

늑막 중피세포종 *

— 6례 보고 —

권오춘 **, 유병하 **, 이정호 **, 유희성 **

—Abstract—

Pleural Mesothelioma*

—Report of 6 Cases—

O.C. Kwon, M.D.,** B.H. Yoo, M.D.,** J.H. Lee, M.D.,** H.S. Yu, M.D.**

Mesothelioma is relatively uncommon tumor compared to other thoracic tumors. It is interesting that there is a strong relationship between occurrence of malignant mesothelioma and exposure to asbestos, which was established during the last two decades. Malignant mesothelioma is discouraging in viewing its treatments and survival rates. Surgery with ancillary treatment, such as radiotherapy and chemotherapy, were still palliative, although encouraging results were reported.

Between 1958 to 1983 at NMC, we have been experienced 6 cases of mesothelioma, confirmed by pathohistologic findings.

The patients were distributed between 19 to 52 y-o age & were 5 males and 1 female. There was evidence of exposure to asbestos in 1 case. The method of operation were decortication (1), decortication with removal of tumor (1), pleuropneumonectomy with chemotherapy (1), chemotherapy (1), exploratory thoracotomy (1), and no treatment in 1 case due to private affairs.

Histologic findings were 2 cases of benign mesothelioma, both fibrous type and 4 cases of malignant mesothelioma, 2 were epithelial type and 2 were mesenchymal type.

I. 서 론

중피 세포종은 늑막의 원발성 종양으로 늑막, 복막 및 심낭을 둘러싼 세포에서 발생한다. 다른 흉부 종양에 비해서는 드문편이나 석면에 노출된 환자에서 악성 중피세포종의 발생이 현저히 높은 것으로 보고되어 있다. 다양한 현미경적 소견으로 인해 중피 세포종의 확진은 논란

이 많다. 악성 중피 세포종의 약 50%는 epithelial configuration을 보여 전이암과 오인된다. 그래서 종양이 sarcomatous cell이나 sarcomatous와 epithelial-like tissue의 혼합형으로 이루어져야만 진단이 가능하다.

국립 의료원 흉부외과에서는 1958년부터 1983년까지 중피 세포종으로 입원한 환자중 병리적 소견으로 확진된 6례에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례 보고

증례 1

47세된 여자 환자로 4개월 전부터 발생한 좌측 flank pain과 중피를 주소로 입원하였으며 흉통 및 어깨

* 본 논문은 국립의료원 임상연구비 보조로 이루어 졌음.

** 국립의료원 흉부외과

** Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, National Medical Center, Korea.

의 통증을 동반하고 있었다. 입원 1주일전 부터 고열을 보였으며 이학적 소견상 left flank에 종괴를 제외한 특별한 소견은 없었고 흉부 방사선 촬영상 좌측늑막 비후와 석회화를 보였다. 검사 소견상 백혈구 증가를 보였으며 객담 검사상 결핵균과 세균은 음성이었다. Empyema necessitatus 진단하에 개흉술을 시행하였다. 수술 소견상 섬유석회화 조직으로 둘러싸인 농흉막을 보이고 있었다. 병리조직학적으로 상피세포와 교원섬유가 섞인 중피 세포종 이었다.

환자는 늑막절제술후 10일만에 합병증없이 퇴원하였다.

증례 2

52세된 남자 환자로 비교적 급성으로 생긴 호흡곤란 그리고 식욕부진 및 조기피로를 주소로 입원하였으며 입원시 39℃의 고열을 보였다. 이학적 소견상 우측 폐음이 감소된 이외에는 양성소견은 없었다. 흉부 단순 촬영상 우측 중등도의 늑막 삼출을 보였으며 검사소견은 모두 정상범위내에 있었다. 늑막천자상 세포검사서 중피세포 class I~II였다. 경피 늑막 침생검상 조직학적 소견은 세포는 방추형에서 기괴한 형태까지 다양했으며 papilla와 낭형공간으로 둘러싸여 있는 mesenchymal type의 악성 중피 세포종 이었다. 환자는 개인사

정으로 별다른 치료없이 퇴원하였다.

