□ 증 례 □

저혈당증을 동반한 양성 흉막중피종 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실

윤기현 · 김덕윤 · 김경진 · 유지홍 · 강홍모

흉부외과학교실

박 주 철

= Abstract =

A Case of Benign Mesothelioma Associated with Hypoglycemia

Ki Heon Yoon, M.D., Duk Yoon Kim, M.D., Kyung Jin Kim, M.D.

Jee Hong Yoo, M.D. and Hong Mo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University, School of Medicine, Seoul, Korea

Joo Cheol Park, M.D.

Department of Thoracic Surgery

A 57-year-old woman presented with recurrent severe hypoglycemia and a large mass in the thorax. During prolonged supervised fasting, the blood glucose level was markedly decreased at 2 hours. After resection of a huge fibrous mesothelioma from right hemithorax, the hypoglycemia resolved, and insulin and IGF-I levels were elevated.

We conclude that this patient's recurrent hypoglycemia was associated with benign mesothelioma.

서 론

흉막의 중피종은 양성과 악성이 있는데 양성은 매우 드물며 조직학적으로는 섬유종의 소견을 보이고 흉부 X선상 국소성 종괴로 나타난다. 대개 장측 흉막에서 발생하며 상당한 크기가 되어서야 흉통, 호흡곤란, 기침, 곤봉지(clubbing), 골관절증(osteoarthritis), 저혈당증과 같은 증상이 나타날 수 있다. 이 가운데 저혈당증은 양성 흉막중피종 환자의 4%¹⁾에서 나타나는 것으로 보고 되었다. 1930년 Doege와 Potter가 흉부의 섬유육종(fibrosarcoma)과 저혈당증을 나타낸 환자를 기술한 이래 non-islet-cell 종양과 관련된 저혈당증에 관하여 약 200편의 문헌보고가 있었다^{2,3)}. 근래에 주로 insulin양 성장인자(Isulin-like Growth Factor : 이하 IGF)에

대하여 연구되고 있지만 저혈당증의 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않은 실정이다.

저자들은 심한 저혈당으로 인한 잦은 의식소실이 있는 57세 여자환자에서 흉막중피종을 적출한 후 저혈당증이 재발되지 않아서 저혈당증이 양성섬유성 중피종과 관련되어 나타났음을 알게 되어 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○정, 여자, 57세.

주 소 : 40일전부터 시작된 잦은 의식소실.

현병력 : 입원 40일전 누워있던 중에 의식을 잃어 타병원에서 뇌전산화단층촬영상 좌측기저핵 뇌경색으로 진단받고 치료 후 퇴원하였다. 그 후 다시 하루 1~2회씩

의식 소실이 있어 혈당을 측정한 결과 저혈당(30 mg/dl 미만)을 보였으나 c-peptide, insulin의 혈중농도가 정상 이었고 흉부 X선상 우하폐야에 종괴가 있어 본원 내과 로 전원되었다.

과거력 : 30년전 자궁의 임신으로 수술받았고 2년전 서혜부 탈장으로 수술받았으며 2년전부터 갑상선 종대가 발생하였다.

이학적 소견 : 혈압 140/90 mmHg, 호흡 22회/분, 맥박 116회/분, 체온 36.2°C이었다. 발한이 있었으나 의식은 명료하였고 신경학적 이상소견은 없었다. 전경부에서 연성 미만성 갑상선종대가 촉진되었고 흉부청진상 우하폐야에서 호흡음이 감소되었다.

검사 소견 : 말초혈액 도말검사, 뇨검사, 생화학적인, 신장기능, 전해질 검사상 저혈당증(17 mg/dl), 저칼륨혈증(2.8 mEq/ml)외에 다른 이상소견은 없었다.

Fig. 1. Chest PA on admission shows homogenous hazy density at right lower lung field which obliterate right hemidiaphragm.

흉부 X선 소견은 우측 횡경막음영을 소실시키는 균등질의 증가된 음영과 우중엽 및 우하엽의 용적소실이 있었고 심장 음영은 약간 좌측 편향되었다(Fig. 1). 흉부 전산화단층촬영상 우하폐야에 9.5×15 cm 크기의 분엽성 종괴가 있어 흉부측벽 및 후벽에 이르고 있으며 그 중심부의 음영은 감소되어 있었고 소량의 흉막액이 보였다(Fig. 2). 기관지경 검사상 기관지내 병소는 없었고 우중엽, 우하엽 기관지가 외부로부터의 압박에 의하여 좁아져 있는 소견을 보였다.

