甚한 好酸球增多症을 同伴한 未分化扁平上皮細胞 肺癌 1例

全南大學校 醫科大學 內科學教室

朴 貞 玉 · 鞠 敦 杓 · 鄭 垠 澤
鄭 原 在 · 崔 仁 善 · 朴 炅 玉

=Abstract=

A Case of Bronchogenic Carcinoma with Eosinophilia

Jeong Ok Park, M.D., Don Pyo Kook, M.D., Eun Taik Jeong, M.D., Won Jai Jeong, M.D.
In Seon Choi, M.D. and Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School

The solid and hematologic cancers are occasionally accompanied by peripheral blood eosinophilia and suggested tumor necrosis or wide dissemination, but the mechanisms underlying this curious relationship remain obscure.

The association of this eosinophilic leukemoid reaction with carcinomas seems to occur most frequently with bronchogenic carcinoma.

Several mechanisms for this association were considered; eosinophil chemotactic factor, eosinopoietic hormone, eosinophilia mediated by T-lymphocyte indirectly and some possibility of co-existing parasitic infestation or drug allergy.

We here reported a case of poorly differentiated squamous cell carcinoma of lung accompanied with marked peripheral eosinophilia in a 60-year old male patient.

緒 論

好酸球增多症은 氣管枝喘息을 위시한 알레르기성疾患, 寄生虫 感染, 皮膚疾患, 藥物作用과 Löffler 症候群 Löffler 心內膜炎, 結節性 動脈周圍炎, 瀰漫性 好酸球性 膠原性 血管疾患, 好酸球性 白血病과 같은 過好酸球增多性 症候群 등에서 觀察되며^{1,2)}, 各種 固型癌이나 Hodgkin 病, 血液癌患者에서도 報告되고 있는데³⁾ 특히 mucin 分泌性 上皮細胞로부터 由來한 癌에서 關聯이 많은 것으로 알려져 있고⁴⁾ 그중 肺癌이 好酸球增多症을 가장 흔히 同伴하며 몇몇 症例에서는 原發性癌의 除去에 依하여 消失되고 轉移나 再發時 다시 나타나 報告되었다^{5,6)}.

著者들은 喘息이나 알레르기성 鼻炎, 濕疹, 寄生虫

感染의 證據가 없는 未分化性 扁平上皮細胞 肺癌患者에서 顯著한 好酸球增多症을 同伴한 1例를 觀察하여 文獻考察과 함께 이에 報告한다.

症 例

患 者: 金○○, 男子, 60歲

主 訴: 左側 上胸部 不快感 및 疼痛

過去歷: 約 1年前 기침, 喀痰, 發熱 등의 症狀과 함께 右上葉肺의 肺膿瘍으로 診斷되어 約 2週間 治療한 過去歷이 있음(Fig. 1).

個人歷: 1日 1匣以上 40年間 吸煙하였음.

現病歷: 入院 約 4個月前부터 左側 上胸部 不快感 및 疼痛과 間歇的인 기침 및 血痰이 發生하여 1983年 3月 20日 全南醫大 附屬病院 內科에 入院하였다.

Table 1. Laboratory Data

	1st Adm. (83/3/4)	2nd (83/5/13)	3rd (83/7/1)
Blood cells			
WBC(/mm ³)	49,700	49,800	126,740
neutrophil(%)	22	54	20
lymphocyte(%)	5	5	2
eosinophil(%)	72	35	76
Hb.(g/dl)	15.4	10.9	11.6
HcF.(%)	43.7	31.6	30.1
platelet(/mm ³)	285,000	230,000	123,000
Urinalysis	negative	negative	negative
L.F.T.			
SGOT(U)	16	31	25
SGPT(U)	17	25	29
alk. phos.(U)	1.6	2.9	1.9
Electrolyte	W.N.L.	W.N.L.	W.N.L.
Uric acid(mg/dl)	5.0	5.0	5.7
Sputum exam.			
AFB stain	negative	negative	negative
cytology	negative	negative	negative
eosinophil	positive	—	positive
Stool exam.			
	negative	negative	negative

理學的所見:入院當時血壓는 110/70 mmHg, 脈搏數는 分當 82회, 呼吸數는 分當 20회이었고, 全身狀態는 衰弱하였으며 慢性病色을 보였다. 皮膚는 乾燥하고 眼結膜은 貧血像이 아니었으며 頸部 및 腋窩의 淋巴節腫大는 없었으며 頸靜脈 怒張도 없었다. 胸廓은 左右對稱의이었으며 呼吸時 胸廓의 運動障礙는 없었으나 打

Fig. 1. Ill defined homogeneous increased density was noted on right upper lung, possibly anterior segment of upper lobe.

