□ 증례 □

혈중 CA-125 농도가 상승한 결핵성 복막염 3예

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 결핵연구소

최동철 · 현인규 · 남귀현 · 정기호

이재호 · 김영환 · 한성구 · 심영수

김 건 열 · 한 용 철

= Abstract =

Elevated Serum CA-125 Level in Tuberculous Peritonitis

— 3 Cases of Report —

Dong Chull Choi, M.D., In Gyu Hyun, M.D., Gui Hyun Nam, M.D. Ki Ho Jeong, M.D.

Jae Ho Lee, M.D., Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D.

Young Soo Shim, M.D., Keon Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

Department of Internal Medicine and Tuberculosis Research Institute,
College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

CA-125 is a high molecular weighted glycoprotein cellular antigen which is expressed on the surfaces of some derivatives of embryonal coelomic epithelial cells. CA-125 is known to be elevated in the serum of patients of gynecologic malignancy including primary and metastatic ovarian carcinoma and endometrial carcinoma. It is currently used as a sensitive tumor marker of gynecologic malignancy.

But there have been reports suggesting the CA-125 level in serum was elevated in benign gynecologic diseases and non-gynecologic diseases including acute pneumonia and hepatic cirrhosis.

We have experienced 3 cases of patients with high serum CA-125 values in whom the diagnosis of tuberculous peritonitis were made by laparotomy (1 case) and peritoneoscopic biopsies (2 cases).

We report these cases with brief review of the literatures.

서론

삼출성 복수의 진단에는 복강내의 악성 종양에 의한 악성 복수와 양성 질환에 의한 복수의 감별이 중요하며 국내에서는 결핵성 복막염이 양성 복수의 주요한 원인 질환중의 하나로 생각되고 있다.

악성 질환과 양성 질환의 감별을 위해서 임상에서 이용되고 있는 여러가지 보조적 진단지표중 부인과 영역에서의 악성 질환의 진단을 위한 검사의 하나로 혈중 CA-125의 측정이 있다.

CA-125는 태생기 복강상피세포중 일부의 세포면에

존재하는 고분자량을 가지는 당단백질성의 세포성 항원으로서¹⁾ 1983년 Bast등²⁾에 의하여 방사면역측정법에 의한 혈중 농도의 측정법이 고안된 이래 악성 난소 및 자궁내막종양의 조기 진단 및 치료에 대한 반응의 평가에 유용하다고 알려져 왔다³⁾.

그러나 최근 월경시⁴⁾ 및 자궁내막증식증이나 급성 골반염 등의 골반내의 양성 질환⁴⁾이나 급성 폐렴 및 간경화 등의 골반외의 양성 질환⁵⁾에서도 CA-125의 상승이 보고되고 있어 혈중 CA-125의 상승이 반드시 복강내의 악성 종양을 시사하는 소견으로 간주하는 데에 의문이 제기되고 있다.

또한 최근 결핵성 복막염에서도 CA-125가 상승하였

던 예가 보고된 바 있어⁶⁻⁸⁾ 특히 결핵의 유병율이 높은 우리나라에서는 문제가 될 것으로 생각된다.

저자들은 악성 종양이나 상기한 CA-125의 상승을 초래할 수 있는 양성 질환의 증거가 없었던 결핵성 복막염 환자 3예에서 CA-125의 상승을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 자 : 박○자, 여자, 32세.

환자는 90년 2월 월경의 시작과 동시에 복부팽만을 주소로 내원하였다. 과거력상 결핵의 병력은 없었으며 전신 쇠약감과 정도의 호흡곤란, 기침이 있었으나 객담은 없었고 상복부의 불쾌감이 있었다.

내원 당시 체온은 정상이었으며 이학적 검사상 복부의 팽만과 탁음의 전위외에는 특기할 만한 소견이 없었다.