증례 3

25세된 남자 환자로 10일간의 호흡곤란과 38℃의 열을 주소로 입원하였다. 입원당시 빠른 기침을 하였고 이학적 소견상 우측 폐음이 거의 들리지 않았으며 복부 팽만이 있었다. 흉부 단순 촬영상 우측 늑막삼출을 다량으로 보였고 늑막천자에서 700 ml의 형성 늑막삼출을 보였다. 간 주사에서 상후엽에 종괴를 보였고 기관지경 검사에서 좌하엽 기관지가 원형으로 좁아져 있었다.

입원 21일에 개흉적 생검을 실시했는데 수술소견상 늑막에서 발생한 종괴가 좌하엽을 압박하고 있었으며 병리조직학적으로 single cuboidal cell로 lined된 tubular, glandular, & cord-like structure가 혼합된 epithelial type의 악성 중피 세포종이었다. 환자는 술후 전신상태 악화와 저산소증으로 사망하였다.

증례 4

31세된 남자 환자로 3개월여의 좌측 흉통과 좌상부 복통을 주소로 입원했으며 3개월 동안의 약 10 kg 정도의 체중 감소가 있었다. 흉부 단순 촬영상 좌측 costophrenic angle의 둔화와 폐조직간 증가된 섬유화를

Table 1.

Case	Age/Sex	Sx. & Signs	Exposure to asbestos	Objective findings (Chest PA)	Diagnostic method & treatment
1	47/F	Lt. chest pain Lt. flank pain high fever	-	Lt. pleural thickening	Open thoracotomy Decortication
2	52/M	Dyspnea anorexia	-	Rt. pleural effusion	Percutaneous needle biopsy No Tx.
3	25/M	Dyspnea high fever	-	Rt. pleural effusion SOL in liver scan*	Open thoracotomy partial
4	31/M	Chest & LUQ Weight loss	-	Blunting on Lt. CPA* chest CT: large lobulated mass in Lt. ant. abdomen, originating from Lt. lateral chest wall	Open thoracotomy & partial resection tumor Chemotherapy
5	45/M	Chest pain Palpitation	-	Ant. mediastinal mass	Open thoracotomy removal of tumor
6	19/M	Cough Dyspnea	+	Total hazziness on Lt. chest	Pleuropneumectomy Chemotherapy

* SOL : space occupying lesion

* CPA : costophrenic angle

보였다. 흉복부 컴퓨터 단층 촬영상 좌, 측면 흉벽으로부터 발생한 큰 구획된 종괴가 좌 상복부에 걸쳐 있었다. 개흉술 시행시 종괴는 7~9번 늑간에서 원발하였으며 횡경막, 심낭 및 복부로 과성장되어 있어 종괴 일부절제후 폐흉하였다. 병리조직학적으로 mesenchymal type (fibrosarcomatous)의 악성 종괴 세포종이었다. Endoxan, methotrexate 및 prednisolon으로 항암요법 후 퇴원하였다.

증례 5

45세된 남자 환자로 10년간의 흉통, 호흡곤란, 기침 및 심계항진으로 입원하였고 10년전 촬영한 단순 흉부 촬영에서 호두알 크기만한 음영이 전측 종격동에서 발견된 이후 계속 커져 입원당시 크기는 약 10 cm였다. 개흉술시 육안적으로 5×7×9 cm의 종괴가 전측 흉벽 중간부에 위치하였으며 내유동맥(internal mammary artery)이 종괴에 묻혀 있었다.

절제된 종괴의 병리조직학적 소견은 양성 섬유성 종괴 세포종이었다. 술후 16일에 퇴원하였다.

증례 6

19세된 남자 환자로 석면공장에서 유리섬유를 다루는 직종에 종사하고 있었다. 서서히 진행되는 기침, 호흡곤란 및 발하이 주증상이었고 1년전 찍은 흉부 단순 촬영소견은 정상이었다. 입원시 촬영한 흉부사진은 좌측 전체 폐야가 흐려져 있고 1주 간격으로 시행한 늑막천자에서 700 ml (400 ml와 300 ml)의 혈성 늑막삼출을 보였다. 종괴 세포종 진단하에 개흉술후 늑막 및 폐절제술을 시행했고 육안적으로 과량의 늑막삼출과 비후된 parietal pleura 위로 small, multiple nodule 이 산재되어 있었고 폐에도 침윤되어 있었다. 병리조직학적 소견상 교원섬유와 방추세포로 다양하게 이루어진 mesenchymal type (diffuse fibrous type)의 악성 종괴 세포종이었다. 술후 1차례 chemotherapy 후 방사선 치료를 위해 전원되었다.

