□ 증 례 □

저혈당증을 유발한 흉막 악성 중피종 (Malignant Pleural Mesothelioma) 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

이명철 · 조철호 · 김세규 · 장 준 · 김성규 · 이원영

신경과학교실

선 우 일 남

병리학교실

홍 순 원 · 이 광 길

흉부외과학교실

홍 승 록

= Abstract =

A Case of Malignant Mesothelioma of Pleura Associated with Hypoglycemia

Myeong Cheol Lee, M.D., Chul Ho Cho, 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, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Il Nam Sunwoo, M.D.

Department of Neurology

Soon Won Hong, M.D. and Kwang Gil Lee, M.D.

Department of Pathology

Sung Nok Hong, M.D.

Department of Chest Surgery

Pleural mesothelioma is a relatively rare neoplasm originated from pleural mesothelial cell. Pleural mesothelioma associated with hypoglycemia was reported by several authors but has not been reported yet in Korea. We herein report a case of malignant mesothelioma of the pleura associated with hypoglycemia in a 69-year-old male.

He had frequent episodes of mental confusion and loss of consciousness. We proved hypoglycemia during these episodes. He was recovered by the infusion of 50 ml of 50% glucose solution, but he needed 20% or higher concentration glucose solution infusion to prevent his symptoms. The oral glucose tolerance test with the simultaneous measurements of serum C-peptide and insulin was

normal except fasting hypoglycemia. A 1300 gm weight, 20 cm by 17 cm sized tumor was excised, which was mesothelioma of low grade malignancy. He has been free of disease and symptoms for 2 years.

서 론

1931년 Klemper와 Rabin¹⁾이 중피로부터 출현하는 원발성 흉막 종양을 흉막 중피종(pleural mesothelioma)이라고 명명하였고 1960년 Wagner등²⁾이 흉막 중피종이 석면 노출과 관계있다는 것을 주장한 이래 여러 보고^{3~5)}가 이것을 증명하였다. 중피종은 흉막뿐 아니라 다른 장막 즉 복막, 심막, 고환의 정소 초막(tunica vaginalis cord)에서도 발생하는 것으로 되어 있고 60~70%가 흉막에서 발생한다^{3~6)}. 흉막 중피종으로부터의 저혈당증에 대해서는 1968년 Devroede⁸⁾, 1983년 Mandal등⁹⁾이 보고한 바 있으나 국내에서 보고된 예는 아직 없다. 이에 저자들은 저혈당증을 동반한 악성 흉막 중피종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○구, 남자, 69세.

주 소 : 간헐적 의식 혼탁, 의식소실 및 무력감

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 환자는 평소 건강히 지내던 중 입원 10일 전부터 아침에 일어나면 기운이 쑥 빠지고 의식이 혼탁해지고 식은땀이 나고 몸이 뒤틀리는 증세가 5분 정도씩 지속되었으며 내원당일 상기 증세가 1시간 정도 계속되어 입원하였다.

이학적 소견 : 내원당시 혈압은 180/120 mmHg, 맥박수 분당 85회, 호흡수 20회, 체온 36.5℃였으며 심한 병색을 보이지는 않았다. 호흡곤란이나 체중 감소는 없었으며 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었다. 흉부 청진상 좌측 중하 폐야에 타진상 탁음이 나면서 호흡음이 감소되어 있었으며 성음진탕(vocal fremitus)도 감소되어 있었다. 심음은 정상이었고 기타 특이 사항은 없었다.