입원후 일반식과 함께 10% 포도당 1 L당 정주에도 불구하고 수차례의 저혈당이 초래되어 50% 포도당을 추가하여 정주해 주어야 했다. Prolonged Supervised Fasting을 시행하여 검사시작 및 1시간, 2시간째의 혈당치, insulin, c-peptide, IGF-I을 측정하였는데 공복 100분만에 일시적 의식소실을 보여 포도당을 정주하고 검사를 중단하였다. 이때 혈당치 12 mg/dl, insulin 0.6 μ u/ml, c-peptide 0.4 ng/ml, IGF-I 4.5 nmol/L이었다. 포도당 주입후 insulin의 반응은 정상적이었다(Table 1).

Fig. 2. Preoperative Chest CT shows huge right lower lung mass with central low density.

Table 1. Serum Levels of Glucose, Insulin, C-peptide, and IGF-1 During Prolonged Supervised Fasting, Preoperative

Fasting duration (minute)	0	60	100	110 (glucose infusion)
glucose (mg/dl)	77	15	12	140
insulin (μ U/ml)	1.8	0.1	0.6	5.6
C-peptide (ng/ml)	0.5	0.4	0.4	1.2
IGF-I (nmol/L)	3.8	4.8	4.5	3.6

갑상선 기능 검사상 T3 159 ng/dl (80~200 ng/dl), T4 11.4 μ g/dl (4.5~11.5 μ g/dl), TSH 1.9 μ U/ML (1.8~5.7 μ U/ML) 이었고 131 I의 2시간, 24시간 흡수

는 정상범위였으며 주사소견상 좌엽 상부에 한냉결절 (cold nodule)이 있어 갑상선염에 합당한 소견이었으나 세침흡인검사로는 진단적인 결과를 얻지 못하였다.

수술 및 병리조직 소견 : 담황색의 견고한 종괴로써 횡격막과 우하엽의 횡격막측면과 유착되어 있으나 비교적 쉽게 분리되었다. 적출된 종괴의 크기는 5×13×11 cm, 무게는 1200 gm 이었고 대부분의 표면은 흉막으로 덮여 있었다. 절단면은 담황색 내지 황갈색이었고 중심부가 괴사되어 있었다(Fig. 3). 현미경 소견상 과염색성(hyperchromatic) 핵을 가진 약간 다형성의(pleomorphic) 방추형 또는 난형 세포들이 섞여 짜여져 있으며, 섬유성간질의 초자질화(hyalinization)가 동반되어 있었다(Fig. 4).

수술후 검사소견 : 수술후 추적검사상 지속적 공복시 11시간만에 혈당이 62 mg/dl로 낮아졌으나 별다른 증상은 없었으며 포도당을 투여하지 않았지만 더 이상 낮아지지 않고 약간씩 상승하였다(Table 2).

Fig. 3. The gross finding of resected tumor mass.: cut section of tumor showing central necrotic, cystic zones.

Fig. 4. Microscopic finding of mesothelioma: uniform spindle cells arranged in interwoven strands (HE×400).

Table 2. Serum Levels of Glucose, Insulin, C-peptide, and IGF-I During Prolonged Supervised Fasting, Postoperative

Fasting duration (hours)	8	9	10	11	12	13	14
glucose (mg/dl)	100	114	120	62	71	73	81
insulin (μ U/ml)	12.4	11.4	12.5	15.7	13.1	13.2	12.6
C-peptide (ng/ml)	1.7	1.5	2.0	—	—	—	—
IGF-I (nmol/L)	6.4	7.3	5.5	6.3	5.2	8.9	6.6

고 안

국소성 홍막중피종은 드문 질환으로써 1942년 이래 400예의 양성 섬유성 홍막중피종이 보고되었을 뿐이다⁴⁾. Hochholzer 등이 보고한 홍막의 국소성 섬유성 종양 223예 가운데는 양성 141예, 악성 82예이었고 호발연령은 50~60대, 2/3가 장측홍막에서 기시되었으며 모든 양성종양과 악성종양의 45%가 단순절제술로 치료되었다⁵⁾.

