

## 비소세포 폐암의 신생물말림증후군으로 발생한 호산구증가증 1예

<sup>1</sup>강원대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>중앙대학교 의과대학 내과학교실

김희정<sup>1</sup> · 정대준<sup>1</sup> · 이희영<sup>1</sup> · 황인규<sup>2</sup> · 송서영<sup>1</sup>

### A Case of Eosinophilia as a Manifestation of Paraneoplastic Syndrome in Non-Small-Cell Lung Cancer

Hee-Jung Kim<sup>1</sup>, Dae-Joon Jeong<sup>1</sup>, Hui-Young Lee<sup>1</sup>, In-Gyu Hwang<sup>2</sup>, and Seo-Young Song<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Kangwon National University College of Medicine, Chuncheon;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Eosinophilia is most frequently associated with asthma, allergic conditions, and parasitic infestation. Eosinophilia can also be associated with many forms of cancer. However, eosinophilia is infrequently associated with solid tumors. We experienced a 73-year-old-woman with eosinophilia as a manifestation of paraneoplastic syndrome that was combined with non-small-cell lung cancer (NSCLC). Initially, she was diagnosed with idiopathic hypereosinophilic syndrome, but was diagnosed with NSCLC 1 month later. Here, we report this case with a brief review of the literature. (Korean J Med 2011;80:113-117)

**Key Words:** Eosinophilia; Paraneoplastic syndrome; Non-small-cell lung carcinoma

#### 서 론

말초혈액 호산구증가증의 가장 흔한 원인은 천식 및 기타 알레르기성 질환과 기생충 감염이다. 그 외 약물반응으로 인한 경우나 혈관염과 같은 교원성 질환, 세균 및 바이러스 감염 질환, 악성종양에 의해서도 발생할 수 있다[1]. 신생물 말림증후군으로서 호산구증가증의 유병률은 0.5% 미만이며, 대부분 백혈병이나 림프종, 호지킨병 등 혈액암에서 발생하며 고형암과 연관된 경우는 매우 드물다[2,3]. 고형암 중에서 두경부, 난소, 자궁, 유방, 췌장, 간, 갑상선, 소화기, 폐암에

서 드물지만 발생할 수 있다고 알려져 있다[4-7]. 외국문헌에는 폐암에 동반된 말초혈액 호산구증가증에 대한 보고가 있으나[4,8-10], 국내에는 아직 보고된 예가 없다. 이에 본 저자들은 발열과 피부발진을 주소로 입원하여 말초혈액검사서 호산구증가가 확인된 환자에서 폐암을 진단한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 자:** 전○○, 여자 73세

Received: 2009. 11. 5

Revised: 2009. 11. 18

Accepted: 2009. 12. 11

Correspondence to Seo-Young Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, 17-1 Hyoja-3-dong, Chuncheon 200-947, Korea  
Tel: +82-33-258-2406, Fax: +82-33-258-2160, E-mail: sysong@kangwon.ac.kr

**주 소:** 피부발진, 발열

**현병력:** 내원 하루 전부터 전신에 피부발진과 소양감 및 발열감이 발생하여 응급실 통해 입원하였다. 전신 쇠약감 및 피로감이 동반되었고, 체중감소는 없었다. 기침, 객담, 복통 및 설사 등의 증상은 없었다.

**사회력:** 비흡연가

**과거력:** 약물 복용력, 천식 및 알레르기 병력은 없음.

**가족력:** 특이사항 없음.

**이학적 소견:** 내원 당시 활력 징후는 혈압 130/80 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 68회/분, 체온은 38.2°C이었으며 의식은 명료하였고, 외관상 만성 병색소견을 보였다. 결막은 창백하지 않았으며 공막에 황달은 없었다. 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부 진찰에서 장음은 다소 증가되어 있었으나 그 외 특이소견은 없었다. 복부와 사지 전반에 걸쳐 담마진

발진이 관찰되었으며, 목과 서혜부 주위에서 1.0~1.5 cm의 단단하고 압통이 없는 림프절 서너 개가 촉진되었다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사에서 혈색소 10.7 g/dL, 헤마토크릿 32.4%, 백혈구 4,900/mm<sup>3</sup>, 혈소판 5,700/mm<sup>3</sup>이었고, 백혈구 감별 계산에서 호중구 35%, 림프구 13%, 단구 10%, 호산구 42%였고, 절대 호산구 수치는 2,390/mm<sup>3</sup>이었다. 혈청 생화학 검사에서는 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, AST/ALT 58/51 U/L, BUN/Cr 36.2/3.0 mg/dL, Na 133 mEq/L, K 4.0 mEq/L 이었다. 말초혈액도말소견에서 호산구 증가 소견 외에 특이소견은 없었다(그림 1A, 1B). 혈액 배양검사에서는 균은 동정되지 않았고, 분변 검사 및 혈청 기생충 항체 검사는 모두 음성이었으며 EBV, CMV, HIV 항체 검사도 음성이었다. 혈청 총 IgE는 0.5 IU/mL 미만이었으며 항핵항체 및 류마티스 인자는 음성이었다. 혈청 CEA는 5.72 ng/mL였다.

