

이소성 ACTH 생성으로 쿠싱증후군을 일으킨 폐 말초형 유암종

서울대학교 의과대학 병리학교실*, 흉부외과학교실** 및 내과학교실***

박인애* · 안금환* · 박성희* · 이상국*
합의근* · 김주현** · 민헌기***

서 론

1963년 Liddle¹⁾ 등이 뇌하수체 이외의 조직에서 발생한 종양에서 부신피질자극호르몬 활성(ACTH activity)을 가진 물질이 유리되어 쿠싱증후군을 일으키는 것을 이소성 부신피질자극호르몬 증후군(Ectopic ACTH Syndrome)이라고 명명한 이래 폐, 흉선, 췌장과 위장관 등의 종양에 의해 상기 증후군이 발현되는 것이 다수 학자들에 의해 보고 되어 왔다^{2,3)}. 1960년 Cohen⁴⁾ 등에 의해 최초로 쿠싱증후군과 공존된 기관지 유암종(bronchial carcinoid) 증례가 보고된 이래 소수 학자들에 의해 이와 유사한 보고가 있어 왔던 바^{5,6)} 그 증례 수는 비교적 희귀하였으며 특히 국내에서는 이에 대한 내용을 문헌상 참조 할 수 없었다. 쿠싱증후군이 종양 분비물질에 의한 것이라는 관계가 성립되기 위해서는 그 종양 내에서 부신피질자극호르몬의 존재를 증명하고, 종양 제거 후 쿠싱증후군의 증상이 소멸하는 것이 전제 조건이 된다. 과거 쿠싱증후군을 일으킨 기관지 유암종 종양 내의 부신피질자극호르몬양 물질의 존재 여부는 생물학적 검정법(bioassay)^{7,8)}이나 방사성 동위원소 면역측정법(radioimmunoassay)^{9,10)} 등을 이용하여 부신피질자극호르몬의 활성도를 측정함으로써 증명하는 정량적 방법만이 이용되어 왔으나 최근 peroxidase를 이용한 면역 화학 염색법의 유용성이 증대됨에 따라 조직 내 미소 존재 물질, 특히 호르몬의 존재 여부를 현미경적으로 관찰 가능하게 되었다.

접 수 : 1984년 8월 11일

본 논문의 요지는 1984년 5월 25일 대한병리학회 제 9차 춘계 학술대회 석상에서 구연으로 발표되었음.

최근 저자들은 31세 남자에서 발생한 쿠싱증후군이 환자의 좌측 폐에 발생한 말초형 유암종에 의한 것임을 사람의 부신피질자극호르몬에 대한 peroxidase-anti-peroxidase method(면역 과산화 효소 함체법)을 사용하여 병리조직학적으로 증명하고 문헌 고찰과 함께 보고 하고자 한다.

증 례 보 고

환자는 31세 남자로 흉부 X선 검사상 발견된 좌측 폐의 종괴를 주소로 입원하였다. 과거력상 환자는 약 10년 전에 전신쇠약을 주소로 본원에 입원하여 당시 쿠싱증후군의 임상소견 하에 양측 부신 절제술을 받아 절절성 부신 피질 과형성으로 진단되었었다. 이 당시 환자의 이학적 검사상 혈압이 200/100 mmHg로 상승되어 있었고 안저검사상 K-W grade I의 고혈압성 혈관 장애의 소견이 있었으며 구간비대, buffalo hump, 다모증이 수반되었다. 혈액 검사상 말초혈액에서 호산구의 증가가 보였으며 소변검사 및 당부하 검사에서 당뇨병이 있음이 관찰되었다. 24시간 뇨중 17 KS는 27.3 mg(정상치: 25 mg), 17 OHCS는 36.4 mg(정상치: 10 mg)이었다. 단순 두경부 X선 촬영 결과는 정상이었으며 흉부 X선 소견상 좌측 폐문 주위에 2×3 cm 크기의 균질성 원형 병변이 관찰되어 양성 육아종성 병변으로 생각하고 특별한 처치는 하지 않았다.

Dexamethasone suppression test에서는 low dose 와 high dose 양쪽에서 17 OHCS가 감소했고 ACTH stimulation test에서는 17 KS와 17 OHCS 모두 약간의 증가를 보였다.