Briselli 등은 여러 문헌보고에 나타난 녹막의 국소성 섬유성 홍막중피종 360예를 분석한 결과 수술적 절제로 88%가 양성경과를 보였고 진단시 증상이 있었던 환자는 54~72%이었으며 해소(46%), 홍통(44%), 호흡곤란(37%), 저혈당(4%)등의 증상이 있었다¹⁾. 또 1950년부터 1974년까지 Mayo clinic에서 치료한 국소성 홍막중피종 60예중 52명이 양성이었고 증상은 기침(33%), 홍통(23%), 호흡곤란(19%), 발열(17%), 골관절증(19%)등이었다⁶⁾. 단일 섬유성종괴의 80%는 장측홍막에서, 20%는 벽측홍막에서 기시되었다¹⁾. 국내에서는 장동⁷⁾이 우하부 홍통을 호소하는 49세 여자환자에서 섬유성 홍막중피종을 수술로 적출하여 보고하였고 이등⁸⁾은 기침, 홍통, 호흡곤란, 발열, 체중감소등의 증상이 있는 3명의 40대 여자환자에서 국소성, 섬유성 홍막중피종을 보고하였다.

양성 홍막중피종은 석면과 무관하며 대개 증상이 없고 흉부 X선상 홍막삼출은 없이 단일종괴로 나타난다⁹⁾. 또 악성 홍막중피종에 비하여 곤봉지나 골관절증의 빈도가 높다.

본 증례는 57세의 여자환자로써 상기 증상들은 없이 저혈당증의 증세가 나타났다. 수술조건상 기시부를 확인하기는 어려웠으며 크기는 15 cm, 무게는 1200 gm이었다.

광학현미경적으로 섬유성과 상피성으로 분류하기도하고 성장방식에 따라 국소형과 미만형으로 구분하여 섬유성, 국소형은 양성경과를 상피성, 미만형은 악성경과를 취하는 것이 보통이지만 실제로 양성과 악성을 구분하기는 어렵다고 한다. 악성중피종은 다시 섬유육종성(fibrosarcomatous)과 상피성(epithelial)으로 나누며 악성중피종중에서 국소형은 대개 섬유육종성이고 미만형은 주로 상피성이지만 육종성성분도 포함한다. 그러

므로 조직학적소견만으로 정확한 예후를 밝히기는 어렵다¹⁾. 종양을 지지하는 pedicle이 있는 경우나, 주변조직이나 기관을 침범하지 않고 경계가 분명한 경우 예후가 양호할 것으로 예측할 수 있다. 또 핵의 다형성과 mitotic rate가 높은 경우라도 반드시 예후가 나쁜 것은 아니라고 한다^{1,10)}.

본 환자의 경우 국소형, 섬유성 중피종으로써 과염색성 핵과 약간의 다형성을 보였지만 주변과의 경계가 비교적 분명하고 주변조직을 침범하지 않아 양성경과를 취할 것으로 생각된다.

커다란 췌장의종양 특히 섬유종과 육종을 포함하여 췌장에서 기원한 췌장의종양에서 저혈당증이 발생하는 기전으로 여러가지 가능성이 제시되고 있다. 즉 종양에 의한 당 이용의 증가, 종양에 의한 insulin양 물질의 분비, 저혈당상태에서 길항호르몬이 분비되는 것을 억제하는 물질의 유리등으로 설명이 시도되었다^{11,12)}. 종양에 의한 당의 이용이 증가된 것만으로 저혈당증이 초래된다고 보기는 어렵다. 왜냐하면 정상적인 간기능은 소모량보다 많은 당을 생산해내기 때문이다. 따라서 종양에 의해 당이 얼마나 소모되는가하는 단순한 문제가 아니라 어쩌서 간이 당을 더 만들어 이를 보상하지 못하는지¹³⁾, 그리고 종양뿐아니라 다른 말초조직의 당소모량도 증가되는 것이 아닌지를 고려해야 한다¹⁴⁾. 이와같이 복합적으로 당대사를 변화시키는 체액성 매개인자의 존재에 대하여 연구되었는데 초기에는 insulin과 구분되는 insulin양 활성물질을 종양 추출물에서 얻어내어 그 생물학적 효과를 조사하였다^{12,15)}.

혈장에서 측정할 수 있는 insulin양 활성물질은 3가지 성분으로 나눌 수 있다. 즉 가장 작은 성분은 췌장 islet 세포에서 생산하는 면역반응 insulin과 proinsulin의 활성이다. 그 외에 췌장 insulin에 의하여 억제되지 않는 활성물질이 있는데 이는 저분자량의 non-suppressible insulin-like activity(NSILA)와 고분자량의 활성물질로 이루어져 있다. 저분자량의 NSILA는 다시 insulin양 성장인자 I 과 II (IGF-I, IGF-II)로 구분된다¹⁶⁾. IGF-I, IGF-II는 모두 proinsulin과 매우 유사한 구조를 가지고 있으며 insulin 수용체와 결합하여 약하기는 하지만 insulin과 같은 몇가지 기능을 나타낸다¹⁷⁾. IGF-I은 somatomedin C와 동일한 것으로써 간에서 생산되며 성장호르몬의 성장촉진효과를 매개한다. IGF-I은 저혈당증을 보이는 환자들에서 오히려 혈중농도가 낮기