III. 고 안

1767년 J. Lieutaud 가 최초로 늑막종양에 대해 보고한 이래 Wagner 와 Eberth 가 조직학적으로 늑막종양의 성질을 밝힐 때까지는 이 종양의 성질은 불분명했다.

1931년 Klempner 와 Rabin¹⁾ 이 종괴세포로 발생하는 원발성 종양에 대해 종괴 세포종이라는 용어를 사용

하고 1942년 Stout 와 Murray²⁾는 조직배양에서 종괴세포가 epithelial element 와 mesenchymal element 로 분화한다는 사실을 증명했다. 또 종괴세포종에서 섬유아세포가 epithelial element 등으로 변형된다는 것도 알아냈다. 늑막에 발생하는 종괴세포종은 보고된 종괴세포종의 약 60~70%를 차지하며 복막 종괴세포종은 약 1/3을 차지한다^{3,4)}.

늑막 종괴 세포종은 미만형과 한국형으로 구분되는데 전자가 약 75%를 차지한다^{5,6)}. 미만형은 진행이 매우 빠른 악성이며 한국형은 대부분 양성이나 일부는 악성이다⁷⁾.

병인적으로 1950년부터 1960년까지 남아프리카 North West Cape 지역의 석면 광부들에게 특이할 정도로 많이 종괴세포종이 발생한다는 사실을 들어 석면에 대한 노출과 밀접한 상관관계가 있다고 Wagner⁸⁾ 등에 의해 처음 발표되었다. 그 이후 많은 보고들이 석면에 대한 노출과 악성 종괴세포종의 상관관계를 보고하였다^{3,9-12)}. 본 보고에서도 1례의 악성 종괴세포종에서 석면에 대한 노출이 증명되었다. 석면중 특히 crocidolite 와 amosite에 대한 노출이 chrysotile 과 anthophyllite 에 대한 노출 보다도 종괴세포종 발생율이 높다. 관심을 끄는 것은 한국형 종괴 세포종과 석면과는 상관관계가 결여된다는 사실이다¹⁴⁾.

실험적으로 동물의 늑막강내에 석면섬유를 주입함으로써 인체와 동일한 종괴 세포종을 일으킨다는 사실을 증명했다¹⁵⁾.

석면노출에 관한 악성 종괴세포종의 발생률은 Selikoff¹³⁾ 등에 의하면 석면에 노출된 증거가 있는 환자 300명의 부검에서 약 3%의 종괴세포종을 확인한 반면 대조군에서는 약 0.01%의 발생률로 노출된 그룹에서 약 300배의 높은 발생률을 보이고 있었다. 그러나 Rubino¹⁶⁾ 등은 50% 이하로 보고하고 있다(석면에 대한 노출군). 석면에 노출후 약 35~40년 정도의 잠복기가 있으나 어린애에게서도 보고된 예도 있다¹⁷⁾.

병리조직학적 소견으로 종괴세포종을 진단하는에는 종양 자체의 다양한 조직소견으로 인해 논란이 많다. 악성 종괴세포종의 약 50%는 상피형상을 보이는데 이것은 늑막 전이암과 혼돈된다. 이러한 것 때문에 종양이 sarcomatous cell 이나 sarcoma 와 상피조직의 혼합형을 확인하고서야 진단을 내릴 수 있다.

육안적 소견으로 한국형은 경계가 분명하며 주로 parietal or visceral pleura에서 발생한다. 대부분 목을 가지고 있으며(pedunculated) 크기는 다양하다. 미만형

은 아주 특이한 육안적 소견을 보이는데 초기 상태에서는 parietal or visceral pleura 위에 작고 많은 회백색의 granule, nodule 혹은 flake 를 형성하며 진행된 상태에서는 visceral or parietal pleura로 확산되어 층을 형성하며 폐를 둘러싸 폐 허탈을 일으킨다. 늑막은 점점 비후하여 nodular, papilla 형을 취한다. 종양의 확산은 폐 늑골 늑간과 피하조직에 이르고 횡격막 간 심낭 및 다른 종격동 구조물에 이른다. 말기에서는 종양이 반대쪽 늑막과 복막에 이른다.