환자는 양측 부신 절제술을 받은 후 혈압이 정상으

Table 1. 17-KS and 17-OHCS level in 24 hr urine

	17-KS(mg)	17-OHCS(mg)
Basal	27.3	36.4
Dexamethasone suppression test		
2 mg	26.1	14
8 mg	16.8	18
ACTH stimulation test		
1st day	32.0	44
2nd day	30.6	46.0

로 되었으며 당뇨병, buffalo hump, 다모증등 임상증상의 호전을 보였으며 퇴원 후 유지 용량의 cortisone acetate 를 복용하여 왔다. 환자는 약 2년 전부터 피부에 색소 과다 침착이 시작되었는데 이 색소 과다 침착은 안면부, 허, 구강점막, 사지 및 손바닥에 분포되어 있었으며 특히 노출 부위에서 더욱 심하였다. 재입원 4개월 전에는 Nelson's 증후군으로 진단받아 뇌하수체 부위에 28회에 걸쳐 방사선 치료를 받았으며 이 당시 혈중 ACTH 치는 1,100 pg/ml(정상치: 40~102 pg/ml)로 증가되어 있었다. 이때 검사한 흉부 X선상 10년 전에 있었던 좌측 폐의 종괴가 7×5 cm의 크기로 증가한 것이 관찰되었고(Fig. 1) 흉부 단층촬영, 전산화 단층 촬영에서(Fig. 2) 주위와 경계가 분명한 균질성의 종괴로 석회 침착이나 공동 형성은 없었다. 상기 소견등으로 이 종괴는 양성 종괴로 생각되었지만 크기가 증가하여 악성종양의 가능성을 전혀 배제할 수 없어 좌엽 절제술을 시행하였으며 수술소견상 종괴는 주열(major fissure) 속에 위치하고 있었다. 환자는 수술 후 피부착색이 현저히 감소하였으며 수술 후 40일 후에 검사한 혈중 ACTH 치는 184 pg/ml로 감소하였다.

절제된 폐에는 외면이 폐 흉막으로 덮여있는 구형의 종괴가 상엽의 말초 부위에 부착되어 폐의 윤곽 밖으로 돌출되어 있었으며 하엽과의 유착은 없었다(Fig. 3). 절단면상 약간 움기하는 단면을 가진 경계가 분명한 황갈색의 견고한 충실성의 종괴였고 출혈이나 피사 소견은 없었고 기관지와는 연관성은 세심한 기관 박리 및 절개로도 관찰되지 않았다. 현미경적 소견상 대부분의 종양은 미만성으로 방추형 세포의 증식상을 보였다(Fig. 4). 일부에서는 유사한 크기와 불분명한 세포질 경계를 가진 구형 또는 난원형의 세포군들이 엽상

배열을 하고 미세한 혈관 섬유성 결체 조직으로 분리되어 있어 유암종에서 흔히 관찰되는 소견을 보였다(Fig. 5). 그러나 유사 분열상 이형성 및 피사는 관찰되지 않았다. argyrophil 염색에서는 약한 양성을 보였고(Fig. 6) argentaffin 염색에는 반응하지 않았다. 말초형 유암종으로 진단되었고 formalin에 고정된 조직으로 전자 현미경 검사를 시행한 결과 세포질 내에서 고전자 밀도의 핵을 가지고 경계막에 둘러싸인 전형적인 신경분비과립(Fig. 7)들이 다수 관찰되었는데 그 크기는 다양하였다. 미토콘드리아는 내분비세포들에서 흔히 관찰되는 tubular cristae 형태를 보여주었다. 종양 제거후 색소 착색과 혈장 내 ACTH치가 감소하였고 쿠싱증후군의 과거력을 갖고 있어 이 말초형 유암종에서의 부신피질자극호르몬 분비 가능성을 의심하고 DAKO, PAP, KIT 을 사용하여 인체 ACTH에 대한 면역 과산화 효소 항체 염색을 시행하였던 바 세포질 내에서 purplish brown 색조의 과립성의 양성 반응을 보임으로서(Fig. 8) 본 종양이 ACTH 양 물질을 분비하는 것으로 결론지었고 따라서 본 환자의 쿠싱증후군은 이에 의해 유발된 것으로 생각하였다.