때문에 저혈당의 원인물질로 볼 수 없다^{12,14,18,19}. IGF-II는 저혈당시에 증가된다는 보고^{18,20}와 증가되지 않는다는 보고²¹가 있어 아직 확실한 것은 밝혀지지 않았다. Daughaday 등은 IGF-II의 질적인 이상을 관찰하였는데 즉 종양과 혈청내에 저분자량의 IGF-II는 정상인 반면 고분자량의 IGF-II는 양이 증가되어 있었다²². 이 고분자량의 IGF-II는 IGF-II 수용체와 완전한 결합능을 보이므로 이 두 분획의 종합적인 활성은 저혈당증을 초래하기에 충분할 것으로 보았다¹⁴. 종양에 수반되어 나타난 저혈당증에 있어서 IGF-II의 혈중농도가 다양하게 보고되는 것은 순환하는 IGF-II가 여러가지 형태로써 그 생물학적 활성이 다양하고 이를 측정하는 방법에 따라, 또는 검체의 보관과 추출시의 손실등으로 인해 오차가 생길 가능성이 있다¹⁴. 그리고 IGF-I이나 IGF-II는 순환혈액내에 특이적인 고분자 운반단백과 결합하는데¹⁷ 이 운반단백은 성장호르몬에 의해 조절된다²³. Insulin양 효과를 나타내는 것은 결합되지 않은 IGF이므로²⁴ 비록 운반단백에 결합된 IGF-II나 총 IGF-II의 혈중농도가 정상이라도 유리형 IGF-II의 농도가 높으면 저혈당증이 발생할 수 있다¹⁴.

이 환자에서는 insulin, c-peptide, IGF-I 만 측정하였는데 저혈당시에 insulin이 저하되어 있었고 IGF-I은 약간 증가된 경향을 보였으나 의미있는 변화는 없었다. IGF-II는 측정하지 않았으나 이미 고찰한 바와 같이 측정치가 저혈당증의 발생기전을 정확하게 반영한다고 보기는 어려울 것이다.

또 이 환자의 갑상선의 결절은 한냉결절로써 갑상선 기능에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 저혈당을 동반한 흉부 종양환자 15명 가운데 2명의 환자에서 갑상선 종대가 있었고 다른 2명에서는 갑상선결절이 있었으며 부검이 가능했던 5명중 2명에서 colloid goiter가 있었다는 보고²⁵가 있으나 갑상선 종양이 저혈당증의 발생에 어떠한 역할을 한다는 이론적 근거나 보고가 없으므로 이 환자의 저혈당증에 있어서 관련성을 생각하기는 어려울 것으로 생각된다.

Daughaday 등은 9년간 저혈당의 병력이 있는 흉부 leiomyosarcoma 환자의 종양을 수술로 제거함으로써 저혈당이 발생하지 않았고 종양의 재발과 함께 저혈당도 다시 발생하여 재수술로 종양을 제거함으로써 저혈당의 재발없이 치료되었음을 보고하였다. 적출한 종양에서 측정된 IGF-II mRNA와 IGF-II가 증가되어 있고 혈

청의 IGF-II도 증가되어 있으며 이것이 IGF-II 수용체와 완전하게 작용함을 관찰하였다²².

본 증례에서는 수술후 종양이나 저혈당의 재발이 없으며 수술전 insulin과 IGF-I의 기저치가 각각 $1.8 \mu\text{U/ml}$, 3.8 nmol/L 였는데 수술후 $12.4 \mu\text{U/ml}$, 6.4 nmol/L 로 현저하게 증가하였다. 수술후 재발이 없는 것으로 보아 저혈당은 종양에 의한 현상임을 알 수 있는데 현재까지의 보고들을 종합하여 볼 때 종양에 의하여 당의 소모가 증가해서라기보다는 insulin양 활성물질에 의한 것일 가능성이 더 많다고 보아야겠다. 또 수술전에 insulin과 IGF-I의 농도가 감소되어 있는 것은 저혈당에 의한 변화로 볼 수도 있지만 다른 한편으로는 저혈당을 일으킨 물질에 의하여 이들이 억제되었던 것으로 추정할 수도 있는데 이의 확인을 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

향후 IGF-II를 정상 대상자에 투여하여 저혈당이 유발될 수 있는지, 또 종양의 동맥과 정맥에서 IGF-II와 혈당을 측정하여 그 연관성을 밝히도록 하여야겠으며 IGF-II 외에 저혈당을 일으킬 수 있는 물질에 대하여도 밝히도록 해야하겠다.

