

진행성 위암에서 동반된 폐동맥 중앙 혈전성 미세혈관병증 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실

전지은 · 김정훈 · 유덕현 · 이지은 · 정호중 · 양정훈

A Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy in a Patient with Advanced Gastric Cancer

Ji Eun Jun, Jung Hoon Kim, Duck Hyun Ryu, Ji Eun Lee, Ho Jung Jeong, and Jeong Hoon Yang

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) is a rare and fatal cancer-related pulmonary complication leading to severe pulmonary hypertension, right heart failure, and death. Few cases of PTTM have been diagnosed antemortem. A 62-year-old male showing complete remission of gastric cancer presented with exertional dyspnea. Transthoracic echocardiography showed marked dilation of the right atrium, right ventricle, and the small left ventricle with normal left ventricular function. Right heart catheterization also showed mild to moderate pulmonary hypertension. A chest computed tomography scan revealed no evidence of acute pulmonary thromboembolism, but it showed consolidations with subpleural nodules in both lower lobes, and a lung perfusion scan showed multifocal, non-segmental perfusion defects. Finally, a diagnostic lung biopsy with video-assisted thoracoscopic surgery was performed, and the pathologic findings were compatible with PTTM. Here, we report a case of gastric cancer-related PTTM that was diagnosed antemortem. (Korean J Med 2014;87:593-597)

Keywords: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy; Pulmonary hypertension; Gastric cancer

서 론

폐동맥 중앙 혈전성 미세혈관병증(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy)은 중앙과 관련되어 발생하는 드물지만 치명적인 호흡기계 합병증으로 알려져 있다[1]. 중앙의 미세혈전이 폐혈관을 침범하면서 폐의 소동맥과 세동맥을

막고 이때 발생하는 다양한 염증성 매개체는 혈관 내막을 증식시킨다. 폐혈관의 협착 또는 폐쇄로 인해 폐동맥 고혈압이 발생하게 되고 결국 우심부전으로 진행하여 사망에 이를 수 있다.

폐동맥 중앙 혈전성 미세혈관병증은 진행 과정이 빠르고 진단이 어렵기 때문에 대부분의 환자들이 조기에 사망하

Received: 2013. 10. 13

Revised: 2014. 1. 28

Accepted: 2014. 1. 31

Correspondence to Jeong Hoon Yang, M.D., Ph.D.

Departments of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3419, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: jhysmc@gmail.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 부검으로 확인하게 되는 경우가 많다[2]. 저자들은 운동성 호흡곤란으로 본원에 입원한 환자에게서 사망 이전에 진단된 폐동맥 중양 혈전성 미세혈관병증 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 62세 남자

주소: 운동성 호흡곤란

현병력: 내원 2주 전부터 발생하고 악화된 운동성 호흡곤란과 흉부 불편감으로 본원 응급실에 내원하였다.

과거력: 환자는 30년 전 결핵 진단 후 완치되었고, 2년 전 진행성 위암으로 위전절제술을 받았다. 조직학적 소견은 저분화 선암(poorly differentiated adenocarcinoma), 수술 후 병기는 T4aN3M0로 stage IIIB에 해당되어 수술 후 보조 항암 화학 방사선치료를 추가로 시행받았다. 당시 항암제는 fluorouracil (400 mg/m²)로 2011년 2월부터 7월까지 3주 간격으로 5회 투여되었고, 방사선 치료는 2011년 3월부터 5월까지 총 25회, 누적 방사선량 4,500 cGY였다. 이후 본원 외과에서 추적관찰 받았고, 2013년 1월에 마지막으로 촬영한 복부 전산화 단층촬영과 양전자 방출 단층촬영에서 위암 재발의 증거는 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 102/68 mmHg, 맥박 77회/분, 호흡수 분당 20회/분, 체온 36.9℃였다. 의식은 명료하였고 흉부 청진상 폐음은 정상이었으며 심음도 규칙적이었고 병적 심잡음은 들리지 않았다. 경정맥 확장, 사지 함요부종 등 심부전을 의심할 만한 소견은 없었다.

