로 상승되어 있었으며, AFP 1.89 ng/mL (정상치 0~15 ng/mL), CEA 3.43 ng/mL (정상치 0~5 ng/mL)로 정상 범위였다. 이학적 검사에서 말단비대증을 의심하여 검사한 기저 성장호르몬의 농도는 6.94 ng/mL (정상치 0.05~1.17 ng/mL)였고, 75 g 경구당부하검사상 120분 후에 측정된 성장호르몬 농도는 9.69 ng/mL로



Figure 1. Enlargement of nose and lips and development of prognathism were observed.

오히려 증가되었으며, 기저 혈중 IGF-1 (insulin-like growth factor-1) 농도는 555.2 ng/mL (정상치 115~313 ng/mL)로 증가되어 있었다. 뇌하수체 복합호르몬 검사상 TSH 0.751 μ IU/mL (정상치 0.4~4 μ IU/mL), ACTH 21.3 pg/mL (정상치 0~46 pg/mL), LH 1.97 IU/L, FSH 9.35 IU/L, cortisol 4.65 μ g/dL (정상치 5~25 μ g/dL)로 정상 범위였다.

방사선학적 소견 : 단순 흉부 X-선 사진에서 심장비대와 오른허파아래엽으로 경화 소견을 보이고 있었다(그림 2). 흉부 전산화 단층 촬영에서는 오른아래엽과 오른중간기관지를 둘러싼 4.5×3.5 cm 크기의 덩어리와 양측의 기관 주위와 기관분기부아래에 림프절 비대가 관찰되었다(그림 3). 복부 전산화 단층 촬영에서



Figure 2. Chest PA shows consolidation lesion in right lower lung field.

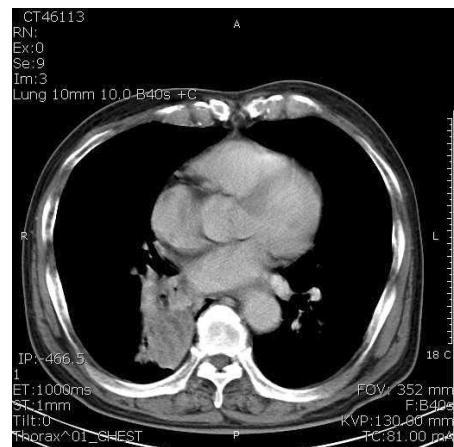


Figure 3. Chest CT shows 4.5×3.5 cm mass, encasing bronchus intermedius and right lower lobe bronchus.

다른 기관의 전이 소견은 없었고 전신 골스캔에서도 전이 소견은 발견되지 않았다. 말단비대증을 의심하여 찍은 터어키안 자기공명영상 촬영상 T1 영상에서 낮은 신호를 나타내는 1.4×3.5 cm 크기의 거대선종이 관찰되었다(그림 4).

기관지 내시경 소견 : 오른중간기관지에서 내경내로 돌출되어 오른아래엽기관지의 입구를 막고 있는 4×3 cm 크기의 덩어리가 관찰되었는데 표면은 거칠었고 피사는 동반되지 않았으며 덩어리 주위로 피덩이(blood clot)가 있었다.

상부위장관 내시경 소견 : 0.5×0.5 cm 크기의 궤양을 동반한 경계가 불분명하고 주변 위점막 주름으로 방사되는 Borrmann 3형 진행암 소견이 위 기저부에서 관찰되었다(그림 5).

대장 내시경 소견 : 대장 내시경에서는 직장에 0.5×0.4



Figure 4. Coronal precontrast T1-weighted image shows 1.4×1.8 cm sized ill-defined mass in pituitary gland.



Figure 5. Endoscopic finding shows Borrmann III type of advanced gastric cancer in the fundus of stomach.

cm 크기의 한 개의 과다형성 폴립(hyperplastic polyp)이 있어 제거하였다.

병리학적 소견 : 기관지 내시경에서 생검한 조직에서는 중등도 분화된 편평 상피 세포암의 소견을 보였고(그림 6), 상부위장관 내시경에서 실시한 조직검사는 위선암이었다(그림 7).