고 안

기관지 유암종은 1830년 대에 이미 알려졌으나¹⁰⁾ 임상적, 병리학적 실체로 확립된 것은 1930년 Kramer¹¹⁾가 5예의 주기관지(main bronchus)나 엽기관지(first order bronchus)에서 발생한 폴립양 종양을 기술하면서 부터이며 그 당시는 기관지 선종(bronchial adenoma)이라 불리워 졌으나 그 후 Hamperal에 의해서 기관지 유암종, 원주종(cylindroma), 점액표피종양(mucoepidermoid tumor)등으로 분류되었으며¹⁰⁾, 유암종이 기관지 선종의 약 90%를 차지하고 있는 가장 흔한 조직학적 형태이다¹²⁾.

기관지 유암종의 약 90%는¹³⁾ 주기관지나 엽기관지에서 발생하여 기관지경 검사법으로 관찰이 가능하나, 1947년 Maier¹⁴⁾등의 최초 보고와 같이 나머지 약 10%에서는 세기관지(bronchiole)에서 발생하여 폐의 말초부에 위치하므로 기관지경 검사법으로는 확인할 수가 없다. 이 말초형 유암종은 중심부에 위치한 유암종과 조직학적 기본 형태는 같으며^{15,16)} 임상 증상이 거의없이 흉부 X선상 대개 단일 동전형 병변(solitary coin lesion)이지만 혹 다발성으로 발견되기도 한다^{13,15~17)}. 이 말초형 유암종은 일반적으로 경계가 명확하고 주위 폐 조직으로부터 쉽게 박리되며 중심형 유암종에서와

같이 석회 침착이 있을 수도 있다¹⁸⁾. 부분적으로 유암종에서 그 배열이 신경초종을 닮은 방추형세포^{13,14,16,17,19)}들로 구성된 곳을 볼 수 있는데 약 10%에서 상기 구성이 주 양상을 이루고 있다. 이 양상은 중심형 유암종에서는 드물며 전자 현미경검사상 전형적인 유암종에서와 같은 신경분비 과립을 볼 수 있다¹⁷⁾. 이러한 유암종의 조직학적 변종들 간의 예후의 유의성은 잘 알려져 있지 않으며 유사분열상이나 다른 비전형적 양상이 없으면 방추형세포 양상 자체가 나쁜 예후를 나타내는 유형은 아니라고 알려져 있다²⁰⁾. 한편 기관지 유암종이 중심형 혹은 말초형 인가에 따라 구조적 혹은 생물학적 성질의 차이를 나타내지는 잘 알려져 있지 않으며¹⁶⁾ Okike¹⁰⁾등의 보고에 의하면 5년 생존율이 중심형 유암종에서는 96%, 말초형 유암종에서는 87%로 다소간의 차이가 있는 것으로 알려져 있다.

말초형 유암종은 현미경으로 관찰되는 크기의 유암종과 유사한 형태의 상피소(epithelial nest)와 혼히 함께 관찰되는데^{13,15,19)}이 상피소는 임상 증상이 거의 없고 다발성으로 폐의 말초부에서 주로 발견되며 과거 tumorlet라고 명명되었었다. 과거 이 병변이 반흔(scar)이 있는 폐¹⁵⁾나 혹은 정상 폐²¹⁾에서도 나올 수 있는 양성 상피 증식(benign epithelial proliferation)과 같은 것으로 생각되었다. 그러나 tumorlet 병변이 말초형 유암종과 같이 방추형 조직상이 많고, 말초에 위치한 경우가 많으며 은염색 특성이나 전자 현미경적 특징이 말초형 유암종과 닮은점 등으로, Churg²¹⁾등은 이 병변을 기관지 유암종, tumorlet형이라고 명명하였다. 이 tumorlet 유암종병변을 전자 현미경으로 관찰하여 보면 많은 수의 신경 분비 과립(neuro-secretory granule)을 갖고 있는데^{7,16,22)} 이것이 Kultschizky 형 세포에서 생긴다는 것이 밝혀졌고^{7,22)} 다른 유암종과 같이 펩타이드 생성력이 있어 내분비 증상을 나타낼 수 있으며⁷⁾ 악성화 경향을 보일 수도 있는 것으로 알려졌다^{7,23)}. 본 예에서는 말초형 유암종에 tumorlet는 수반되어 있지 않았다. 기관지 유암종의 증례가 축적되면서 조직학적으로 비전형적 양상을 보이는 유암종들이 보고되었으며 1972년 Arrigoni²⁰⁾등은 조직병리학적 소견과 악성 임상상(more aggressive behavior)을 토대로 이형 유암종(atypical carcinoid)을 기술하였다. 그는 이 이형 유암종이 세포증가, 다형대성(pleomorphism), 과색소증(hyperchromatism), 초점성 괴사(focal necrosis), 이상 핵-세포질 비율(abnormal N/C ratio) 및 핵분열의 증가를 보이며 이 형태가 약 11.4%를 차지한다고 보고 하였다. 감별진단상 기관지