혈액 검사 소견: 내원시 말초혈액 검사에서 백혈구 7,680/mm³, 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 128,000/mm³였고, C-반응 단백질은 1.65 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사에서 혈중 요소 질소 35.8 mg/dL, 크레아티닌 1.07 mg/dL, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, AST/ALT 각각 73/17 IU/L였고, 혈액응고 검사에서 D-dimer 6.5 ug/mL였다. 내원 당시 산소포화도 81%로 확인되어 산소마스크로 산소 6 L/min 적용 후 동맥혈 가스검사를 시행하였고, pH 7.439, PaCO₂ 43.2 mmHg, PsO₂ 105.4 mmHg, HCO₃ 28.6mmol/L, 산소포화도 95.8%였다. 심근효소 검사는 정상이었고 Point of care test (POCT)로 시행한 B-type natriuretic peptide는 406 pg/mL였다.

심전도 소견: 심박수 81회/분으로 정상 동율동이였다.

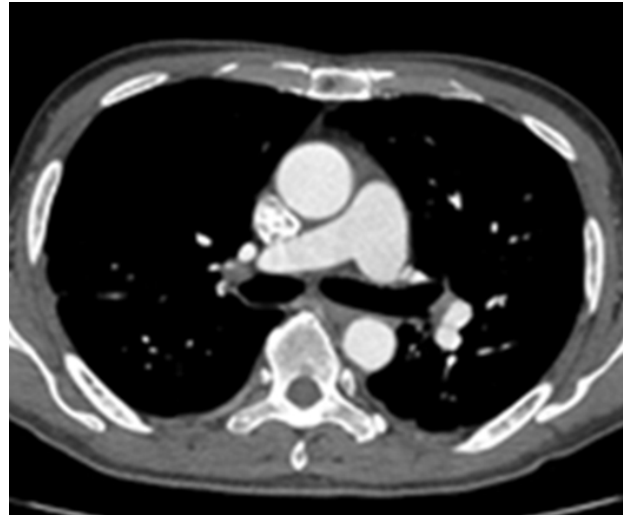


Figure 1. A chest computed tomography scan showed no evidence of acute pulmonary thromboembolism in both main pulmonary arteries.

심초음파 소견: 경흉부 심초음파에서 우심방과 우심실의 확장 소견이 관찰되었으며 수축기 우심실 압력은 48 mmHg로 증가되어 있었다. 좌심실은 이완기시에 D형 모양으로 관찰되었고 좌심실 구혈률은 55%였다.

우심장 도관 삽입술 소견: 평균 폐동맥압 32 mmHg (54/19), 폐동맥 췌기압 7 mmHg로 확인되어 경도-중증도의 폐동맥 고혈압이 확인되었다.

방사선학적 소견: 내원 당시 흉부 단순촬영에서 심비대 및 폐실질의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 심초음파 소견상 폐동맥 색전증이 강력하게 의심되어 입원 당일 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였으나 폐동맥 색전증을 시사하는 소견 및 폐 전이는 없었다(Fig. 1). 입원 5일 후 환자의 호흡곤란이 악화되어 고해상도 흉부 전산화 단층 촬영을 다시 시행하였고, 입원 당시 흉부 전산화 단층촬영과 비교하여 (Fig. 2A, 2C) 양측 하엽에 다수의 흉막하 결절(Fig. 2B) 및 경화성 병변(Fig. 2D)이 새롭게 관찰되었다.

폐 관류 스캔 소견: 흉부 전산화 단층촬영에서 폐동맥 색전증이 확인되지 않아 폐 관류스캔을 추가로 시행하였고 양쪽 폐에 다발성 비분엽성 관류 결손(non-segmental perfusion defect)이 관찰되었다(Fig. 3).