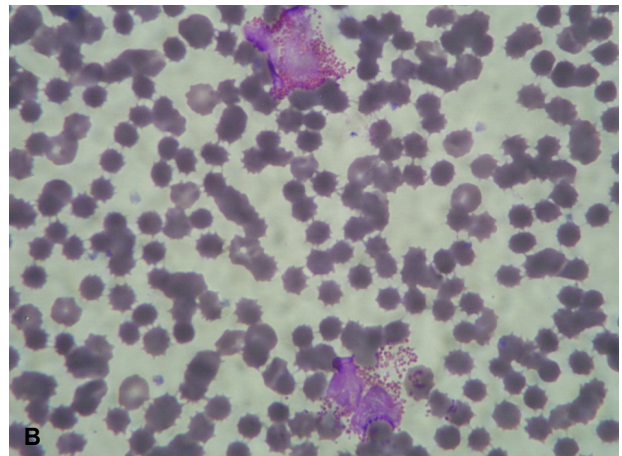
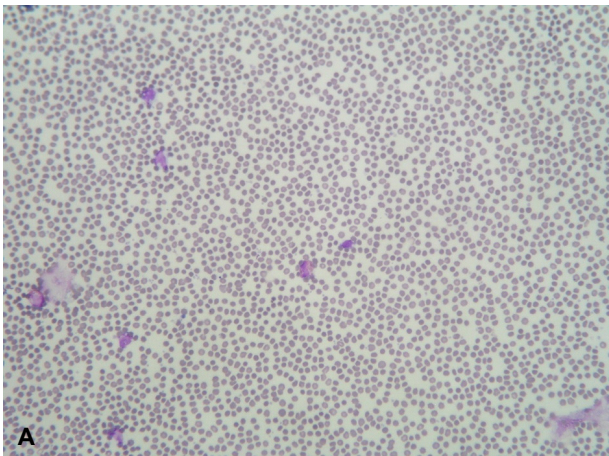


Figure 1. The peripheral blood smear shows eosinophilia ( $\times 200$  (A),  $\times 1,000$  (B)).

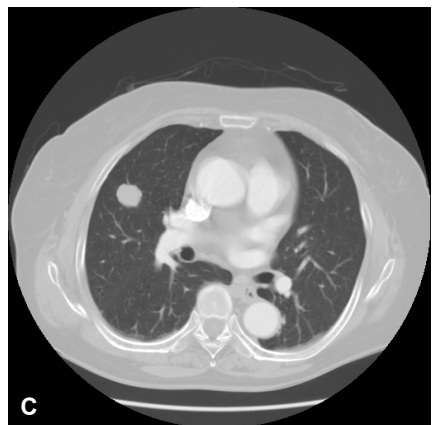
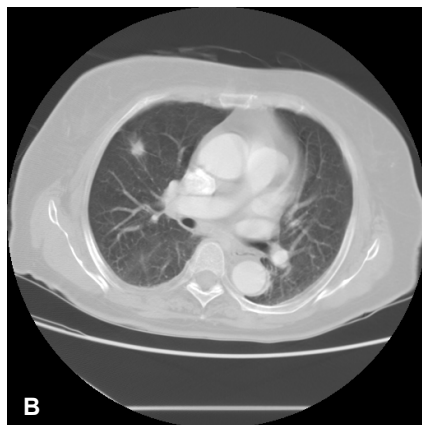
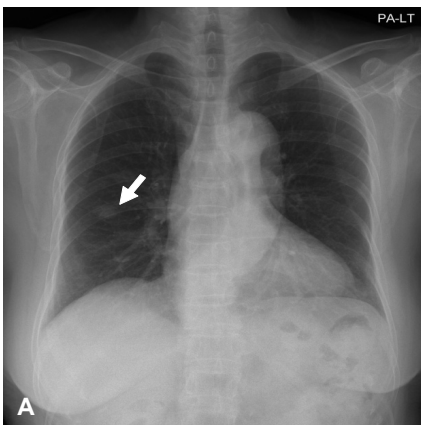
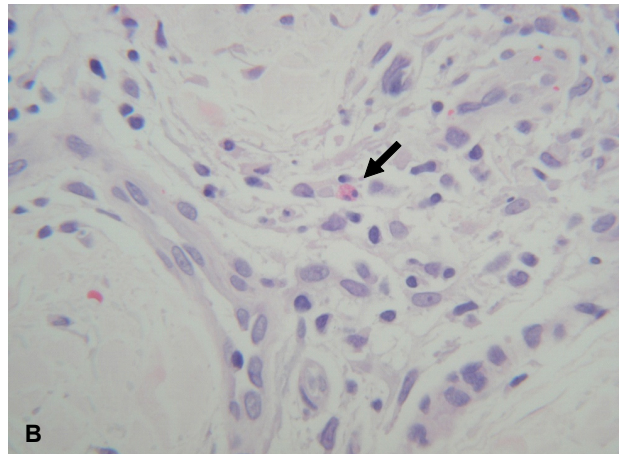
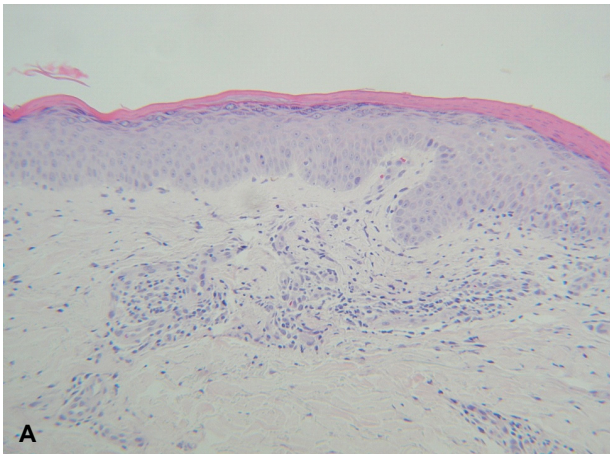