현미경적 소견으로 한국형은 방추형 세포와 교원섬유의 혼합형으로 섬유성이다. 일부에서는 상피세포로 있고 드물게는 종양전체가 상피세포로 된 경우도 있다. 미만형은 중피세포가 epithelial element 와 mesenchymal element 로 분화되는 사실때문에 한 종양사이 혹은 동일한 육안적 소견을 가진 다른 종양사이에서 발생하는 다양한 구조를 가진 것이 특징적인 소견이다(그림 1). 악성 중피 세포종의 세가지 형태는 epithelial type, mesenchymal type 와 혼합형으로 대별되는데 각각 54%, 21%와 25%를 차지한다.¹⁰⁾ 상피형은 아주 다양하나 대부분 세포는 cuboidal 하면서 크기는 일정하며 vesicular nuclei 를 가진다. 다핵형태와 분열이 발견되나 pleomorphism 과 비전형적 분열은 드물다. 그리고 tubular or tubopapillary 형태로 배열한다. Mesenchymal type 에서는 세포가 난형에서부터 방추형까지 다양하며 fibrosarcoma 나 myosarcoma 와 같이 spindle cell sarcoma 를 닮은 Anaplasia 와 pleomorphism 을 취한다. 그리고 fibrosarcoma 와 비슷한 악성 방추세포종이나 교원섬유로 구성된다.

임상적으로, 발생연령은 대개 40~60대에 많이 발생하나 어린애에게도 발생된 예도 있다. 2~3:1로 남

자에 많이 발생한다. 증상으로는 한국형은 종양의 크기가 크지 않으면 대개 증상이 없으나 때로는 흉통과 압박효과를 나타내며 흉부의 증상으로 pulmonary osteoarthropathy 와 hypoglycemia 를 나타낸다.

미만형에서는 발병초기에는 증상이 없으나 병이 진행됨에 따라 흉통 호흡곤란 기침 및 체중감소를 보인다. 흉통이 제일 많은 증상이며 어깨나 팔로 방사된다. 병의 말기에서는 호흡곤란이 아주 심하며 orthopnea 발한 전신쇠약등을 보인다. 드물게는 저혈당증에 따른 혼절상태 심낭 침범과 상하대정맥 폐쇄에 따른 전신부종과 연하곤란 및 목소리가 쉰다.

흉부 단순 촬영상 한국형은 늑막과 연결된 종괴음영을 보이며 늑막삼출은 드물고 폐와 남은 늑막은 정상으로 보인다. 미만형에서는 한쪽의 늑막삼출이 가장 많으며 석면폐증의 증후로 케실질 섬유화 늑막 plaque 와 석회화를 보인다. 늑막천자에서 늑막 삼출액은 빛집색을 띠나 대부분 serosanguinous 혹은 혈색을 보인다(30~50%)⁶⁾. 늑막천자를 시행한 후 곧 늑막삼출이 고이며 점점 혈색이 짙어진다. 삼출액의 생화학적 검사상 Acid mucopolysaccharide (주로 hyaluronic acid) 가 증가된 것을 볼 수 있으나 특이소견은 아니고 단지 mesothelioma 에 대한 sensitivity test 이다. 악성 중피세포종에서 평균 생존율은 다양한 보고에 의하면 진단후 약 4~12개월 증상발현 후 약 8~14개월이다^{10,18,19)}.

Butchart²⁰⁾의 staging system에 따른 생존율은 stage I (16개월), stage II (9개월), stage III (5개월)이다¹⁸⁾. 치료 방법으로 양성 한국성 중피 세포종의 치료원칙은 이 종양이 외과적 절제후 재발하는 경우는 있으나 악성으로의 이행은 드물어서⁷⁾ 외과적 절제가 치료방법이다. 악성 중피세포종의 치료는 종양자체가 많