치료 및 임상경과 : 환자는 터어키안 자기공명영상 촬영으로 뇌하수체 거대선종으로 확인되었다. 흉부 전산화 단층 촬영과 기관지 내시경 조직검사로 T2N3M0(IIIB 병기)의 폐의 편평 상피 세포암으로 확인되었으며 내시경과 복부 전산화 단층 촬영으로 T3N0M0(II

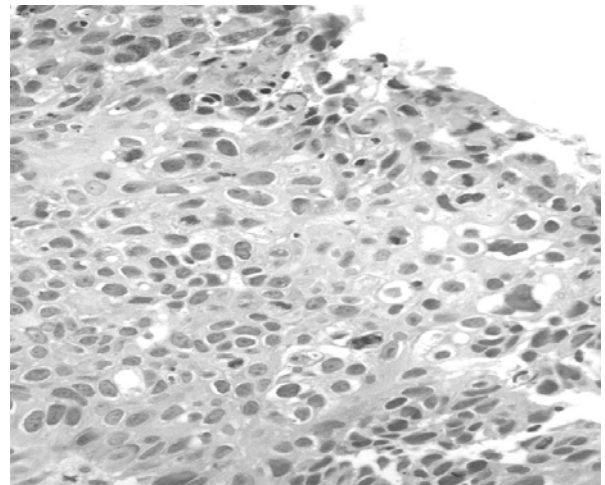


Figure 6. Microscopic finding of bronchial mucosa shows moderately differentiated squamous cell carcinoma (H&E, ×400).

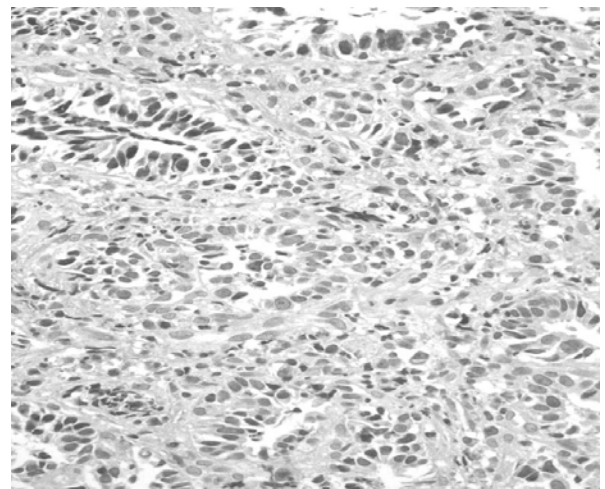


Figure 7. Microscopic finding of gastric mucosa from fundus shows poorly differentiated adenocarcinoma (H&E, ×400).

병기)의 위선암으로 확인되었다. 따라서 뇌하수체 거대선종의 우선적인 치료보다는 병기가 가장 높으면서 생존 기간에 가장 많은 영향을 줄 것으로 생각되는 폐암에 맞추어 항암치료를 계획하였으나 퇴원 후 타 병원으로 전원하였다.

고 찰

1886년 Pierre Marie에 의해 최초로 보고된 말단비대증은 아주 드문 뇌하수체 질환으로 성장호르몬의 지속적인 과다 분비로 인하여 골격과 결합조직 및 내부 장기의 과잉 성장을 특징으로 하는 질환이다¹⁻⁵. 말단비대증의 원인으로는 증례처럼 뇌하수체에서 발생하는 거대선종이 대부분을 차지하며 99% 이상에서 성장호르몬 분비로 인해 발생한다⁵. 전형적인 말대비대의 외형 소견을 보이며 임상 증상으로는 뇌하수체 종양의 주위 조직에 대한 압박으로 인한 두통 및 시력 장애 등이 있고 심비대, 대사성 질환 등이 나타나는데 증례에서는 외형 소견은 전형적이었으나 임상 증상은 발견되지 않았다.

말단비대증 환자는 치료에도 불구하고 일반 인구 집단과 비교해서 전체 생존기간이 약 10년 정도 감소하는 것으로 알려져 있다⁶. 발병 시작에서 진단에 이르는 기간은 평균 7년 정도이고 21세에서 60세 사이에 대부분 진단되며 진단에서 사망에 이르는 기간은 평균 10년 정도로 알려져 있다⁶. 사망에 영향을 주는 나쁜 예후 인자로는 치료 후의 성장 호르몬 수치, 진단 시에 심혈관 질환이나 고혈압 동반 및 발병에서 진단까지의 기간 등이 있다⁶. 주요한 사망 원인으로는 심혈관 질환, 호흡기 질환 및 악성 종양이 대부분을 차지한다²⁶.