診上 左側上胸部에 濁音이 認知되고 觸診上 發聲震濕音이 增加되었으나 聽診上 左側上胸部에 呼吸音이 들리지 않았으며 다른 雜音도 聽診되지 않았다. 腹部 觸診上 右肋骨緣下部에서 2橫指程度の 肝을 觸知할 수 있었는데 表面은 平平했고 中等度の 壓痛이 있었으며, 硬度는 中等度였다. 脾臟은 觸知되지 않았으며 神經學的인 檢査所見도 正常이었다.

胸部 X線所見: 胸部單純攝影所見은 左上葉部位에 境界가 不分明한 增加된 陰影이 있었으며 下部氣管의 右側轉位와 左側橫隔膜의 顯著한 上昇을 보였다(Fig. 2). 胸部 電算化斷層攝影 所見에서는 左側胸廓上部에 7.69 cm 크기의 軟組織像의 腫瘍이 보였으며 縱隔洞內 構造物의 右側轉位를 볼 수 있었다(Fig. 3).

檢査所見: 末梢血液所見上 白血球數는 49,700/mm³으로 顯著히 增加되고 好酸球百分率은 72%, 總好酸球數는 35,784/mm³로 甚한 上昇을 보였으며, 喀痰塗抹 檢査에서 好酸球가 證明되었고 喀痰의 Papanicolaou 檢査를 反復施行하였으나 惡性腫瘍細胞는 發見되지 않았으며, 尿, 肝機能檢査 및 其他 生化學檢査所見에서도 特別한 異常이 없었고 반복시행한 大便의 기생蟲檢査는 陰性이었다(Table 1, Fig. 4).

心電圖檢査는 正常所見을 보였다.

肺機能檢査所見: MMFR, $\dot{V}_{max}$ 50%, $\dot{V}_{max}$ 75% 및 PEFR의 顯著한 減少를 나타냈다(Table 2).

氣管枝內視鏡 檢査所見: 左上葉의 前分葉, 肺炎 및 後分葉 入口의 氣管枝 粘膜이 매우 肥厚되고 充血되었으나 粘膜의 潰瘍性 破壞나 腫瘍沈潤의 所見은 없었다. 이 部位에서의 生檢所見은 Fig. 5와 같으며 纖毛의 消失과 粘膜下 纖維化를 同伴한 早期扁平上皮化生의 所見을 보였다.

病理組織所見: 前述한 바와같이 氣管枝內視鏡을 통한 氣管枝粘膜의 肥厚性病變은 早期扁平上皮化生の 所見을 보였으며(Fig. 5), 經皮細針吸引生檢을 施行한 結果 扁平上皮化生과 Keratinization의 所見을 보여 氣管枝癌의 可能性을 示唆하였으며(Fig. 6), 入院 60日後에는 頸部 및 腋窩 淋巴節腫大를 나타내어 生檢所見上 未分化性 扁平上皮細胞癌이 轉移된 것으로 確診되었다(Fig. 7).

入院後 經過: 入院 20日後에는 輕度の 呼吸困難과 哽聲이 發生하였으며 間接喉頭鏡檢査上 左側 聲帶의 固定을 나타냈었다.

患者는 점점 더 甚한 呼吸困難과 全身疼痛 및 胸痛을 呼訴하였고, 入院 60日後에는 左側腋窩에 豆大의 淋巴節腫大와 함께 左上肢에 輕한 浮腫이 觀察되었으며 入院 90日後에는 甚한 體重消失(10 kg)과 함께 疼

Fig. 2. Poorly defined homogeneous increased density in LUL. Some displacement of the distal trachea to the right and marked elevation of the left hemidiaphragm were also noted.

Fig. 3. Chest CT showed large soft tissue mass in left upper thoracic cavity, and shifting of mediastinal structure to the right.

Fig. 4. Peripheral blood smear showed abundant eosinophils, which have bilobular or multilobular nucleus with red staining granules(Wright stain, 1000 $\times$).

Fig. 5. Bronchial biopsy showed loss of ciliation and early squamous metaplasia with submucosal fibrosis. There is no evidence of malignancy(H-E stain, 40×, 400×).

Fig. 6. Percutaneous needle aspiration biopsy showed squamous metaplasia with keratinization(PAP smear, 1000×),

Fig. 7. Lymph node biopsy showed metastatic undifferentiated carcinoma(H-E stain, 400 $\times$, 1000 $\times$).

Fig. 8. Ill defined confluent density in right lung and sharply margined round mass in RUL was noted. Lesion in LUL was not changed.

