CASE REPORT
Yeungnam Univ J Med 2015;32(1):50-54

eISSN 2384-0293
http://dx.doi.org/10.12701/yujm.2015.32.1.50

결핵성 흉막염으로 오인된 악성중피종

양지영[1], 송민주[1], 박소정[1], 천재경[1], 유정완[1], 최창민[1], 김용희[2]

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실[1], 흉부외과학교실[2]

Malignant mesothelioma mistaken for tuberculous pleurisy

Ji-Young Yang[1], Min-Joo Song[1], So-Jung Park[1], Jaekyung Cheon[1], Jung-Wan Yoo[1], Chang-Min Choi[1], Yong Hee Kim[2]

Departments of [1]Pulmonary and Critical Care Medicine and [2]Thoracic Surgery, Asan Medical Center University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Malignant mesothelioma is a common, primary tumor that can invade pleura, and is associated with previous exposure to asbestos. However, it poses considerable difficulties regarding its diagnosis and treatment, and thus, accurate history taking with respect to exposure to asbestos, and radiologic and pathologic examinations are essential. In addition, the involvement of a multidisciplinary team is recommended in order to ensure prompt and appropriate management using a framework based on radiotherapy, chemotherapy, surgery, and symptom palliation with end-of-life care. Because lymphocyte-dominant, exudative pleural effusion can occur in malignant mesothelioma, adenosine deaminase values may be elevated, which could be mistaken for tuberculous pleurisy, and lead to an incorrect diagnosis and suboptimal treatment. The authors describe a case of malignant mesothelioma initially misdiagnosed as tuberculous pleurisy. As evidenced by the described case, malignant mesothelioma should be considered during the differential diagnosis of patients with lymphocyte-dominant, exudative pleural effusion with a pleural lung lesion.

Keywords: Malignant mesothelioma; Adenosine deaminase; Pleural tuberculosis

서 론

악성중피종은 흉막을 침범하는 종양 중 가장 흔한 암으로, 중피세포에서 기원하는 종양이며, 발생빈도가 증가하고 있으나 우리나라에서는 일부의 증례보고와 임상연구만이 주로 보고되고 있다. 대부분 이전의 석면노출과 관련이 있는 것으로 알려져 있으나, 중피종에 대한 치료는 수술, 항암치료 및 방사선 치료 등 다양한 협진이 필요한 경우가 많으며, 치료들의 성적도 기대치에 미치지 못하여 많은 연구가 필요한 실정이다. 악성중피종에서도 흉수로 인한 흉통을 증상으로 병원을 찾는 경우가 많고, 검사 후 다량의 흉수에 대해 결핵성 흉막염으로 오인하여 치료를 하는 경우가 종종 있다. 흉수검사에서 시행하는 아데노신탈아미노효소(adenosine deaminase, ADA)의 상승은 결핵성 흉수에서 흔히 동반되는 것으로 알려져 있지만, 비결핵성 조건에서도 상승할 수 있으며, 그 예로 악성종양, 교원성 혈관질환 등이 있다[1]. 이를 고려할 때 삼출성 흉수에서 아데노신탈아미노효소의 상승이 동반된 경우 치료방향을 정하기 위해 정확한 진단을 내리는 것이 필요하다. 특히 결핵성 흉수와 비결핵성 흉수를 감별하는 것이 중요한데 이 둘을 감별하는 것은 쉽지 않은 일로, 종종 결핵성 흉수로 판단하여 항결핵제 치료를 받는 환자들이 있다. 치료를 지속함에도 임상경과상 호전이 없어 조직검사 등의 추가적인 검사를 시행한 뒤 뒤늦게 폐암 혹은 악성중

Received: March 31, 2014, Revised: July 1, 2014, Accepted: July 7, 2014

Corresponding Author: Chang-Min Choi, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3130, Fax: +82-2-3010-6968
E-mail: ccm@amc.seoul.kr

피종으로 확인된 경우가 있었다. 본 증례도 이와 같은 경우로, 자세한 경과를 문헌고찰과 함께 살펴보고자 한다.