유암종과 미분화 암, 특히 귀리세포암을 형태학적으로 구별하는 것은 때때로 어려우며 더욱이 두 종양이 합병되어²²⁾ 나타나기도 하며 전자 현미경상 같은 신경 분비과립을 볼 수 있어 이 두 종양들이 신경관(neural crest)에서 태생학적으로 유래된 Kultschizky 세포에서 기원한 것이라고 주장되고 있다^{24,25)}. Fisher²⁵⁾등은 기관지 유암종이 귀리세포암의 양성 형태라고까지 주장하고 있으나 이들 종양의 역학은 다르다²⁶⁾.

Kultschitzky 세포는 장의 기은성 세포(argentaaffin cell)에 해당하는 세포로 이 세포의 정상 기능은 잘 알려져 있지 않으나 이 세포계통에서 유래한 종양들은 내분비 장애 발생이 많은 것으로 알려져 있다. 이 세포는 폐에서 말단 세기관지 상피¹⁹⁾, 점액선 상피²⁷⁾(mucous gland epithelium), 기관지 상피 등에서 발견된다.

유암종이 쿠싱증후군의 증상을 보인 예는 1960년 Cohen²⁾의 보고 이래 소수의 추가만이 있을 뿐이다. 문헌 고찰상 이 유암종이 쿠싱증후군의 증상을 보인 예는 말초형 유암종³⁾, tumorlet형 유암종¹⁶⁾, 중심성 유암종등 유암종의 모든 형에서 가능한 것으로 보이며 이형 유암종에서 보고된 예는 참조하지 못했지만, 귀리세포암에서 쿠싱증후군이 같이 동반되는 점으로 보아 가능할 것으로 생각된다. 전이를 일으켰을 경우 전이한 곳에서도 피질자극호르몬양 펩타이드(corticotrophin like peptide)가 증가되어 있는 것으로 보고되어져 있다⁷⁾. 저자들의 보고 예와 같이 유암종이 그 환자의 쿠싱증후군의 원인임을 증명하지 못한채 단순히 부신절제술만으로 잘못 처치된 예는 소수 보고되어 있다.

본 예의 환자에서 종양 제거 후 색소침착이 현저히 감소하였는데 이와같은 쿠싱증후군의 증상과 함께 과다 색소 침착을 보인 유암종의 예들이 보고되고 있는데^{4,6,7)}, Ratcliffe⁶⁾등에 의하면 이소성 부신피질자극 호르몬 증후군 때 분비되는 부신피질자극호르몬은 C-terminally immunoreactive ACTH가 N-terminally immunoreactive ACTH보다 많고, 이 C-terminal immunoreactive 펩타이드의 아미노산을 분석해 보면 사람의 부신피질자극호르몬의 18번에서 39번까지의 아미노산 배열을 닮았는데 이는 부신피질자극 호르몬이 어떤 특정 효소에 의해 분리(cleavage)되면서 C-terminal immunoreactive 펩타이드 외에 α -MSH 같은 N-terminal ACTH와 비슷한 것으로 전환될 가능성이 있다고 주장하고 있어 본 예에서 과다 색소 침착을 어느 정도 설명 가능하게 하고 있다. 혹자들은 이 과다 색소 침착이 이소성 부신피질자극호르몬 증후

군에서 뇌하수체 선종에 의한 쿠싱씨 병에서 보다 더 현저하며 이는 부신피질자극호르몬양 펩타이드 외에 흑색소 세포 자극 펩타이드(melanophore stimulating peptide)를 내는 것에 기인한다고 주장하기도 한다". 과거 유암종 내에서의 부신피질자극호르몬의 생성을 증명하기 위해 생물학적 검정법이나 방사성 동위원소 면역 측정법 등을 사용하여 활성도를 보거나 부신피질자극호르몬에 대한 항원성을 증명하였으나 저자들은 종양 조직을 항 인체 ACTH 항체를 이용한 PAP 염색법으로 이 호르몬의 존재를 증명하였다.

따라서 본 증례는 말초형 유암종 종양 내 이소성 ACTH에 의해 쿠싱증후군이 유발된 것으로 추정되었다.