기관지 내시경 소견: 짧은 시간 동안 발생한 경화성 병변 (Fig. 2D)과 폐동맥 고혈압, 폐관류 스캔 상 뚜렷한 경계가 없는 관류 결손 소견을 종합하여 병원 내 폐렴 혹은 폐동맥

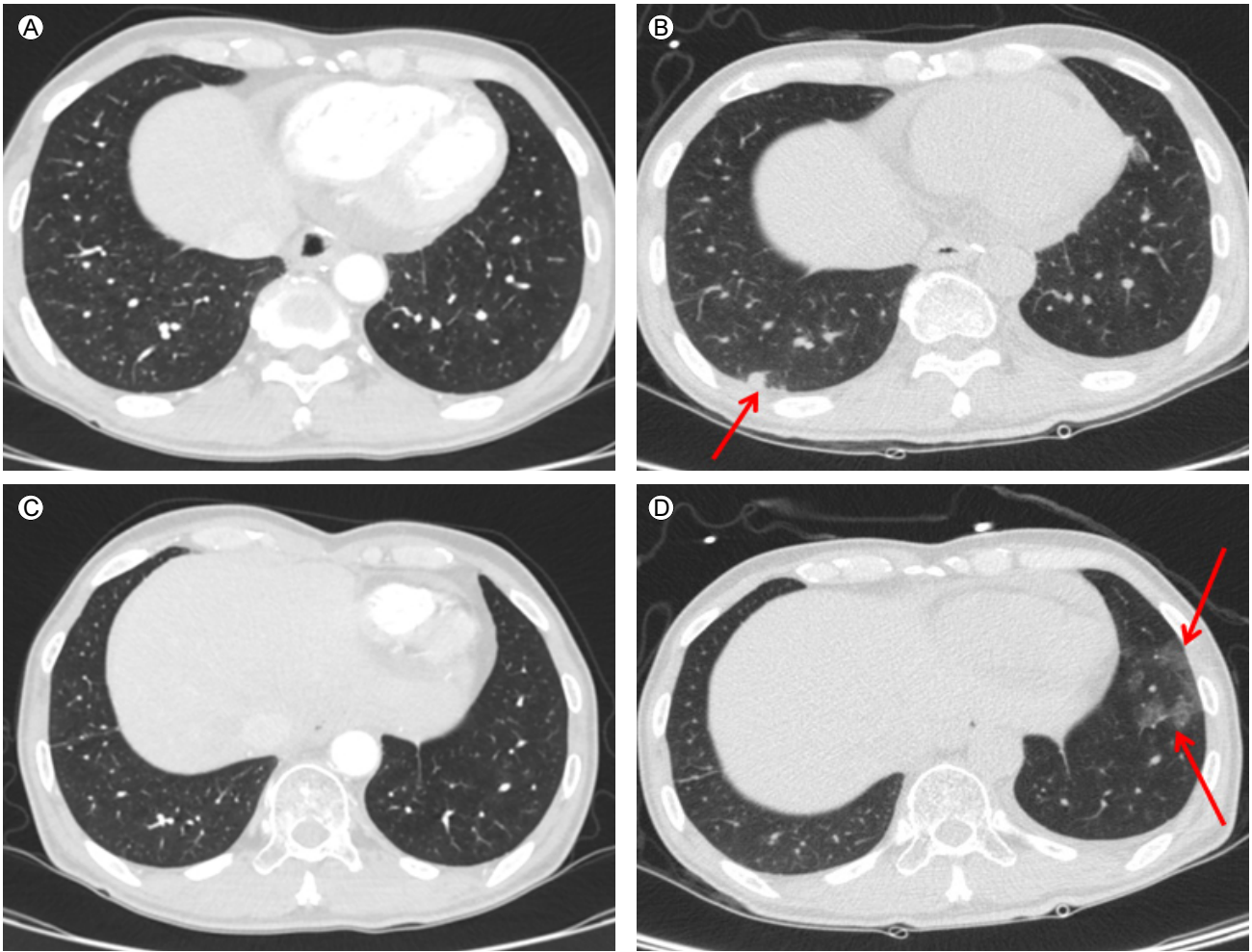


Figure 2. A comparative analysis of the chest CT scans. The images in panels A and B were taken on the day of admission. The images in panels C and D were taken on day 5 of admission. (C) High-resolution CT of one of the subpleural nodules (red arrow) in the right lower lobe. (D) Newly developed consolidations (red arrows) were observed in the left lower lobe.