Table 2. Pulmonary Function Tests

Spirometry	(BTPS)	Pred.	Actual	% Pred.
FVC	liters	2.72	2.41	89
FEV1	liters	2.11	1.73	82
FEV1/FVC	%	81	72	
FEV 3	liters	2.97	2.13	72
FEF 25~75%	L/sec	3.48	1.13	32
FEF 50%	L/sec	4.72	1.55	33
FEF 75%	L/sec	2.19	0.21	10
FEF 200~1,200	L/sec	6.06	2.70	45
PEF	L/sec	6.94	3.65	53
FIVC	liters	3.19	2.38	75
PIF	L/sec		3.51	
FEF 50/FIF 50		1.00	0.53	

痛과 嘔吐는 더욱 進行하였고 左側腋窩의 淋巴節 腫大도 增大되고 左上肢浮腫도 増加되었으며, 末梢好酸球는 76%로 顯著한 増加를 보였다. 이때 胸部 X線所見은 右肺上葉에도 轉移性所見인 均質性 陰影이 보였으며(Fig. 8), 患者는 惡液質의 狀態로 入院 第 92일에 死亡하였다.

그동안 Cis-platinum 과 Etoposide(VP-16)를 3週間 隔으로 3회의 化學療法를 試圖하였으나 有意한 寛解는 觀察되지 않았고 末梢好酸球數가 一時的으로 減少(35%)한 바 있으나 곧 바로 76%로 増加되었다.

考 察

여러 固型癌과 血液癌患者에서 때때로 末梢血液像에서 好酸球增多症을 同伴하는 것이 觀察되지만 그 機轉에 關하여는 아직도 밝혀지지 않고 있다⁷⁾.

癌患者에서의 好酸球增多症은 Hodgkin 病的 20%에서 同伴된다고 하며 그 以外에도 mycosis fungoides 및 다른 非 Hodgkin 淋巴腫, 黑色腫, 腦腫瘍等에서도 觀察되고⁸⁾, 特히 粘素를 分泌하는 上皮細胞에서 由來하는 癌 卽 氣管枝癌, 胃腸癌, 肝癌 및 子宮癌等에서 흔히 同伴된다⁹⁾.

肺癌과 好酸球增多症에 關하여는 이미 Wasserman 等³⁾, Dellon 等⁵⁾, Healy 等⁶⁾이 報告한 바 있으며, 好酸球增多症을 末梢好酸球百分率이 5%以上이고 總好酸球數가 500/mm³以上으로 하였을 때 肺癌에서 好酸球增多症이 觀察되는 頻度는 4.7%⁵⁾, 11.4%⁶⁾라고 하며

肺癌이 好酸球增多症을 가장 흔히 同伴하는 固型癌으로 알려져 있다.

癌患者에 있어서 好酸球增多症은 腫瘍壞死나 腫瘍의 全身播種性 轉移를 反映하는 것으로서 腫瘍의 生物學的인 marker로 看做할 수 있으며^{9,10)}, 이러한 好酸球增多症이 原發性 腫瘍의 除去에 依하여 消失되고 轉移나 再發時に 다시 나타난 點¹⁰⁾은 好酸球增多症이 腫瘍의 存在와 直接的인 關聯이 있음을 示唆해 준다.

惡性腫瘍에서 好酸球增多症을 招來하는 機轉에 關하여 다음과 같은 可能性을 考慮할 수 있다.

卽 腫瘍으로부터 好酸球 化學走性 因子가 遊離된다는 說인데^{3,11)}, Wasserman 等³⁾은 肺의 大細胞未分化癌患者에서 Goetzl 等¹¹⁾은 3例의 未分化扁平上皮 肺癌患者에서 分子量이 300~500인 好酸球化學走性 peptide를 分離하였는데 이들 患者는 末梢血液像에 甚한 好酸球增多症과 함께 腫瘍과 周圍肺組織에 好酸球沈澱을 볼 수 있었으며 이는 腫瘍에 依한 polypeptide hormone의 異所性 產生의 一種이라고 하였다. 이에 對하여 Slungaard 等¹²⁾은 Boyden 房分析方法을 使用한 檢査에서 好酸球나 中性球에 對한 化學走性 活性를 證明하지 못하였다는 反證을 提起하고 있다.

또 하나는 減作 T-淋巴球의 媒介에 依할 수 있다. 는 說이다. Basten 等^{1,13)}은 생쥐에서 trichinella로 誘發된 好酸球增多症이 循環 T-淋巴球에 依하여 媒介되고 이렇게 感作된 淋巴球를 非減作생쥐에게 注入時 好酸球增多를 促進시킨다고 하였으며, Mahmoud 等¹⁴⁾은 好酸球造血因子가 淋巴球에서 由來되어 寄生虫感染時

好酸球反應을 媒介하는 것 같다고 하였다. 이러한事實은 癌도 寄生虫感染과 같이 宿主에서 T-細胞 免疫反應을 通하여 間接的으로 好酸球增多症을 招來할 수 있음을 示唆해준다¹²⁾. 그러나 T-細胞가 酒渴된 狀態에서도 腫瘍抽出物에 依한 好酸球造血活性이 弱화되지 않았다는 事實은¹⁵⁾ 造血因子가 骨髓에 直接作用할 수 있음을 暗示한다.