검사 소견 : 의식 소실시 채혈하여 측정한 최저 혈당은 24 mg/dl였고 C-peptide와 인슐린은 각각 1.27 ng/ml, 8.35 μU/ml였으며 50% 포도당 용액 50 ml 정주로 의식

회복되고 증상이 소실되었다. 수술전 시행한 5시간 구강 당부하 검사상 혈당은 공복시, 식후 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간에 각각 36 mg/dl, 126 mg/dl, 194 mg/dl, 164 mg/dl, 143 mg/dl, 61 mg/dl, 56 mg/dl, 60 mg/dl로 공복시와 식후 3시간 이후에 저혈당을 보였고 C-peptide는 각각 0.51 ng/ml, 1.58 ng/ml, 2.99 ng/ml, 2.96 ng/ml, 2.71 ng/ml, 1.77 ng/ml였으며 인슐린은 각각 3.19 μU/ml, 28.13 μU/ml, 39.67 μU/ml, 27.4 μU/ml, 27.8 μU/ml, 7.51 μU/ml로 정상 반응을 보였으며 C-peptide나 인슐린의 과도한 분비는 없었다. 내원당시 동맥혈 가스검사상 pH 7.45, PCO₂ 42 mmHg, PO₂ 68 mmHg, HCO₃ 29 mmol/L, base excess 5 mmol/L, 산소포화도 95%로 경도의 저산소혈증을 보였다. 폐기능 검사상 FVC 6.12 L(예측치의 161%), FEV₁ 3.61L (예측치의 139%), FEV₁/FVC는 예측치의 84%였다.

말초혈액 검사 소견과 간기능 검사는 정상 범주였다. 10% 포도당 용액을 분당 2ml씩 정주하여도 의식 혼탁이나 소실이 나타나서 20% 내지 30% 포도당 용액을 지속적으로 정주하여야 이런 증상을 막을 수 있었다.

Fig. 1. The plain chest film shows increased haziness with pleural meniscus shadow in the left lower chest and subsegmental passive atelectasis in the left middle lung.

흉부 X선 소견 : 좌하 폐야에 증가된 종괴 음영을 볼 수 있었다(Fig. 1).

흉부단층촬영 : 직경 15cm의 거대 종괴가 좌측폐하(subpulmonic area)에 있었으며 위로는 경사틈새(경사열구 : oblique fissure)까지 확장되어 있었고 좌상엽의 폐구역허탈(segmental collapse)이 있었다(Fig. 2).

기관지 내시경 소견 : 좌측 주기관지가 외인적 압박에 의해 30~40% 좁아져 있었고 좌측하엽 기저기관지는 외인적 압박에 의해서 95% 이상 좁아져 있었다. 점막은 충혈되어 있었고 부종 소견을 보였다. 조직 생검과 세척

Fig. 2. The chest C-T scan shows a huge 15 cm×15 cm sized left subpulmonic mass associated with segmental collapse of the left upper lobe.

세포진 검사상 악성 종양 세포는 보이지 않았다.

경피적 세침 흡인 검사 : 초음파 유도하에 세침흡입검사 2차례에 걸쳐 시행하였으나 악성종양 세포는 보이지 않았다.

수술 및 병리학적 소견 : 전신 마취하에 시험 개흉술(exploratory-thoracotomy) 시행하여 종괴절제를 실시하였다. 종괴는 설상엽, 횡격막, 심낭, 좌하엽과 약간 유착되어 있었다. 흉막으로부터 유래된 연분홍빛의 종괴는 무게 1300그램, 크기 20 cm×17cm이었고 표면은 매끈하면서 연분홍 빛의 두꺼운 섬유질 막으로 싸여 있었고 다엽으로 나누어져 있었다(multi-lobulated). 경도(consistency)는 단단한 고무질이었고 단면은 섬유질 격막(septum)으로 나누어져 있었다. 광학 현미경 소견상 섬유성 기질(stroma)을 갖고 다수의 세포 분열상(mitotic figures)을 보이는 저 등급 악성 흉막 중피종(pleural mesothelioma, low grade malignancy)으로 확진되었다(Fig. 3, 4).

수술후 경과 : 수술후 공복시 혈당은 136~180 mg/ml 정도로 유지되었으며 수술후 10일째 저혈당 증세 보이지 않고 퇴원하여 2년간 추적 관찰하였으나 저혈당 증세, 재발의 증거없이 건강하게 일상생활을 하고 있다.