혈액검사 소견상 헤모글로빈 12.9 g/dL, 헤마토크리트 38.6%, 백혈구수 3400/mm³였고 적혈구 침강속도는 9 mm/hr였다. 흉부 X선 검사상 좌상엽의 후분절에서 다발성 결절의 응괴가 발견되었고 설상엽에서 세분절의 무기폐소견이 관찰되었으며 우하엽의 후기저분절에서 직경 2.5 cm의 종괴가 발견되어 전이성 폐종양과 결핵의 감별을 요할 것으로 사료되었다. 객담의 항산균도말 및 배양검사는 3회 시행하여 모두 음성하였고 객담 세포진검사는 3회 모두 음성이었으며 우하엽의 종괴에서 시행한 경피적 침생검법과 경기관지적 폐생검법에서도 결핵이나 전이성 종양의 증거를 발견할 수 없었다.

복부 및 골반의 전산화 단층촬영을 시행하였고 우측 자궁부속기부위에서 충실성과 낭포성 부위를 공유하는 직경 3.5 cm의 종괴가 발견되었다. 간, 신장 및 비장에는 이상 소견이 없었고 임파선종대도 없었다.

복부천자상 단백질 7.39 g/dL 세포수는 적혈구 및 백혈구가 mm³당 1000개 이상이었으며 임파구가 75%였으며 복수의 세포진검사는 5회 시행하여 모두 음성이었다.

제 2 병일에 방사면역측정법으로 측정한 CA-125의 혈중농도는 374 U/mL로 정상치인 5 U/mL보다 상승되어 있었고 제 4 병일에 측정된 CA-125의 복수내 농도는 492 U/mL로 더욱 상승되어 있어 악성 난소종양이 의심되었다.

복강경 검사를 고려하였으나 다량의 복수와 심한 유착

의 소견이 공존하여 부인과에 시험적 개복술을 의뢰하였고 제32병일에 개복술을 시행하였다.

개복술 소견상 전복막, 장간막 및 자궁과 그 부속기표면에서 다발성의 담황색 결절을 관찰할 수 있었고 장간막의 비후가 관찰되었으며 복막 및 우측 난소의 동결결편의 병리조직검사상 건락성 괴사를 동반한 만성 육아종성 염증의 소견이 관찰되어 결핵성 복막염 및 난소 결핵으로 진단되었다.

제41병일부터 Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol 및 Tuberactinomycin으로 항결핵화학요법을 시행하였고 제42병일에 환자는 외래에서 투약받기로 하고 퇴원하였다.

CA-125의 추적검사를 시행하였는데 혈중농도는 제26 병일에 660 U/mL로서 여전히 상승되어 있었으나 항결핵화학요법을 시행한 후 53일째에는 7 U/mL로 정상화되었다.

증 례 2

환 자 : 정○아, 여자, 22세.

환자는 89년 12월 시작된 기침 및 객담과 90년 3월 시작된 복부팽만을 주소로 입원하였다. 과거력상 결핵의 병력은 없었으며 가족력상 조모에서 폐결핵의 병력이 있었다. 내원당시 미열과 전신 쇠약감이 있었으며 체온은 37.5°C 이었고 우측 경부 임파절이 1×2 cm의 크기로 촉진되었다. 복부는 팽만되어 있었고 타진시 탁음의 전위가 있었으나 압통이나 반발통은 없었다.

혈액검사상 헤모글로빈 10.5 g/dL, 헤마토크리트 31.9%, 백혈구수 6900/mm³이었고 적혈구 침강속도는 65 mm/hr였다. 객담 항산균 도말검사는 3회 시행하여 모두 음성하였고 흉부 X선 및 전산화 단층촬영 소견상 좌측폐의 상엽에 부분적인 석회화를 보이는 다발성 결절성 병변 및 공동이 발견되었다. 복부 초음파검사 및 전산화 단층촬영 소견상 다량의 복수가 발견되었으나 간경화의 소견은 없었고 자궁 및 양측 난소의 이상 소견은 없었으나 좌측 난관수종이 발견되었다. 복부 천자상 단백질은 5.8 g/dL, 백혈구수는 mm³당 1000개 이상이었으며 세포 및 항산균 도말 및 배양검사와 세포진 검사는 음성이었다.