결 론

제장에 말초형 유암종과 함께 쿠싱증후군의 증상이 있었던 31세의 남자에서 이 환자의 쿠싱증후군이 말초형 유암종에 의한 것임을 부신피질자극호르몬에 대한 면역과산화 효소 항체법을 사용하여 증명하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Isawa T, Okubo K, Komo K, Oshibe M, Kodoko S, Ouchi A: *Cushing's syndrome caused by recurrent malignant bronchial carcinoid. Am Rev Respir Dis 108:1200, 1973*
- 2) Azzopardi JG, William ED: *Pathology of nonendocrine tumors associated with Cushing's syndrome. Cancer 22:274, 1968*
- 3) Cohen RB, Toll GD, Castleman B: *Bronchial adenomas in Cushing's syndrome: Their relation to thymomas and oat cell carcinomas associated with hyperadrenocorticism. Cancer 13:812, 1960*
- 4) Jones JE, Shane SR, Gilbert E, Flink EB: *Cushing's syndrome induced by the ectopic production of ACTH by a bronchial carcinoid. J Clin Endor 29:1, 1969*
- 5) Olurin EO, Sofowora EO, Afonja AO, Kolawole TM, Junaid TA: *Cushing's syndrome and bronchial carcinoid tumor. Cancer 31:1514, 1973*
- 6) Ratcliffe JG, Scott AP, Bennett HPJ, Lowry PJ, McMartin C, Strong JA, Walbaum PR: *Production of a corticotropin like intermediate lobe peptide and of corticotropin by a carcinoid tumor. Clin Endor 2:51, 1968*
- 7) Rodger-Sullivan RF, Weiland LH, Palumbo PJ, Hepper GG: *Pulmonary tumorlets associated with Cushing's syndrome. Am Rev Respir Dis 117:799, 1978*
- 8) Strott CA, Nugent CA, Tyler FH: *Cushing's syndrome caused by bronchial adenomas. Am J Med 44:97, 1968*
- 9) Steel K, Baerg RD, Adams DO: *Cushing's syndrome in association with a carcinoid tumor of the lung. J Clin Endor 27:1285, 1967*
- 10) Okike N, Bernatz PE, Woolner JB: *Carcinoid tumors of the lung. Ann Thor Surg 22:270, 1976*
- 11) Kramer R: *Adenoma of bronchus. Ann Otol Rhinol Laryngol 39:689, 1930*
- 12) Godwin JD: *Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. Cancer 36:560, 1975*
- 13) Felton WL, Liebow AA, Lindskog GE: *Peripheral and multiple bronchial adenomas. Cancer 6:555, 1953*
- 14) Maier HC, Fischer WW: *Adenomas arising from small bronchi not visible bronchoscopically. J Thoracic Surg 16:392, 1947*
- 15) Kay S: *Histologic and histogenic observations on the peripheral adenoma of the lung. AMA Arch Path 65:395, 1958*
- 16) Bonikos DS, Bensch KG, Jamplis RW: *Peripheral pulmonary carcinoid tumors. Cancer 37:1977, 1976*
- 17) Dube VE: *Peripheral bronchial carcinoid with a spindle cell pattern. Report of case. Arch Path 89:374, 1970*
- 18) Heimbürger IL, Kilman JW, Battersby JS: *Peripheral bronchial adenomas. J Thorac Cardiovasc Surg 52:542, 1966*
- 19) Gmelich JT, Bensch KG, Liebow AA: *Cells of Kultschitzky type in bronchioles and their relation to the origin of peripheral carcinoid tumor. Lab Invest 17:88, 1967*
- 20) Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE: *Aty-*

pical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 64:413, 1972

- 21) Churg A, Warnock ML: *Pulmonary tumorlets. Cancer* 37:1469, 1976
- 22) Ranchod M: *The histogenesis and development of pulmonary tumorlets. Cancer* 39:1135, 1977
- 23) Hausman DH, Weimann RB: *Pulmonary tumorlet with hilar lymph node metastases. Cancer* 20:1515, 1967
- 24) Bensch KG, Corrin B, Pariente R, Spencer H: *Oat cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. Cancer* 22:1163, 1968
- 25) Fisher ER, Palker A, Paulson JD: *Comparative histopathologic, histochemical, and culture studies of bronchial carcinoid and oat cell carcinomas of lung. Am J Clin Path* 69:165, 1978
- 26) Godwin JD, Brown CC: *Comparative epidemiology of carcinoid and oat cell tumors of the lung. Cancer* 40:1671, 1977
- 27) Bensch KG, Gordon GB, Miller LR: *Electron microscopic and biochemical studies on the bronchial carcinoid tumor. Cancer* 18:592, 1965