종양 혈전성 미세혈관병증을 의심하였다. 이에 대한 감별 진단을 위해 기관지 폐포 세척술(Broncho-alveolar lavage; BAL)과 경기관지 폐생검(Transbronchial lung biopsy; TBLB)을 시행하였다.

조직학적 소견: 경기관지 폐생검으로 얻은 조직이 너무 작아 진단이 불가능하여 확진을 위해 흉곽경을 통한 폐생검을 시행하였다. 과거 결핵으로 인한 유착이 좌측폐가 더 심해 우하엽에서 검체를 얻었고 2년 전 진행성 위암 표본(Fig. 4A)과 비교한 결과, 유사한 저분화성 선암종이 확인되었다(Fig. 4B). 소동맥과 세동맥을 막고 있는 다수의 종양혈전과(Fig. 4C) 더불어 섬유세포성 내막 증식(Fig. 4B)도 확인되어 폐동맥 종양 혈전성 미세혈관병증에 합당한 소견이었다.

치료 및 경과: 급성 호흡곤란의 원인 규명을 위한 검사 진행 중 지속적인 산소 포화도 감소로 입원 5일 후에 기관 삽관을 시행하였다. 입원 당시 흉부 전산화 단층촬영에서 뚜렷한 폐동맥 색전증 소견은 없었기에 혈전용해제는 사용하지 않고 헤파린 정주 투여만 단독으로 시작하였다. 또한 재시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서 양측 하엽에 흉막하 결절 및 경화성 병변이 새로 보이면서 37.8℃ 이상의 발열도 지속되어 폐렴에 준해 경험적 항생제도 추가하였다. 입원 6일 후 폐동맥 고혈압에 대한 치료로 bosentan 및 iloprost를 사용하였으나 큰 효과는 없었고, 흉부 전산화 단층촬영에서 새롭게 생긴 병변에 대한 감별 진단을 위해 기관지 폐포 세척액 검사와 기관지 폐생검을 추가로 시행하였다. 혈액 및 가래 배

양 검사, 폐포 세척액 검사에서 동정되는 미생물은 없었고 생검으로 얻은 조직은 크기가 작아 진단에 충분하지 않아 입원 8일째 흉강경을 통한 폐생검을 시행하였다. 당시 동결 절편으로 폐동맥 중앙 혈전성 미세혈관병증을 확진하였으나 수술 6시간 후 급성 우심부전의 악화로 환자는 사망하였다.

고 찰

폐동맥 중앙 혈전성 미세혈관병증은 위암종에서 가장 흔하게 동반되며[3] 폐의 소동맥과 세동맥에서 다발성 혈전 생성과 섬유 세포성 혈관 내막 증식을 특징으로 하는 합병증이다[4]. 폐혈관을 직접적으로 폐쇄할 뿐만 아니라 혈액 응고 과정을 활성화해서 혈전 생성을 촉진하기 때문에 폐동맥 중앙 색전증과는 구별된다[5].

중앙 세포는 혈관 내막에 직접 붙어 내막의 손상을 야기함으로써 섬유 세포성 증식을 유도하고 폐동맥 협착으로 인해 혈관 저항이 증가하면서 폐동맥 고혈압이 발생하게 된다. 이는 결과적으로 급성 또는 아급성의 심부전으로 진행한다.