말단비대증 환자는 일반인보다 2.5배 정도의 악성 종양 발생이 증가하며 양성 종양도 일부에서 증가하는 것으로 잘 알려져 있는데³ 악성 종양으로는 대장암, 유방암, 전립선암 및 갑상선암 등이 있으며 양성 종양으로는 주로 중간엽(mesenchyme) 조직에서 분화된 장기에서 발생하는 대장 폴립, 갑상선 결절, 피부 섬유종 및 전립선 비대 등이 있다²⁻⁵.

종양 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각되는 성장호르몬과 IGF-1 (insulin-like growth factor-1)은

정상 세포의 성장 뿐만 아니라 종양 세포의 분화에 직접적인 역할을 한다^{7,8}. 말단비대증 환자에서는 증례처럼 성장호르몬과 IGF-1이 모두 증가한다는 소견을 이용하여 생화학적 진단 기준으로 사용하고 치료 후에는 재발 여부 및 질병 활성도의 모니터링으로 사용한다⁶. 따라서 치료 후에도 성장호르몬과 IGF-1의 농도가 높을수록 심혈관 질환이나 호흡기 질환의 합병증 위험과 사망률이 증가한다⁶.

성장호르몬은 전방 뇌하수체에서 분비되어 간이나 신장 조직 내의 원발암유전자(proto-oncogene)인 *c-myc* 유전자를 활성화시키고 IGF-1의 발현을 증가시킴으로써 종양발생(tumorigenesis)과 성장에 간접적인 매개체로서의 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁸.

IGF-1은 말단비대증의 질병 활성도에 이용하는 중요한 인자로서 성장호르몬의 자극을 받아서 주로 간에서 분비가 증가되며 정상 세포와 종양 세포의 성장에 중요한 세포 분열을 촉진한다⁷. 특히 세포 주기 중에 G1 기와 S 기에 작용하여 DNA 합성을 증가시키고 세포자멸사(apoptosis)를 억제한다⁷.

말단비대증에서 폐암 발생율이 증가하는지는 아직 확실히 밝혀져 있지 않지만 폐암 세포주에서 IGF-1의 발현이 증가하고⁹ 폐암 환자에서 정상인보다 혈중 IGF-1이 증가한다는 연구 결과로 볼 때¹⁰ 말단비대증에서 증가하는 IGF-1이 폐암 발생에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 그러나 본 증례에서는 말단비대증과 상관없이 40갑년의 흡연력이 폐암 발생에 영향을 줄 수도 있음을 생각해볼 수 있겠다.

말단비대증의 위암 발생율은 입원 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 대조군에 비해 2.5배 정도 증가하고 일반인과 비교한 연구에서는 통계적 유의성은 없지만 7배 정도 증가하는 것으로 알려져 있다¹¹. 또한 위암 조직과 정상 조직에서 IGF-1과 IGF-1 수용체가 발현이 되고 혈중 IGF-1이 위암 환자에서 증가하며 근처적 수술 후에는 감소된다는 결과로서¹² IGF-1이 증가하는 말단비대증과 위암이 관계가 있을 것으로 생각해 볼 수 있다.

대장 폴립은 대장암과 더불어 말단비대증에서 높은 유병율을 보인다. 샘종 폴립(adenomatous polyp)과 과다형성 폴립(hyperplastic polyp)은 말단비대증에서

21%와 19%이고 짝지은 대조군에서는 9%와 7%를 보인다¹³. 또한 샘종 폴립과 과다형성 폴립이 있는 말단비대증 환자는 대조군에 비해 혈중 IGF-1이 상승하는 소견을 보였고 대장암 세포주에 IGF-1을 투여한 농도가 증가할수록 세포가 성장하는 소견을 보여¹⁴ 말단비대증에서 IGF-1이 대장 폴립과 연관이 있다고 생각할 수 있다. 말단비대증은 대장 폴립과 더불어 대장암이 호발하는 것으로 잘 알려져 있어서 증례처럼 40세 이상이면 대장내시경을 이용한 선별검사를 실시해야 하는데 샘종이 발견되거나 혈청 IGF-1이 계속적으로 상승되어 있는 경우에는 3년 후에 재검사를 시행해야 하며 과다형성 폴립이 발견된 경우에는 5년 간격으로 검사하도록 권유하고 있다¹³.