고 안

중피종은 흉막, 심낭, 복강을 싸고있는 중피세포

Fig. 3. In the background of fibrous stroma, solid cellular tumor nests reveals many telangiectatic blood vessels with fascicular and storiform growth pattern (H&E, ×100).

Fig. 4. The tumor cells have spindle-cell appearance with vesicular atypical nucleus. They have many mitotic counts (H&E, $\times 400$).

(mesothelial cell)에서 기원하는 비교적 드문 종양으로 대부분인 60~70%는 흉막에서 발생하는 것으로 되어 있다^{1,3,5,9}. 흉막 중피종은 국한형(localized type)과 미만형(diffuse type)으로 나누며 전자가 약 75%를 차지하는 것으로 되어 있다¹¹⁻¹³. 미만형은 진행이 매우 빠른 악성이며 국한형은 대부분 양성이나 일부는 악성이다^{13,14}. Okike등은 매우 빠른 국한형 흉막 중피종을 검토한 결과 52예는 양성이었으며 8예는 악성이었다 한다¹⁴. 실제로 양성과 악성을 감별하기는 쉽지 않다고 하며 조직학적 소견과 더불어 종양의 침윤 및 전이의 성상을 규명하는 것이 필요하다고 한다¹⁰. 악성 중피종의 세 가지 세포 형태는 상피형(epithelial type), 간엽형(mesenchymal type), 그리고 혼합형(mixed type)으로 나뉘어지는데 각각 54%, 21%, 25%를 차지한다고 한다^{13,15}. 발병 연령은 대개 40~60세에 많이 발생하는 것으로 되어 있으며 남녀비는 보고자마다 차이가 있으나 대개 2:1 정도로 남자에서 많이 발생한다^{9,13,16}. 증상은 대개 종양의 크기와 관련이 있다고 하며 종양의 크기가 클수록 곤봉지, 폐성 골관절증을 더 많이 동반한다고 한다¹⁴. 국한형 흉막 중피종이 미만형으로 진행되는 것은 거의 없으며 외과적 절제가 최선의 치료 방법으로 되어 있다¹⁴.

Non-islet cell neoplasm 환자에서 저혈당증이 일어나는 것에 대한 관심이 1930년 섬유육종에 관련된 증례가 발표되면서 주목받기 시작하였다¹⁷. 저혈당증을 유발시

키는 종양의 3분의 2는 복부 및 후복막 종양과 관계가 있고 나머지는 흉곽내 종양과 관련이 있는 것으로 되어 있다¹⁸. 간엽기원(mesenchymal origin)종양이 64%로 가장 많은 것으로 되어 있으며 그 다음으로 간종양 21%, 부신종양 6% 순으로 되어 있다¹⁹. 간엽기원의 종양에는 흉막 상피종, 섬유육종, 횡문근 육종, 평활근 육종, 지방육종, 혈관외피세포종 등이 있다¹⁸. 흉막 중피종으로부터의 저혈당증에 대해서는 1968년 Devroede²⁰, 1983년 Mandal등⁸이 보고한 바 있으나 국내에서 보고된 예는 아직 없다.

Chowdhury와 Bleicher²⁰는 저혈당을 동반한 중피종에서 종양이 27.6 $\mu\text{mol/gram of tissue/hour}$ 로 포도당을 섭취한다는 사실을 in vitro에서 발견하였으며 이러한 포도당의 소실이 저혈당을 유발시키는 중요한 요인이 될 수 있다고 하였다. 중피종에 의해서 저혈당증이 일어나게 되는 시기에 중피종의 크기는 상당히 커서 보통 800 g~10000 g 평균해서 2400 g 정도가 된다고 한다¹⁹.