결핵성 복막염과 악성 복수의 감별을 위하여 복강경검사를 시행하였는데 복강경검사소견상 전 복막에 걸쳐 황색의 서로 융합하는 경향을 보이는 직경 0.5 cm까지 1

cm 크기의 다발성 결절과 심한 유착이 관찰되었고 결절의 병리조직검사상 만성 육아종성 염증반응을 관찰할 수 있었다.

제 2 병일에 방사면역측정법으로 측정한 CA-125의 혈중농도는 1771 U/mL로 증가되어 있었다. 환자는 폐결핵 및 결핵성 복막염의 임상적 진단하에 Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol 및 Streptomycin으로 항결핵화학요법을 시행받았고 제19병일에 측정한 CA-125의 농도는 451 U/mL로 감소하였다.

증 례 3

환 자 : 김○경, 여자, 73세.

환자는 90년 6월부터 시작된 복부팽만을 주소로 입원하였다. 발열 및 오한은 없었고 복부의 팽만감은 있었으나 복통이나 설사는 없었다. 과거력상 결핵의 병력은 없었으나 가족력상에서도 결핵의 병력은 없었다.

이학적 검사상 체온 36.5°C 맥박 분당 80회였고 복부는 팽만되어 있었으며 탁음의 전위가 있었으나 압통이나 반발통은 없었다.

혈액검사상 헤모글로빈 13.9 g/dL, 헤마토크리트 41.1%, 백혈구수 2900/mm³이었고 적혈구 침강속도는 11 mm/hr였다. 항산균 도말검사는 3회 시행하여 모두 음성이었고 흉부 X선 검사상 우측폐의 침단부에서 늑막의 석회화가 관찰되었고 양측 폐문부위에서 임파선의 석회화로 사료되는 다발성의 결절성 석회화가 관찰되었다. 복부 초음파검사상 증등도의 복수 및 위축된 자궁 및 그 부속기를 관찰할 수 있었고 복수 천자상 5.2 g/dL 백혈구는 mm³당 1000개 이상이었고 임파구가 79%였으며 복수의 세균 및 항산균 도말 및 배양검사와 세포진 검사는 음성이었다.

복강경검사를 시행하였고 검사소견상 복막 및 간의 표면에서 다발성의 담황색의 속립성 결절들이 관찰되었고 벽측 복막의 유착이 다발성으로 존재하였다. 자궁 및 그 부속기는 위축되어 있었으나 병소질환은 발견되지 않았으며 결절의 병리조직검사상 만성 육아종성 염증의 소견을 보여 결핵성 복막염을 진단되었다.

제 7 병일에 측정한 CA-125의 혈중농도는 1290 U/mL로 증가되어 있었다.

환자는 결핵성 복막염 진단하에 Isoniazid, Rifampicin 및 Ethambutol로 항결핵화학요법을 시행받으면서 퇴원하였다.

고 찰

악성종양에서는 유전자의 구조적인 이상이 발생하게 되고 이러한 비정상적인 유전자들의 생성산물로 효소, 호르몬, 면역글로블린 및 기타의 단백질 등이 혈중에 존재하게 된다. 최근 방사면역측정법의 발달에 의해 나노그램 정도의 소량의 물질도 혈중 농도의 측정이 가능하여짐에 따라 특이적으로 생성되는 물질들을 종양표식자라 칭하며 종양의 조직진단, 종양의 크기와 예후의 평가, 치료에 대한 반응도의 평가 및 재발의 조기 진단에 이용되고 있다⁹⁾.

CA-125는 태생기 복강 상피세포에서 분화된 상피세포들 중 일부의 세포면에 존재하는 고분자량의 당단백질의 세포성 항원으로서 1983년 Bast 등²⁾에 의하여 단일클론항체를 이용한 방사면역측정법이 처음으로 고안된 이래 악성 난소 및 자궁내막종에서 혈중농도의 증가가 보고되었고 그 예민도는 저자에 따라 차이가 있으나 76.7%에서 91.9% 정도로 보고되고 있고^{10,11)} 특이도는 99.3%로 보고된 바 있다¹¹⁾.