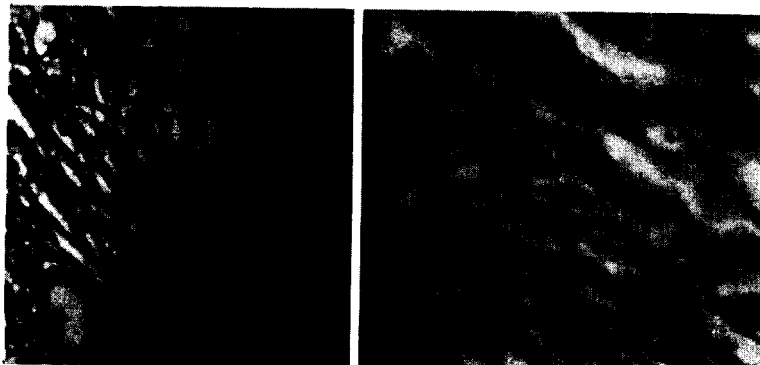


Fig. 1. Single cuboidal cell-lined tubular, cordlike & glandular structure are admixed. Anaplasia & atypical mitotic figures are also.

이 보고되지 않고 치료성적도 나빠서 논란이 많다. 외과적 절제는 종양이 주위기관으로 침윤이 많으므로 완전 절제는 어려운 문제이다. 외과적 절제술후 방사선 치료와 항암요법을 시행한 경우에서 5년 생존율을 높인다는 보고가 대부분이다.^{21~23}). 그러나 방사선 치료나 항암요법에 대한 효과가 적은 환자수와 수술단독으로 시행된 결과와는 비교된 것이 거의 없으므로 앞으로 더 추구되어야 할 것이다.

방사선요법은 생존기간을 연장시키고 흉통과 늑막삼출을 감소시킬 목적으로 schlienger 등에 의해 보고되었다. 그들의 보고에 따르면 어느정도 효과가 있으나 대부분 보고에서 의문시되고 있다. 그 외에 colloidal gold 나 ³²P를 늑막강내에 주입함으로써 생존기간과 완해율을 높인결과도 보고되어 있다^{23,24}). 항암요법은 Doxorubicin (adriamycin) 과 alkylating agent 를 사용한 중피 세포종에서 약 20 ~ 40 %의 response rate 를 보이고 있는 것으로 Wanebo²²), Legha²³), Yap²⁵) 등은 발표했다. 특히 Doxorubicin 단독으로 5명의 환자중 2명은 완전히 효과가 있었고 3명은 일부 반응을 보인 것으로 Kugukusu²⁶) 등은 보고했다. 복합 항암요법으로 Gotlieb²⁷) 등은 Doxorubicin 과 DTIC로 43%에서 효과를 나타냈으며 이러한 고무적인 결과는 앞으로 항암화학요법에 대한 역할을 증가시킬 것이다.

결론적으로 mesothelioma는 고식적인 암치료에 잘 들지 않는 경향이 있으나 외과적요법과 늑막강내 방사선 치료로 생존기간을 연장시키며 항암화학요법에서도 고무적인 결과를 보인다.

IV. 결 론

- 1) 환자는 19세에서 52세까지 분포하였으며 6례중 1례는 여자였다.
- 2) 석면에 노출된 증거는 단 1례에서 있었다.
- 3) 증상 및 증후 (Table 2).

Table 2. Symptom & Signs

Sx. & Signs	Number
Dyspnea	3
Chest pain	3
Coughing	1
GIT Sx	2
Weight loss	1
Fever	2

4) 흉부 방사선 소견상 3례에서 중등도에서 다량까지의 늑막삼출을 보였으며 1례에서는 종괴음영을 나머지 2례에서는 costophrenic angle의 둔화와 늑막비후를 각각 보였다.

5) 진단방법 및 병리학적 소견에서 경피적 늑막 침검을 시행한 1례를 제외한 5례에서 개흉술을 통한 육안적 관찰 및 조직적출을 통해 조직학적으로 진단하였다. 병리조직학적 소견 (Table 3).

Table 3. Pathologic Types

Case	Pathologic types
1	Benign fibrous
2	Mesenchymal type (fibrosacomatous)
3	Epithelial type
4	Mesenchymal type (fibrous)
5	Benign fibrous
6	Mesenchymal type (diffuse fibrous)

6) 치 료

양성 2례중 1례에서 늑막 절제술 1례에서 늑막 절제술 및 종괴제거를 시행했고 악성 4례중 1례에서 늑막 및 폐 절제술과 화학요법을 병행하였고 1례에서는 화학요법, 1례에서는 개흉술후 저산소증과 전신상태 불량으로 사망하였다. 나머지 1례는 개인사정으로 치료없이 퇴원하였다.