여러 악성 종양에 동반되는 저혈당의 기전에 대해서 아직도 정확히 알려져 있지는 않지만 종양에 의한 저혈당증 환자에서 혈청이나 종양의 인슐린치 그 자체는 거의 증가하지 않는 것으로 되어 있다^{19,21-24}. 저혈당증의 원인으로서는 포도당의 이용(glucose utilization)이 증가하거나 포도당의 생성이 감소하는 것 또는 이 두가지가 같이 일어나는 경우를 들 수 있다⁸. 포도당의 이용이 증가하는 것은 종양에서 인슐린이나 인슐린 유사물질이 분

비되는 경우 혹은 종양 그 자체에서 포도당 이용이 일어난다^{25-30,36)}. 또한 간에서의 포도당 생성이 장애를 받는데 이것은 포도당 신생(gluconeogenesis)을 유발하는 보상 기전의 장애 혹은 포도당 신생을 방해하는 어떤 대사물질에 의한 것으로 설명되고 있다^{29,30,36)}. 또 한편으로는 인슐린양 활성(insulin-like activity)을 갖는 펩타이드인 insulin-like growth factor I, II (IGF I, II), somatomedin의 분비등으로도 설명하고 있다^{18,31,32,35,36)}. 최근에는 종양에서 포도당 대사를 자극하는 oncogene의 역할과 포도당 섭취(glucose uptake)를 자극하는 tissue necrosis factor와 다른 cytokines가 주목받고 있다¹⁸⁾. 이런 종양에 의한 저혈당증의 경우 Papaioannou등³³⁾과 Maier등³⁴⁾이 보고하였듯이 종양의 외과적 절제후 저혈당증이 극적으로 교정되었다 하며 본 예에서도 수술후 저혈당증이 교정됨을 볼 수 있었다.

결 론

저자들은 의식혼탁 증세를 주소로 내원한 69세 남자 환자에서 증상 발생시 저혈당과 좌흉부 종괴를 발견하고 외과적 절제술을 실시하여 악성 흉막 중피종임을 확인하고 저혈당증이 소실된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Klemperer P, Rabin CB: Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. *Arch Pathol* 11:385-412, 1931
- 2) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17:260-270, 1960
- 3) Greenberg M, Liolyd Davies TA: Mesothelioma register 1967~1968. *Br J Ind Med* 31: 91-104, 1974
- 4) Seikoff IJ, Chrug J, Hammond EC: Relation between exposure to asbestos and mesothelioma. *N Engl J Med* 272:560-565, 1965
- 5) Ashroft T: Epidemiological and quantitative relationship between mesothelioma and asbestos on Tyneside. *J Clin Pathol* 26:832-840, 1973
- 6) Borow M, Conston A, Livornese L, Schlwt N: Mesothelioma following exposure to asbestos, A review of 72 cases. *Chest* 64:641-646, 1973
- 7) Devroede GJ: Giant pleural mesothelioma associated with hypoglycemia and hyperthyroidism. *Am J Surg* 116:130-134, 1968
- 8) Mandal AK, Rozer MA, Salem FA, Oparah SS: Localize benign mesothelioma of pleura associated with a hypoglycemic episode. *Arch Intern Med* 143: 1608-1601, 1983
- 9) 권철, 김학경, 이양근: 흉막 삼출액을 동반한 악성 중피종 1예. 결핵 및 호흡기 질환 30:219-226, 1983
- 10) 장우익, 김민배, 최규현, 황영남, 김성규: 거대 양성 흉막 중피종의 1예. 대한내과학회잡지 25:858-862, 1982
- 11) Ratzer ER, Pool JL, Melamed MR: Plerual mesothelioma: Clinical experience with 37 patients. *Am J Roentgenol* 99:863-880, 1967
- 12) Urschel HC, Paulson DL: Mesothelioma of Pleura. *Ann Thorac Surg* 1:559-574, 1965
- 13) 권오춘, 유병하, 이정호, 유희성: 늑막 중피 세포종. 대한 흉부외과학회지 17:786-791, 1984
- 14) Nsidiannya Okike, Philip E. Benatz: Localized mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:363-372, 1978
- 15) Legha SS, Muggia FM: Pleural mesothelioma: Clinical features and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 87:613-621, 1977
- 16) Briselli M, Hark EJ, Dickersin GR: Solitary fibrous tumors of the pleura. *Cancer* 47:2678-2689, 1981
- 17) Doege KW: Fibrosarcoma of the mediastinum. *Ann Surg* 92:955-960, 1930
- 18) Daughaday WH: Hypoglycemia in patients with non-islet cell tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of north America* 18:91-101, 1989
- 19) Odell WD: Humoral manifestations of Cancer. In: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*. 7th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1985, 1327-1344.
- 20) Chowdhury F, Bleicher SJ: Studies of tumor hypoglycemia. *Metabolism* 22:663-674, 1973
- 21) Smith NL, Janelli DE, Madaraga J: Hypoglycemia and Hodgkin's disease with hyperinsulinism. *J Surg Oncol* 19:27-30, 1982
- 22) Lyall SS, Marieb NJ, Wise JK: Hyperinsulinemia hypoglycemia associated with a neurofibrosarcoma. *Arch Intern Med* 135:866-867, 1975
- 23) Shetty MR, Boghossian HM, Duffell D: Tumor-induced hypoglycemia: A result of ectopic insulin production. *Cancer* 49:1920-1923, 1982
- 24) Talstad I, Folling I, Boye NP: Hypoglycemia