= Abstract =

Ectopic ACTH Producing Peripheral Carcinoid of the Lung Associated with Cushing's Syndrome

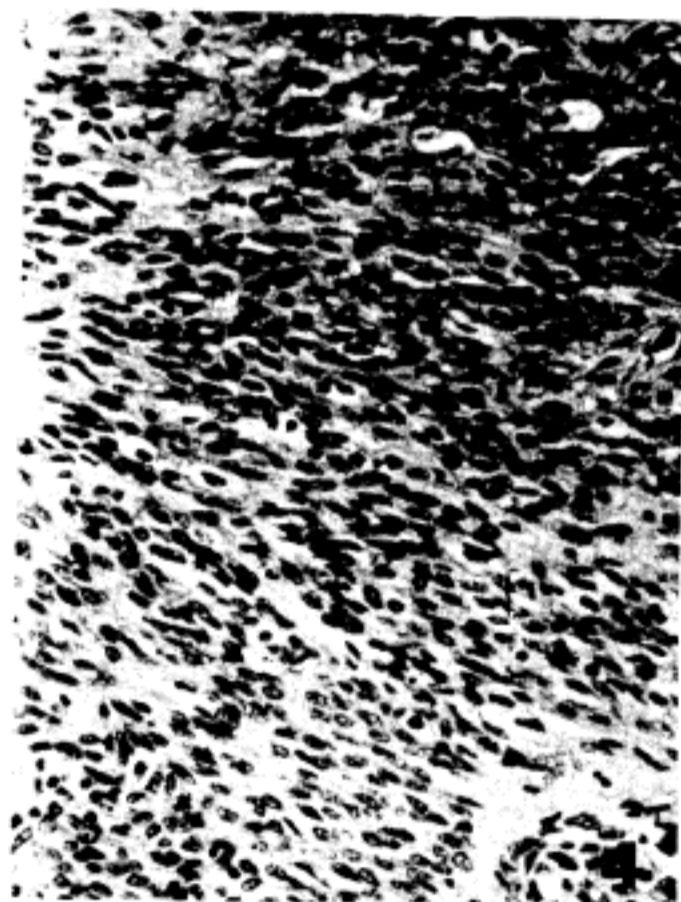
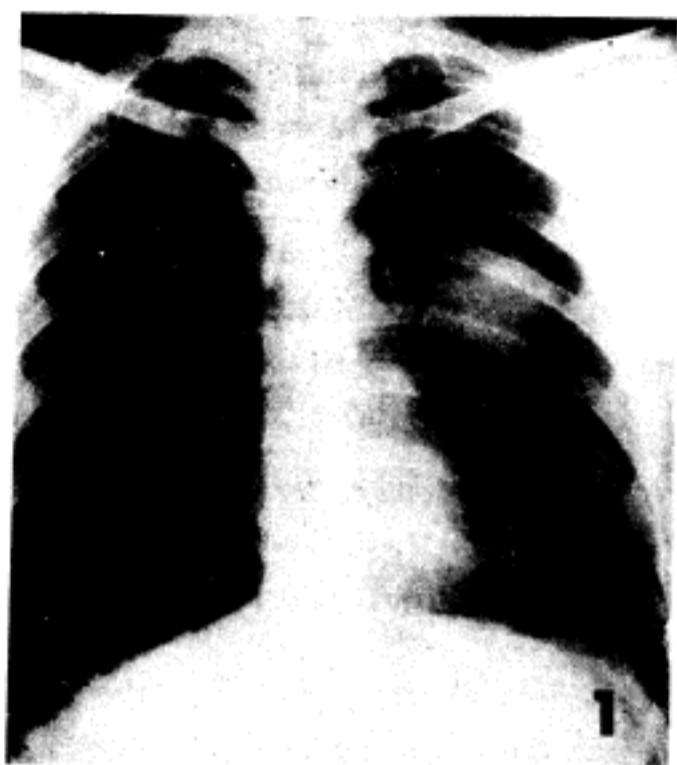
In Ae Park*, M.D., Geung Hwan Ahn*, M.D., Seong Hoe Park*, M.D., Sang Kook Lee*, M.D., Eui Keun Ham, M.D., Joo Hyun Kim**, M.D. and Hun Ki Min***, M.D.