가장 흔한 증상은 호흡곤란으로 알려져 있으며 혈액 검사에서는 응고 항진상태를 시사하는 D-dimer 또는 섬유소 분해 생성물(fibrin degradation product)이 상승한다. 흉부 단층촬영에서는 대부분 정상 소견을 보이므로 감별 진단에 도움이 될 수 있는 방법들로 흉부 전산화 단층촬영, 폐 관류 스캔, 양성자 방출 단층촬영과 같은 영상들을 고려해볼 수 있다.

흉부 전산화 단층촬영 소견으로는 본 증례에서와 같이 폐경화와 간유리질 및 소엽 중심성 소결절(tree in bud)이 보고되고 있으며[6] 폐 혈전 색전증을 시사하는 소견이 없는 것이 특징이다. 폐 관류 스캔에서는 주로 하나의 뚜렷한 분엽에 국한되는 폐 혈전 색전증과는 달리, 주변부로 대칭적인 관류 결손이 보일 수 있다[7]. 양성자 방출 단층촬영에서 폐 전체에서 약한 fludeoxyglucose 섭취와 우심실에서의 섭취 증



Figure 3. Lung perfusion scans showed multiple non-segmental perfusion defects.

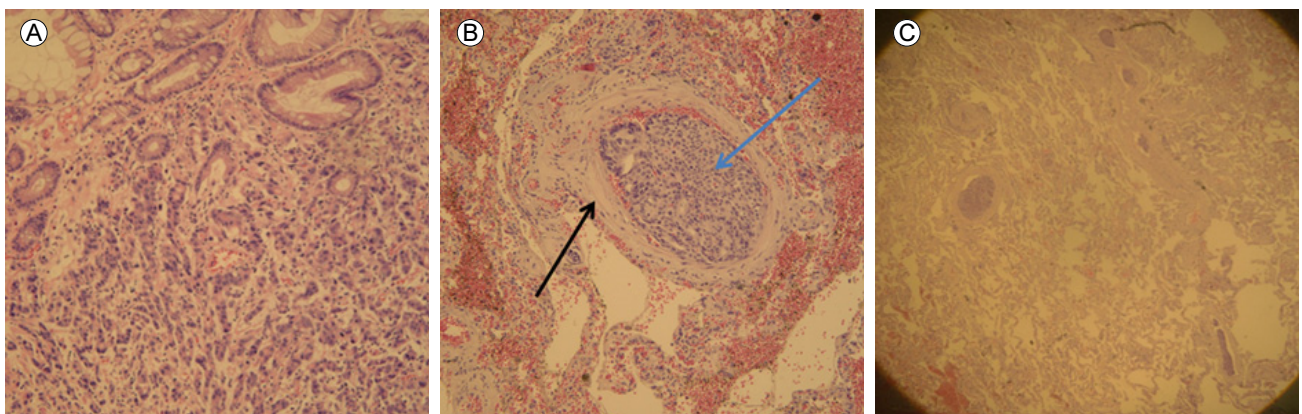


Figure 4. (A) Microscopic inspection of the resected primary gastric cancer (hematoxylin and eosin [H&E] stain, × 200) indicated a poorly differentiated adenocarcinoma. (B) A video-assisted thoracoscopic lung biopsy (H&E stain, × 200) showed several tumor cell clusters (blue arrow), similar to those in the stomach that were accompanied by concentric fibrocellular intimal proliferation (black arrow) and (C) the obstruction of various arteries and arterioles (H&E stain, × 40).

가 소견이 함께 보고된 사례가 있으나[8] 이 역시 진단에는 비특이적이며 특히 원발성 암이 세포 밀도가 낮은 반지모양 세포(signet ring cell)일 경우에는 진단이 더욱 어렵다. 영상 검사들의 진단적 한계로 인해 확진을 위해서 우심장 도관 삽입술을 통해 폐동맥 혈액을 흡인한 후 세포 검사를 시행하는 방법이 많이 사용되고 있으며 민감도는 80-88%, 특이도는 82-94%로 알려져 있다[9].