증 례

환 자: 남자, 57세

주 소: 우측 흉부 통증

현병력: 2년 전 갑상샘 암으로 진단받아 전 절제술을 시행하고 갑상샘호르몬을 복용 중이며, 15갑년의 과거 흡연력이 있었지만 현재는 10년째 금연 중이다. 보름 전부터 우측 흉부의 불편감 및 통증이 발생하여 연고지 병원에 입원하여 검사를 시행하였고, 우측에서 다량의 흉수가 관찰되었다. 흉수천자 소견상 삼출성으로 확인되었고, 아데노신탈아미노효소가 47 U/L로 증가소견이 확인되었다. 함께 시행한 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 폐결핵에 의한 흉수의 가능성 있을 것으로 생각되어 항결핵제를 복용하기 시작하였으나 이후에도 통증이 호전되지 않고 지속되어 다시 내원하였다.

직업력: 건설현장에서 20년 이상 근무 중인 환자로, 석면 노출력은 확실하지 않으나 건물철거 및 재건축현장에 장기간 근무경력이 있으며, 보호장구를 착용하지 않았던 적도 있음이 확인되었다.

이학적 소견: 내원 시 활력징후는 혈압 133/93 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃였다. 의식은 명료하였고, 우측 흉부의 통증을 호소하는 상태로 흡기 시 악화되는 흉막자극 증상을 보였고, 청진 시 우측의 호흡음이 감소해 있었다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구 10,300/mm^3 (중성구 76.1%, 림프구 13.5%), 혈색소 14.9 g/dL, 혈소판 375,000/mm^3였으며, 일반화학검사에서 단백질 8.0 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 184 IU/L였다. 추적 흉수천자에서는 백혈구 8,800/μL, 중성구 5%, 림프구 48%로 림프구 우세형이었고, 단백질 6.2 g/dL, LDH 687 IU/L, 아데노신탈아미노효소 67.3 U/L였다.

방사선학적 소견: 흉부방사선촬영에서 다량의 흉수가 확인되어(Fig. 1), CT를 시행하였다. 흉막과 심막을 침범한 소견이 확인되었고, 흉수 및 우중엽의 덩이가 확인되었으나, 흉막의 비후소견 외에는 흉막자체의 덩이를 시사하는 소견이 명확하지는 않았다(Fig. 2). 전신 양전자방출단층촬영에서도 우중엽의 덩이 및 우측 흉막, 종격동 림프절 및 심막 침범 부위의 대사증가가 확인되었다(Fig. 3).

병리학적 소견: 조직병리검사에서 위선(pseudogland)을 형성하고 비정형 방추세포(atypical spindle cell)를 형성하는 악성세포가 관찰되었다. 면역화학염색에서 칼레티닌(calretinin), 사이토케라틴(cytokeratin) 5/6, D2-40과 Wilms tumor protein-1이 양성으로 확인되었고, 폐암과의 감별을 위해 시행한 thyroid transcription factor-1은 음성으로 확인되었다(Fig. 4, 5). 이에 상피세포성 악성중피종(malignant mesothelioma, epithelioid type)으로 확인되었다.

치료 및 임상경과: 처음 내원했을 때 폐암, 중피종 및 결핵 가능성이 모두 있을 것으로 판단하였으나, 정확한 진단을 위해서는 수술적 조직검사가 필요하였다. 이에 대해 환자에게 설명하였으나 수술에 동의하지 않아 우선 경험적으로 항결핵 치료를 시작하여 경과를 관찰하기로 하였다. 이후 항결핵제를 유지하던 중 추적 흉수천자 세포학적 검사에서 전이성 선암이 확인되었고, 환자의 동의 하에 비디오흉강경수술을 통해 조직검사를 시행하였다. 수술 당시 육안적 소견상 흉막

Fig. 1. Chest posteroanterior X-ray taken at admission showing pleural effusion on the right side.

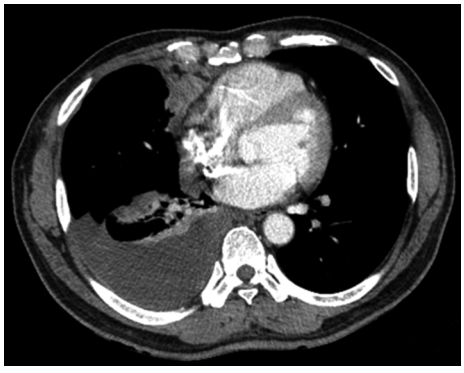

Fig. 2. Chest computed tomography showing a large amount of right pleural effusion and atelectasis in the right lower lung zone, and about 4 cm-wide soft tissue mass at the right middle lobe medial segment with an abutment in pericardium.