REFERENCES

1. Klemperer P, Rabin CB: *Primary neoplasm of the pleura A report of 5 cases. Arch Path 11:385-412, 1931.*
2. Stout AP, Murray MR: *Localized pleural mesothelioma. Investigation of its characteristics & histogenesis by the method of tissue culture. Arch path 34:951-954, 1942.*
3. Borow M, Conston A, Livornese L, Schlwt N: *Mesothelioma following exposure to asbestos: a review of 72 cases. Chest 64:641-646, 1973.*
4. Greenberg M, LLOYD Davies TA: *Mesothelioma register 1967-68, BR J Ind Med 31:91-104, 1974.*
5. Rutzer ER, Pool JL, Melamed MR: *Pleural mesotheliomas: cinical experiences with 37 patients.*

- Am J Roentgenol* 99:863-880, 1967.
6. Urschel HC, Paulson DL: *Mesotheliomas of pleura. Ann Thorac Surg* 1:559-574, 1965.
 7. Nsidinanya Okike, Philip E. Benatz: *Localized mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg* 75:363-372, 1978.
 8. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P: *Diffuse pleural mesothelioma & asbestos exposure in the North Western Cape province. Br J Ind Med* 17:260-271, 1960.
 9. Antman KH: *Clinical presentation & natural history of benign & malignant mesothelioma. Semin Oncol* 8:313-320, 1981.
 10. Legha SS, Muggia FM: *Pleural mesothelioma: Clinical futures & therapeutic implications. Ann Intern Med* 87:613-621, 1977.
 11. Oels HC, Harrison EG, Carr DT: *Diffuse malignant mesothelioma of pleura: A review of 37 cases. Chest* 60:564-570, 1971.
 12. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC: *Relation between exposure to asbestos & mesothelioma. N Engl J Med* 272:560-565, 1965.
 13. McDonald AD, Harper A: *Epidermology of primary malignant mesothelial tumors in Canada. Cancer* 26:914-919, 1970.
 14. Shabanah FH, Sayehg SF: *Solitary pleural mesothelioma. Report of a 2 cases & literature review. Chest* 60:558-563, 1963.
 15. Wagner JC, Berry G, Skidmore JW: *The effects of the inhalation asbestos in rats. Br J Cancer* 29:252-269, 1974.
 16. Rubino GF, Scansetti G, Donna A : *Epidermology of pleural mesothelioma in Italy. Br J Ind Med* 29: 436-442, 1972
 17. Grundy GW, Miller RW : *Malignant mesithelioma in childhood. Report of 13 cases. Cancer* 30:1216, 1972
 18. Antman KH, Blum RH : *Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on study of natural history. Am J Med* 68:356-362, 1980
 19. Aisner J, Wiernik PH : *Malignant mesothelioma: current status & future aspects. Chest* 74:438-44, 1978
 20. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC : *Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma. Thorax* 31:15-24, 1976
 21. Shearin JC Jr, Jackson D : *Malignant pleural mesothelioma: Report of 19 cases. J Thorac Cardiovasc Surg* 71:621-627, 1976
 22. Wanebo HJ, Martini N, Melamed MR : *Pleural mesothelioma. Cancer* 38:2481-2428, 1976
 23. Legha SS, Muggia FM : *Therapeutic approaches in malignant mesothelioma. Cancer Treat Rev* 4:13-23, 1977
 24. Rogoff EE, Hilaris BS, Huvos AG : *Long-term survival in patient with malignant peritoneal mesothelioma treated with irradiation. Cancer* 32:656-64, 1973
 25. Yap B, Benjamin RS : *The value of Adriamycin in treatment of malignant pleural mesothelioma. Cancer* 42:1693-6, 1978
 26. Necati Kugksu et al : *Chemotherapy of malignant mesothelioma. Cancer* 37:1265-1274, 1976
 27. Gottlieb JH, Baker LH : *Chemotherapy of sarcoma with a combination adriamycin and DTIC. Cancer* 30:1632-1638, 1972