여러 진단 검사들이 있음에도 불구하고 호흡곤란이 발생해서 사망하기까지의 평균 기간은 16.2일로[6], 진행이 빠르기 때문에 대부분의 환자들이 진단을 위한 검사들을 끝내기 전에 사망하거나 호흡부전으로 인해 폐생검을 시행하기 어려우므로 사망 후 부검을 통해 진단이 이루어지는 것이 일반적이다[2].

치료를 위해서는 폐혈관으로 유입되는 종양 세포를 제거하기 위해 기저 암종에 대한 전신 항암 화학 요법이 우선적으로 이루어져야 한다[9]. 또한 폐동맥의 협착이 주로 혈관 내막의 섬유 세포성 증식에 의한 것이므로 섬유소 용해의 효과는 제한적이고 대신 endothelin antagonists, prostacyclin analogues, phosphodiesterase type 5 inhibitor 등을 사용해 볼 수 있으나 아직 효과에는 논란이 있다[9]. 그 밖에 종양 세포에 의해 혈전 생성이 활성화되므로 와파린 또는 헤파린과 같은 항응고제를 사용하고 호흡 곤란에 대해 장기 산소 요법을 사용하는 것이 예후를 개선시킨다고 알려져 있지만[10] 아직 정립된 치료 방법은 없어 추가적인 연구가 필요하다.

본 증례에서는 조직 검사를 통해 폐동맥 종양 혈전성 미세혈관병증을 확인하였으나 전신 항암 화학 요법을 고려하던 중, 환자는 급격한 상태악화로 인해 입원 8일만에 사망하였다. 따라서 위암종의 기왕력이 있으면서 호흡곤란을 호소하는 환자들에게 폐동맥 고혈압이 동반되면서 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않는다면, 반드시 상기 진단을 의심하여 적극적인 진단 검사와 조기 항암 화학 치료를 고려하여야 할 것이다.

요 약

폐동맥 종양 혈전성 미세혈관병증은 폐동맥 고혈압을 유발하고 우심부전으로 진행하여 사망에 이를 수 있는 암과 관련된 호흡기계 합병증이다. 진단을 위한 영상학적 검사들이 있지만 민감도와 특이도가 낮고, 진단 전 급속히 악화되

어 사망하므로 부검으로 확인하는 경우가 대부분이다.

저자들은 위암종을 진단받고 위전절제술 및 보조 항암 화학 방사선 치료 후 재발 없이 경과 관찰하다가 급속히 악화되는 운동성 호흡곤란을 주소로 내원한 환자에서 폐 조직 검사로 진단된 폐동맥 종양 혈전성 미세혈관병증을 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 폐동맥 종양 혈전성 미세혈관병증; 폐동맥 고혈압; 위암종

REFERENCES

1. von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990;66:587-592.
2. Yoo JH, Kim YH, Kim DY, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with breast cancer. *Korean J Med* 2009;76(Suppl 1):S87-S92.
3. Babu RV, Romero A, Sharma G. A 39-year-old man with epigastric pain, intermittent chest pain, and progressive dyspnea. *Chest* 2007;132:2012-2015.
4. Chinen K, Tokuda Y, Fujiwara M, Fujioka Y. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma: an analysis of 6 autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2010;206:682-689.
5. Yao DX, Flieder DB, Hoda SA. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: an often missed antemortem diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:304-305.
6. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med* 2013;52:1317-1323.
7. Miyoshi S, Hamada H, Katayama H, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with lung cancer. *J Cardiol Cases* 2010;1:e120-e123.
8. Cicone F, Del Forno M, Papa A, et al. Fatal pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: do typical FDG-PET findings exist? *Nuklearmedizin* 2012;51:N6-9.
9. Keenan NG, Nicholson AG, Oldershaw PJ. Fatal acute pulmonary hypertension caused by pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Int J Cardiol* 2008;124:e11-13.
10. Kitamura A, Nishimura N, Jinta T, et al. A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed by transbronchial lung biopsy and treated with chemotherapy and long-term oxygen and anticoagulation therapies. *Case Rep Pulmonol* 2013;2013:259080.