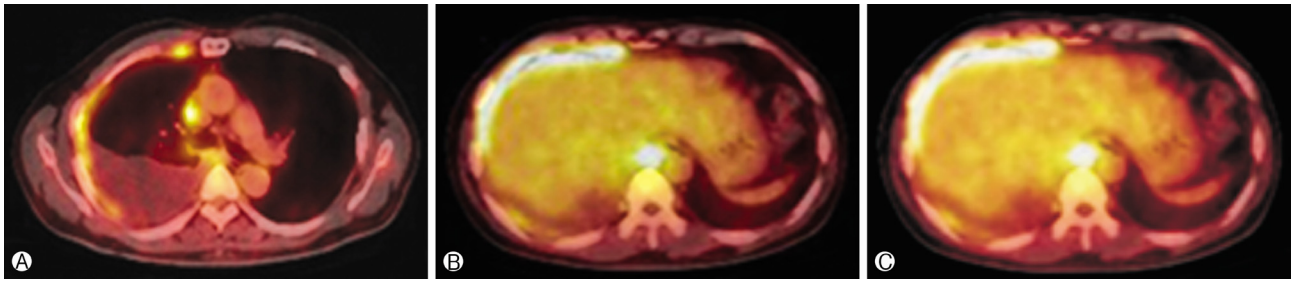

Fig. 3. Whole-body positron emission tomography showing hypermetabolic lesions in (A) mediastinal lymph nodes and (B) right pleura, and (C) a right middle lung mass and pericardium.

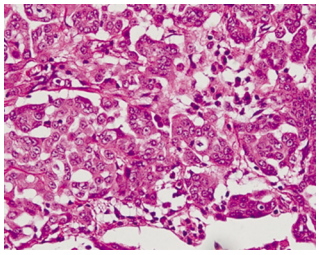

Fig. 4. Light microscopic findings showing epithelioid tumor cells with a tubular, solid pattern (H&E stain, ×200).

에 전체적으로 결절성 병변이 퍼져있었고, 그 중 일부를 잘라 동결절편검사를 시행한 결과 상피세포성 암으로 보고되었다. 최종 병리검사에서 상피세포성 악성중피종으로 확인되었고, 흉막, 심막 및 가로막까지 침범되어 있음이 확인되었다. 이에 환자는 우측 전폐절제술과 흉막 외 병변(가로막, 심막)절제술 및 재건술을 시행 받고 퇴원하였으며, 외래에서 시스플라틴(cisplatin), 페메트렉시드(pemetrexed)로 항암치료 유지 중에 있다.

고 찰

악성중피종은 흉막을 침범하는 종양 중 가장 흔한 암으로, 흉막 혹은 복막의 중피세포에서 기원하는 것으로 알려져 있다. 미국에서는 제2차 세계대전 이후 석면사용이 증가함에 따라 악성중피종의 발생이 잇따랐고, 여러 관찰연구를 통해 석면노출과 중피종의 발생이 연관이 있으며, 긴 잠복기를 가짐을 확인하였다[2].

중피종의 임상증상 중 가장 흔한 소견은 흉통, 호흡곤란으로, British Thoracic Society Standards of Care Committee는 환자들의 약 1/3에서 첫 임상증상이 흉통 없이 흉수로 인한 호흡곤란으로 나타난다고 보고한 바 있다[3]. 석면노출력을 포함한 정확한 병력확인 및 신체진찰, 영상의학적 소견 및 병리학적 확정이 병의 진단에 필수적인 과정으로, 특히 흉수가 있는 환자에서는 흉수천자를 시행하는 것이 중요하다.

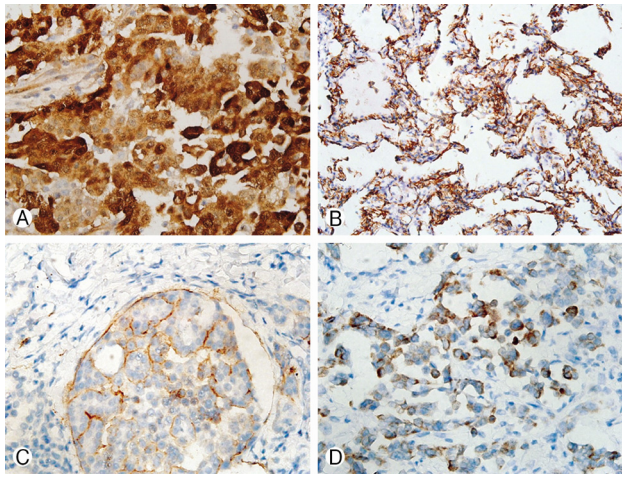

Fig. 5. Immunohistochemical (IHC) findings. The tumor cells were diffusely positive for (A) calretinin (IHC stain, ×400); (B) positive for Wilms tumor protein-1 (IHC stain, ×200); (C) weakly positive for D2-40 (IHC stain, ×400), and (D) positive for cytokeratin 5/6 (IHC stain, ×400).