결 론

57세의 여자환자에서 저혈당증을 동반한 양성 흉막중피종 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Briselli M, Mark EJ, Dickerson GR: Solitary fibrous tumors of the pleura: Eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer* 47:2678, 1980
- 2) Nelson R, Burman SO, Kiani R, Chertow BS, Shah J, Canvate I: Hypoglycemic coma associated with benign pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69:306, 1975
- 3) Chandalia HB, Boshell BR, Ala B: Hypoglycemia associated with extrapancreatic tumors. *Arch Intern med* 129:447, 1972
- 4) Antman KH, Corson JM: Benign and malignant mesothelioma of the pleura. In Light RW (ed): *Clinics in Chest Medicine, Symposium on Pleural Diseases*. Philadelphia, W.B.Sanders Company. pp

- 141, 1985
- 5) Nsidiannya O, Philip EB, Lewis BW: Localized mesothelioma of the pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:363, 1978
- 6) Hochholzer L, McCarthy MJ: Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura: A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 13:640, 1989
- 7) 장우익, 김민배, 최규현, 황영남, 김성규, 김광호, 정현주 : 거대양성 흉막중피종의 1예. *대한내과학회잡지* 25:858, 1982
- 8) 이은직, 김성규, 안철민, 이강석, 김기호, 이미경, 정현주 : 양성 흉막중피종의 3예. *대한내과학회잡지* 31: 808, 1986
- 9) Martini N, McCormack PM, Bains MS, Kaiser LR, Burt ME, Hilaris BS: Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 43:113, 1987
- 10) McNeil BJ: Primer on certain elements of medical decision making. *N Engl J Med* 293:211, 1975
- 11) Unger RH: The riddle of tumor hypoglycemia. *Am J Med* 40:325, 1966
- 12) Kahn CR: The riddle of tumour hypoglycemia revisited. *Clin Endocrinol Metab* 9:335, 1980
- 13) Kreisberg RA, Hershman JM, Spenny JG, Boshell BR, Pennington LF: Biochemistry of extrapancreatic tumor hypoglycemia. *Diabetes* 19:248, 1970
- 14) Axelrod L, Ron D: Insulin-like growth factor II and the riddle of tumorinduced hypoglycemia. *N Engl J Med* 319:1477, 1988
- 15) Field JB, Keen H, Johnson P, Herring B: Insulin-like activity of nonpancreatic tumors associated with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 23:1229, 1963
- 16) Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 9~1984). *N Engl J Med* 310:580, 1984
- 17) Froesch ER, Zadf J: Insulin-like growth factors and insulin: Comparative aspects. *Diabetologia* 28:485, 1985
- 18) Daughaday WH, Trivedi B, Kapadia M: Measurement of insulin-like growth factor II by a specific radioreceptor assay in serum of normal individuals, patients with abnormal growth hormone secretion, and patients with tumorassociated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 53:289, 1981
- 19) Zadf J, Morell B, Walter H, Laron Z, Froesch ER: Serum levels of insulin-like growth factors and its carrier protein in various metabolic disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)* 95:505, 1980
- 20) Gordon P, Hendricks CM, Kahn CR, Megyesi K, Roth J: Hypoglycemia associated with non-islet-cell tumor and insulin-like growth factors: a study of the tumor type. *N Engl J Med* 305:1452, 1981
- 21) Widmer U, Zadf J, Froesch ER: Is extrapancreatic tumor hypoglycemia associated with elevated levels of insulin-like growth factor II?. *J Clin Endocrinol Metab* 55:833, 1982
- 22) Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P: Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 319:1434, 1988
- 23) White RM, Nissley SP, Moses AC, Rechler MM, Johnsonbaugh RE: The growth hormone dependence of a somatomedin-binding protein in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 53:49, 1981
- 24) Zapf J, Hauri C, Waldvogel M, Froesch ER: Acute metabolic effects and half-lives of intravenously administered insulin-like growth factors I and II in normal and hypophysectomized rats. *J Clin Invest* 77:1768, 1986
- 25) Maier HC, Barr D: Intrathoracic tumors associated with hypoglycemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 44: 321, 1962