폐암의 부신생물 증후군(paraneoplastic syndrome)으로 말단비대증이 드물게 나타날 수 있는데⁷ 본 증례에서는 폐암에서 비교적 흔히 나타나는 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)을 유발하는 ACTH는 정상 소견을 보이고 있으며 기타 호르몬도 정상 소견이었다. 따라서 부신생물 증후군으로 인한 말단비대증의 가능성은 떨어진다고 할 수 있겠다. 증례에서 측정된 종양 표지자 중에서 CA19-9이 증가하였는데 이는 주로 대장암, 췌장암, 위암, 간암 및 담낭암 등 소화기 암에서 상승하는 것으로 알려져 있다¹⁵. 본 증례에서는 진행성 위암으로 인해 상승되었을 것으로 생각한다.

증례에서 진단된 폐암이나 위암 및 대장 폴립이 IGF-1의 기전으로 발생하였으리라는 확신은 할 수 없지만 말단비대증 환자에서 발생하는 악성 종양 및 양성 종양에 IGF-1이 관여한다는 근거로 하여 증례에서 나타난 여러 장기의 종양 발생에도 IGF-1의 관련을 생각해 볼 수 있다. 따라서 말단비대증 환자는 IGF-1의 상승과 함께 여러 장기에서 발생할 수 있는 악성 종양 및 양성 종양의 조기 발견과 치료에 대한 노력이 필요할 것으로 생각되며 말단비대증에서 증가하는 성장 호르몬과 IGF-1의 종양 발현 규명에 대한 연구가 좀 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

드물게 발생하는 말단비대증은 성장호르몬 및

IGF-1의 증가에 따라 악성 및 양성 종양의 발생이 증가하는 것으로 알려지고 있어 이에 대한 조기 발견과 치료에 노력을 기울여야 할 것이다.

저자들은 58세 남자가 객혈을 주소로 내원하여 폐의 편평 상피 세포암과 위선암 및 대장 폴립이 동반된 말단비대증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. *Epidemiology and long-term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand 1988;223:327-35.*
2. Ezzat S, Melmed S. *Clinical review 18: are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? J Clin Endocrinol Metab 1991;72:245-9.*
3. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. *Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. Arch Intern Med 1991;151:1629-32.*
4. Webb SM, Casanueva F, Wass JA. *Oncological complications of excess GH in acromegaly. Pituitary 2002; 5:21-5.*
5. Bengtsson BA. *Acromegaly and neoplasia. J Pediatr Endocrinol 1993;6:73-8.*
6. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. *Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol 1994;41:95-102.*
7. Aaronson SA. *Growth factors and cancer. Science 1991;254:1146-53.*
8. Murphy LJ, Bell GI, Friesen HG. *Growth hormone stimulates sequential induction of c-myc and insulin-like growth factor I expression in vivo. Endocrinology 1987;120:1806-12.*
9. Quinn KA, Treston AM, Unsworth EJ, Miller MJ, Vos M, Grimley C, et al. *Insulin-like growth factor expression in human cancer cell lines. J Biol Chem 1996;271:11477-83.*
10. Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong WK, Wu X. *Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. J Natl Cancer Inst 1999;91:151-6.*
11. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Frameni JF Jr. *Acromegaly and gastrointestinal cancer. Cancer 1991;68:1673-7.*
12. Franciosi CM, Piacentini MG, Conti M, Romano F, Musco F, Caprotti R, et al. *IGF-1 and IGF-1BP3 in*

- gastric adenocarcinoma. Hepatogastroenterology 2003; 50:297-300.*
13. Jenkins PJ, Besser M. *Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2935-41.*
 14. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, et al. *Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2000;85: 3218-21.*
 15. Magnani JL, Stepkowski Z, Koprowski H, Ginsburg V. *Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. Cancer Res 1983;43:5489-92.*
-