하지만 병변의 조직검사까지 시행하더라도 중피종과 다른 악성종양의 감별이 어려운 경우가 있는데, 특히 상피세포성 악성중피종의 경우이다. 이 경우에는 병리검사 시 감별진단을 목적으로 특수표지자를 이용하기도 하지만, 최근의 연구에서는 이 역시 다른 악성종양(편평세포암, 선암)에서 양성소견을 보일 수 있으므로 진단 시 많은 주의가 필요하다[4].

악성중피종에서 다량의 흉수를 동반할 수 있는데, 이처럼 흉수가 발견되었을 때 흉수세포검사는 쉽게 시행할 수 있고, 악성흉수를 진단하는 가장 정확한 방법이기도 하다. 하지만, 진단 일드(yield)는 병의 진행정도와 원발성 암의 성상에 의해 달라질 수 있다[4]. 흉수를 동반할 수 있는 다른 질환인 결핵 과의 감별진단을 위해 흉수천자에서 아데노신탈아미노효소를 측정해 볼 수 있다. 아데노신탈아미노효소는 림프구 증식과 분화에 관여하는 효소로 인체의 면역반응, 특히 T-림프구에 의한 세포성 면역을 반영하는 지표로 알려져 있다.

결핵성 흉막삼출액은 면역학적으로 결핵균에 의해 흉막강 내 국소적으로 활성화된 CD4+ T-림프구와 대식세포가 관여하는 세포매개성면역에 의해 발생한다. 따라서 아데노신탈아미노효소 측정은 결핵성 흉막삼출액 진단에 유용한 지표로 사용되어 왔다. 임상에서 사용시 높은 민감도(sensitivity)를 가지며 비싸지 않고 쉽게 측정할 수 있다는 장점이 있지만, 흉수의 림프구 증가증을 보일 수 있고, 세포성 면역이 증가되어 있는 비결핵성 조건에서도 올라갈 수 있다. 그 예로 악성종양, 교원성 혈관질환(류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스)등이 있다. 일반적으로 결핵이 있을 때 아데노신탈아미노효소 절단값은 40 U/L을 기준으로 사용하는 경우가 대부분이며, 이 경우 81-100%의 민감도와 83-100%의 특이도(specificity)로 결핵성 흉수를 시사하는 것으로 보고된다[5]. 하지만 결핵의 경우 지역적 발병률의 차이가 있기 때문에 위의 결과를 바탕으로 절단값을 일반화하기는 힘들다. 한 예로, 결핵 유병률이 높지 않은 일본에서 흉수에서의 아데노신탈아미노효소가 결핵성 흉수와 악성흉수를 감별하는데 효용성을 가지고 있는지, 후향적 연구를 통해 분석한 바 있다. 흉수천자를 시행한 환자에서 아데노신탈아미노효소 값을 측정하였고, 각 아데노신탈아미노효소 값은 결핵성 흉수에서 70.8 U/L로 가장 높게 측정되었으며, 가장 많은 원인이었던 악성흉수에서의 평균값은 17.8 U/L로 결핵군에 비해서는 낮게 확인되었다. 하지만 결핵 절단값으로 사용하였던 아데노신탈아미노효소 값인 36 U/L을 넘는 환자가 34.8%였고, 그 중 30%의 환자는 비결핵성 흉수로 확인되어 아데노신탈아미노효소 값의 해석에 있어 지역의 결핵 유병률의 정도도 함께 고려되어야 함을 이 연구에서 언급하였다[1].