그러나 악성종양 이외에도 자궁내막증식증이나 급성골반염 등의 양성부인과적 질환 및 생리중에서의 혈중농도의 상승도 보고된 바 있으며 급성 폐렴 및 간경화 등의 질환에서도 혈중농도의 상승이 보고되고 있어^{1,4,5)} 악성종양에 대한 특이도는 높지 않은 것으로 사료된다.

또한 외국에서는 속립성 결핵 1예와 결핵성 복막염 4예에서 CA-125의 혈중농도의 상승과 결핵치료후 혈중농도의 정상화가 보고된 바 있으나⁶⁻⁸⁾ 국내에서는 보고된 바 없었다.

결핵성 복막염에서 CA-125의 상승의 기전으로 Ronay 등은 첫째 염증반응에 의한 중피세포의 증식에 의한 것일 가능성이 높고 둘째로는 결핵균의 구조와 CA-125 항원간에 항원성의 유사성에 의한 것일 수도 있다는 가설을 제시하였는데⁸⁾ 그중 중피세포의 증식만으로 CA-125의 상승을 설명하는 것은 Patton 등의 보고¹²⁾에서 복막내 염증반응으로 인한 유착이 있던 113예중 CA-125의 상승이 관찰되지 않았던 점을 고려한다면 불충분한 것으로 사료되고 결핵균의 세포벽과 CA-125 사이의 항원성의 유사점만으로 설명하는 것도 결핵환자에서 CA-125의 상승이 보고된 바 없었던 점을 고려한다면 역시 불충분하여 CA-125의 상승의 정확한 기전은 현재로는 불분

명하다.

그러나 Maurie 등은 악성 난소종양과 세균성 복막염이 병발하였던 환자에서 항암요법으로 종양의 치료효과가 현저함에도 불구하고 CA-125의 혈중농도가 감소되지 않다가 세균성 복막염의 완치후에 CA-125의 혈중농도가 감소하였던 1예를 보고한 바 있으며¹³⁾ 이는 염증반응이 CA-125의 혈중농도의 상승에 적어도 부분적으로는 영향을 미치는 점을 시사하는 소견이다.

또한 Ronay 등은 연구에서 난소종양에서와는 달리 CA-125가 면역화학염색시에 결핵의 결절에 주로 분포되었는데⁸⁾ 이는 결핵의 병변이 일반적인 염증반응보다 CA-125에 대하여 특이성을 가짐을 시사하고 따라서 결핵균의 세포벽과 CA-125 사이의 항원적 유사성을 고려하게 하는 소견이다.

본 환자들에서는 산부인과적 검진 및 복부 초음파검사상 급성 골반염이나 자궁내막증식증 등의 CA-125의 상승을 초래하는 부인과적 질환의 증거가 없었고 생리나 임신중도 아니었으며 급성 폐렴이나 간질환의 증거도 없어 결핵성 복막염에 의한 CA-125의 상승으로 간주할 수 있었고 추적검사를 시행하였던 2예에서 항결핵화학요법이 후에 Klein, Ronay 등의 보고에서와 같이 CA-125의 혈중농도의 감소^{6,8)}를 관찰할 수 있었으며 증례 1에서는 항결핵화학요법 후 53일만에 혈중농도의 정상화를 보여 8주만에 정상화되었다고 보고한 Klein 등의 결과⁸⁾와 유사한 소견을 보였다.

삼출성 복수의 감별진단에는 악성종양에 의한 복수와 세균성 또는 결핵성 복막염 등의 양성 질환에 의한 복수의 감별이 중요하며 국내에서는 결핵성 복막염이 삼출성 복수의 중요한 원인이 되고 있다.

부인과 영역에서 악성 복수의 중요한 원인중 하나인 악성 난소종양의 진단에는 부인과적 검진과 복부 초음파검사 및 혈중 CA-125 농도의 측정이 널리 사용되고 있으며 위의 3가지 검사를 병행하면 악성 난소종양에 대한 민감도와 특이도가 65 U/mL를 기준으로 하였을 때 각각 83.8%와 95.2%로 보고된 바 있다¹⁴⁾.