- caused by an intrathoracic tumor. *Acta Med Scand* **196**:347-351, 1974
- 25) Whitney JE, Heller BI: Increased insulin-like activity of the serum in a patient with spontaneous hypoglycemia associated with a retroperitoneal fibrosarcoma. *Amer J Med* **30**:633-636, 1961
 - 26) Steinke J, Soeldner S, Renold AE: Insulin-like activity of extracts from large sarcomatous tumors associated with hypoglycemia. *J Clin Invest* **41**:1403, 1962
 - 27) Boshell BR, Kirschenfeld JJ, Soteres PS: Extrapaneatic insulin secreting tumor. *New Eng J Med* **270**: 338-341, 1964
 - 28) Butterfield WJH, Kinder CH, Mahler RF: Hypoglycemia associated with sarcoma. *Lancet* **1**:703, 1960
 - 29) Silverstein MN, Wakim KG, Bahn RC: Tryptophan metabolites in hypoglycemia associated with neoplasia. *Cancer* **19**:2024-2028, 1966
 - 30) Chandalia HB, Boshell BR: Hypoglycemia associated with extrapancreatic tumor. *Arch Intern Med* **129**:447-456, 1972
 - 31) William DO: Endocrine manifestation of tumor. In: Wyngarden JB, Smith LH, eds. *Cecil textbook of medicine*, 18th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1988, 103
 - 32) Carey RW, Pretlow TG, Ezdinli EZ, Holland JF: Studies on the mechanism of hypoglycemia in a patient with massive intraperitoneal leiomyosarcoma. *Am J Med* **40**:458, 1966
 - 33) Papaioannou AN: Tumors other than insulinoma associated with hypoglycemia. *Surg Gynecol Obstetrics*. Nov. 1093-1109, 1966
 - 34) Maier HC, Barr D: Intrathoracic tumor associated with hypoglycemia. *J Thoracic Cardiovas Surg* **44**: 321-329, 1962
 - 35) 이승우, 한광협, 김중영, 김원호, 최홍재 : 저혈당증을 동반한 간의 혈관 주위세포종 1예. 대한 소화기병학회잡지 **22**:208-214, 1990
 - 36) Immerman SC, Sener SF, Khandekar JD: Causes and evaluation of tumor-induced hypoglycemia. *Arch Surg* **117**(7):905-8, 1982