반면, 결핵 유병률이 높은 것으로 알려진 스페인 마드리드에서도 비결핵성 림프구 우세 흉수에서 아데노신탈아미노효소의 진단적 가치를 알아보기 위해 총 410명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 흉수의 원인은 각기 악성종양 221명, 특발성 76명, 부폐렴성 흉수 35명, 관상동맥 우회수술 이후 발생한 환자 6명, 기타 삼출성 흉수 21명, 기타 여출성 51명으로 확인되었다. 이 중 악성종양에서 측정한 아데노신탈아미노효소 값은 평균 15.57 U/L로 결핵성 흉수보다는 다소 낮은 값이었고, 결핵성 흉수에서의 절단값인 40 U/L를 초과하였던 환자는 410명 중 7명이었다. 이 결과를 앞서 언급하였던 일본에서의 연구와 비교하였을 때 결핵 유병률이 높은 지역에서는 낮은 지역보다 비결핵성 흉수에서 아데노신탈아미노효소 값이 40 이상을 넘는 비율이 다소 낮음을 확인할 수 있다. 하지만 비율은 낮아도 높은 아데노신탈아미노효소 값을 보이는 비결핵성 흉수환자들이 포함될 수 있다는 점은 두 연구에서 공통적으로 이야기하고 있다. 또한 이 연구에서는 다른 연구와 다르게 위양성(false positive)군을 감별할 목적으로 ADA_1/ADAp란 값을 이용하였다. 아데노신탈아미노효소에는 2가지 동형단백질(isoform)이 있는 것으로 알려져 있는데, 이중 ADA_2는 단핵구(monocyte)에서만 만들어지고 결핵성 흉수에서 ADA_1보다 높게 나타나는 것으로 알려져 있다. 그래서 비결핵성 림프구 우세 흉수에서 위양성과 위음성을 구분할 때 ADA_1/ADAp의 값을 이용하여 감별진단에 도움을 얻을 수 있으며, 위 연구에서는 이로 인해 민감도, 특이도를 각각 92-98%, 98%로 향상시킬 수 있었음을 보고하였다[6]. 국내에서는 흉수로 내원하여 결핵성 흉막염으로 진단받은 뒤 항결핵약제 치료 중 수술적 조직생검을 통해 악성중피종으로 진단된 예를 보고한 바 있다. 당시 측정하였던 아데노신탈아미노효소 값은 2명에서 30 U/L 미만이었고, 1명은 40 U/L으로 확인되었다[7]. 하지만 본 증례에서는 아데노신탈아미노효소 값이 60 U/L 이상으로 높게 측정되었던 점이 앞서 보고된 국내보고와 다른 점이라 하겠다.

본 증례의 경우 림프구 우세형 삼출성 흉수에서 시행한 아데노신탈아미노효소 값의 상승소견에 대해 직업력에 대한 자세한 병력조사가 이루어지지 않았고, 결핵 유병률이 높은 국내환경을 고려하여 결핵성 흉수로 판단하여 항결핵제를 시작한 상태였다. 하지만 임상경과상 큰 호전이 보이지 않았고 추가적인 검사시행 후 악성종양이 의심되어 흉수세포검사 및 조직검사까지 시행한 뒤 상피세포성 악성중피종으로 진단되어 흉막 외 전폐절제술을 시행하고 항암치료를 병행하는 중이다.

이에 저자들은 원인불명의 다량의 흉수에서 삼출성 흉수이고 아데노신탈아미노효소 값이 상승해 있을 경우 선험적 항결핵 치료를 선택하기에 앞서 세심한 주의와 감별진단이 필요하며, 석면노출력 등의 병력청취, 흉부 CT와 같은 비침습적 진단방법 외에도 필요 시 흉막조직검사 등의 진단에 중요한 정보를 제공할 수 있는 침습적 방법을 이용해서라도 정확한 진단을 하는 것이 중요할 수 있음을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, Murakami K, Kishino D, Chikamori K, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuber-

culosis? Acta Med Okayama 2011;65:259-63.
2. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol 2011;12:763-72.
3. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. Thorax 2007;62(Suppl 2):ii1-19.
4. Medford AR, Maskell N. Pleural effusion. Postgrad Med J 2005;81:702-10.
5. Valdés L, San José E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. Chest 1993;103:458-65.
6. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. Eur Respir J 2003;21:220-4.
7. Kim KU, Kim JE, Jo WS, Lee JS, Park HK, Kim YS, et al. Three cases of malignant pleural mesothelioma misdiagnosed as tuberculous pleurisy. Tuberc Respir Dis 2007;62:323-30. Korean.