그러나 개복술이나 복강경검사를 통한 병리조직학적 진단이 없이 위의 검사들만으로 악성 난소종양을 진단하는 것은 위의 증례에서 보는 바와 같은 결핵성 복막염을 악성 난소종양으로 오진하는 오류를 범할 수 있으리라 고 사료되며 본 증례중의 증례 1예에서도 복부 초음파 및 전산화 단층촬영과 혈중 CA-125 농도 측정후의 임상적

진단은 악성 난소종양이었으나 시험적 개복술후에 결핵성 복막염으로 확진되었다.

따라서 임상적으로 비록 악성 난소종양등에 의한 악성 복수가 의심되는 환자에서도 완치가 가능한 결핵성 복막염의 가능성을 배제하기 위하여 반드시 시험적 개복술이나 복강경술 등을 시행하여 적절한 치료를 시행하여야 할 것으로 사료되며 본 보고에서는 3증례에 불과하나 향후 결핵성 복막염이나 흉막염에서의 CA-125의 혈중농도에 관한 보다 자세한 연구를 시행하여 CA-125의 진단적 가치에 대한 재검토가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 CA-125의 상승을 초래할 수 있는 부인과적 악성종양이나 골반외의 양성 질환의 증거가 없었던 결핵성 복막염 3예에서 종양표식자인 CA-125의 혈중 농도의 상승을 보였던 3예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Mastropaolo W, Fernandez Z, Miller EL: Pronounced elevation of ovarian tumor marker CA-125, in serum of healthy subject during menstruation. Clin Chem 32(11):2110, 1986
- 2) Bast RC, Klug TJ, John E: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Eng J Med 309:883, 1983
- 3) Robert CY, Zvi F, William JH: Cancer of the ovary, In Vincent TD, Samuel H, Steven A (Ed), Cancer 3rd Ed, 1168, Philadelphia, Lippincott, 1989
- 4) Pittaway DE, Faye JA: The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. Fertil Steril 46(5):790, 1986
- 5) Marechal F, Bethiot G, Kritly T, Legrand MG, Deltour G, Cattani A: CA-125 in non-ovarian benign and malignant pathology. Bull Cancer (Paris) 76(7): 697, 1989
- 6) Klein M, Marczewski A, Rosen A, Beck A: High CA-125 value in miliary tuberculosis and ascites. Wien Klin Wochenschr 101(24):870, 1989
- 7) Takeshima F, Hamabe S, Yamasa T, Hiratani K, Hayashi T, Kohno S, Yamaguchi K, Hirota M, Hara K, Matsumoto T: Two cases of tuberculous

- peritonitis and clinical significance of CA-125. *Kekkaku* **64**(1):25, 1989
- 8) Ronay G, Jager W, Tulusan AH: Immunohistochemical and serologic detection of CA-125 in patients with peritoneal tuberculosis and ascites. *Geburtshilfe Frauenheilkd* **49**(1):61, 1989
- 9) Paul A, Bunn Jr: Tumor markers, In Wyngaarden JB, Smith LH (Ed), *Cecil textbook of medicine*, 18th Ed, 1099, Philadelphia, WB Saunders, 1988
- 10) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, Scaetzel E, Kistner RW, Knapp RC: Elevated serum contrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* **4**(5):630, 1986
- 11) Onetto M, Bruzzzone M, Conte PF, Ruvoilo M, Conio A, Chiara S, Falcone A, Bentivoglio G, Serra GE, Paganuzzi M: Evaluation of the ovarian cancer antigen, CA-125, as a tumor marker. *Oncology* **46**(2): 117, 1989
- 12) Patton PE, Field CS, Harms RW, Coulam CB: CA-125 level in endometriosis. *Fertil Steril* **45**(6):770, 1986
- 13) Maurie M, William BH: Ovarian cancer, Inflammation, and CA-125 (letter). *Ann Int Med* **111**:1049, 1989
- 14) Gadducci A, Capriello P, Bartolini T, Barale E, Cappelini N, Facchini V, Fioretti P: The association of ultrasonography and CA-125 test in the preoperative evaluation of ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* **9**(5):373, 1988
-