또한 腫瘍自體에서 好酸球 造血因子(eosinophilopoietin)가 產生된다는 證據가 있다. Slungaard等¹²⁾은 未分化大細胞 肺癌患者의 腫瘍抽出物에서 骨髓의 前驅細胞에 依하여 好酸球의 生産을 直接 刺戟하는 造血因子를 分泌한다고 하였으며, 이는 45,000 dalton glycoprotein의 特性을 나타내고, Mahmoud等¹⁴⁾의 低分子 eosinophilopoietin과는 다르다고 하였다. 따라서 이는 腎癌이나 肝癌이 erythropoietin을 分泌하여 赤血球增多症을 招來하는 機轉과 비슷한 肺癌의 異所性 hormone 分泌現象이라고 할 수 있다.

그러나 Beeson⁴⁾이 強調한 바와같이 寄生虫感染과 共存하거나 藥物 allergy의 可能性을 반드시 고려하여야 한다.

本 症例에서의 好酸球增多症이 上述한 어느 機轉에 依하여 誘發되었는지는 明確히 證明할 수 없었다.

한편 甚한 好酸球增多症을 同伴한 癌患者에서 心臟의 損傷 卽 心內膜損傷, 心內膜壁在性 血栓, 塞栓症等を 招來할 수 있으나^{7,12)}, 大部分患者에서는 癌의 進行이 대단히 빨라서 심각한 心臟損傷을 일으키지 못한 境遇가 많다⁴⁾.

結 論

著者들은 60歲 男子에서 甚한 好酸球增多症을 同伴한 肺의 未分化 扁平上皮 細胞癌 1例를 經驗하여 文獻考察과 함께 이에 報告한다.

REFERENCES

- 1) Basten, A., Boyer, M.H. and Beeson, P.B.: Mechanisms of eosinophilia. I. Factors affecting the eosinophil response of rats to trichinella spiralis. J. Exp. Med., 131:1271, 1970.
- 2) Hardy, W.R. and Anderson, R.E.: The hypereosinophilic syndrome. Ann. Intern. Med., 68: 1220, 1967.
- 3) Wasserman, S.I., Goetzl, J.E., Ellman, L. and Austen, K.F.: Tumor associated eosinophilotoxic factor. N. Engl. J. Med., 290:420, 1974.
- 4) Beeson, P.B.: Cancer and eosinophilia. N. Engl. J. Med., 309:792, 1983.
- 5) Dellon, A.L., Hume, R.B. and Chretien, P.B.: Eosinophilia in bronchogenic carcinoma. N. Engl. J. Med., 291:207, 1974.
- 6) Healy, T.M.: Eosinophilia in bronchogenic carcinoma. N. Engl. J. Med. 291:794, 1978.
- 7) Beeson, P.B. and Bass, D.A.: The eosinophil. Philadelphia: WB Saunders, 1977, p.161.
- 8) Minna, J.D. and Bunn, P.A. Jr.: Paraneosinophilic syndrome, DeVita, V.T., et al's Cancer. Principles and practice of oncology. J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1982, p.1476.
- 9) Issacson, N.H. and Rapoport, P.: Eosinophilia in malignant tumors: its significance. Ann. Intern. Med., 25:893, 1946.
- 10) Viola, M.V., Chung, E. and Mukhopadhyay, M.G.: Eosinophilia and metastatic carcinoma. Med. Ann. D.C., 41:1, 1972.
- 11) Goetzl, E.J., Tashjian, A.H., Rubin, R.H. and Austen, K.F.: Production of a low molecular weight eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor by anaplastic squamous cell carcinomas of human lung. J. Clin. Invest., 61:770, 1978.
- 12) Slungaard, A., Ascensao, J., Zanjani, E. and Jacob, H.S.: Pulmonary carcinoma with eosinophilia: Demonstration of a tumor-derived eosinophilopoietic factor. N. Engl. Med., 309: 778, 1983.
- 13) Basten, A., and Bass, D.A.: Mechanism of eosinophilia. II. Role of the lymphocyte. J. Exp. Med., 131:1288, 1970.
- 14) Mahmoud, A.A.F., Stone, M.K. and Kellermeyer, R.W.: Eosinophilopoietin: a circulating low molecular weight peptide-like substance which stimulates the production of eosinophils in mice. J. Clin. Invest., 60:675, 1977.
- 15) Jacob, H.S.: Tumor induced eosinophilia and endocardial fibrosis: evidence for ectopic eosinophilopoietic production and toxic metabolite-mediated endothelial damage. Trans. Assoc. Am. Physicians. 95:8, 1982.