*Departments of Pathology, Chest Surgery**,
and Internal Medicine**, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

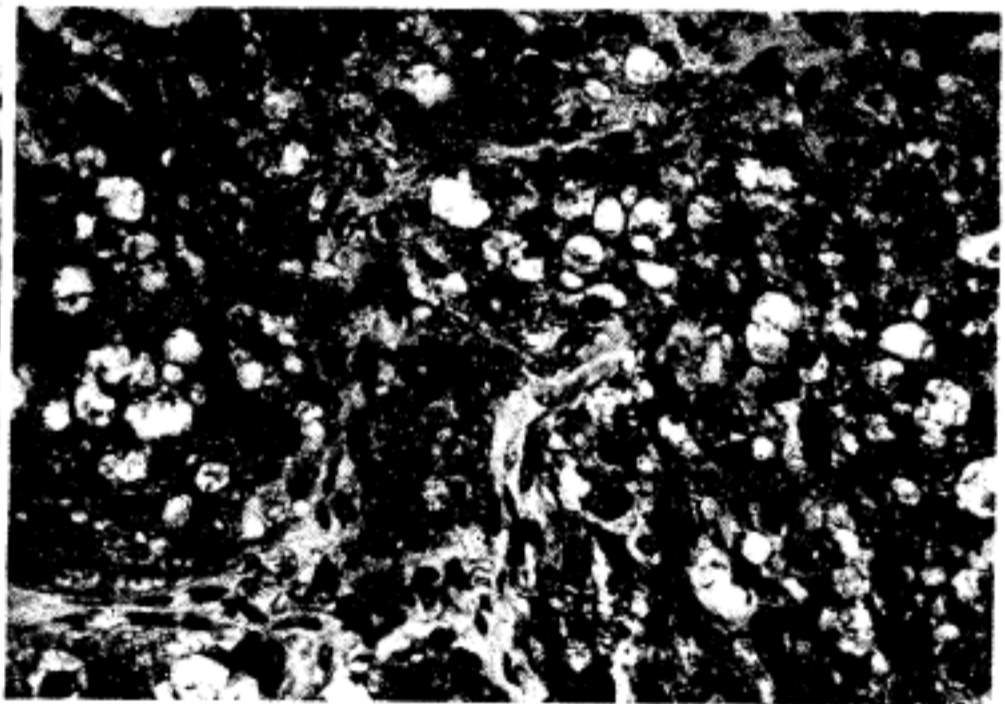
A case of peripheral carcinoid tumor of the lung associated with Cushing's syndrome is reported.

This 31-year-old man presented Cushing's syndrome 10 years ago and underwent bilateral adrenalectomy. Cushing's syndrome was relieved postoperatively but was followed by pronounced hyperpigmentation 8 years later. The lung nodule which was noticed at the 1st admission enlarged recently. Pneumonectomy specimen revealed gray a brown well demarcated mass in the periphery of the lung. Microscopically the tumor consisted mainly of spindle cell element. On electron microscopy membrane-bound neurosecretory granules were identified. On PAP stain ACTH was demonstrated in the cytoplasm.

In summary the peripheral carcinoid produced ectopic ACTH with resultant Cushing's syndrome and hyperpigmentation.



- Fig. 1. Chest PA shows well-defined relatively homogenous round mass in the left lung field.
Fig. 2. Chest CT scan shows well demarcated homogenous round mass without cavity formation or calcification.
Fig. 3. Resected lung. Note protruding well-demarcated spherical mass with bulging cut surface.
Fig. 4. Photomicrograph of tumor resembling typical carcinoid tumor. Note organoid pattern of round to ovoid cells grouped in compact nest and separated by thin vascular connective tissue. (H&E, $\times 200$)



- Fig. 5. Photomicrograph of tumor showing spindle shaped epithelial cells in an arrangement resembling neurilemmoma. (H&E, $\times 200$)
- Fig. 6. Arzyrophil stain of the tumor showing weakly positive reaction. (Arzyrophil stain, $\times 400$)
- Fig. 7. Electron micrograph of the tumor shows abundant neurosecretory granules scattered throught the cytoplasm. The granule consists of electron-dense core, surrounding pale zone and unit membrane. ($\times 30,000$)
- Fig. 8. Peroxidase-anti-peroxidase stain of the tumor for human ACTH, showing purplish brown cytoplasmic granules. ($\times 400$)