Figure 2. (A) The chest radiograph shows a 1-cm focal nodule in the right middle lung (arrow). (B) Chest computed tomography (CT) shows a 1-cm focal nodule in the anterior segment of the right upper lobe. (C) Follow-up CT 1 month later shows that the nodule has grown to 1.7 cm.



**Figure 3.** Microscopically, the skin biopsy shows (A) parakeratosis (H&E stain, ×100) and (B) mild perivascular inflammation with an eosinophil (arrow) (H&E stain, ×400).

**방사선 소견:** 단순 흉부 방사선 및 흉부 전산 단층 촬영에서 우측 상부 폐야에서 1.0 cm 크기의 결절이 있으며(그림 2A, 2B), 종격동 및 겨드랑 림프절 종대가 관찰되었다. 복부 전산 단층 촬영에서는 특이소견은 없었다.

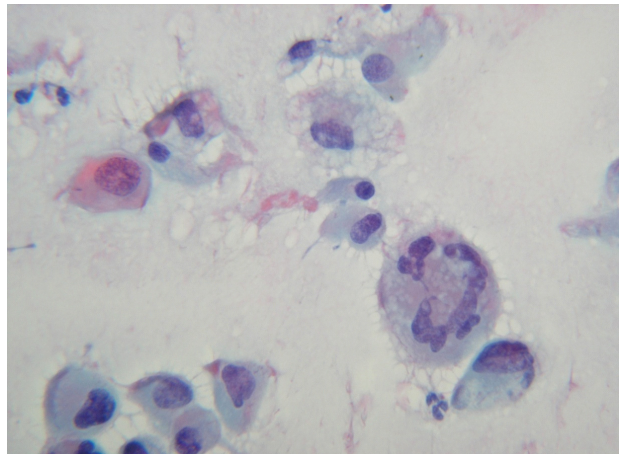
**내시경 소견:** 위 및 대장내시경에서 만성위염 이외에 특이소견은 없었다.

**심초음파 소견:** 심방 및 심실 크기 및 두께는 정상이었으며 좌심실 구혈률은 58%로 정상이었고, 판막 모양 및 기능도 정상범위 내에 있었다.

**조직검사 소견:** 피부조직검사에서는 표재성 혈관주위 피부염(superficial perivascular dermatitis)과 이상각화증(parakeratosis) 소견이 보였으며(그림 3A, 3B), 서혜부 림프절 조직검사에서는 조직구 증식(histiocytic cell proliferation) 및 호산구 침윤(eosinophilic infiltration)이 보였다.

**골수검사 소견:** 정상 골수이나 호산구 증식(eosinophilic hyperplasia) 소견이 관찰되었다.

**치료 및 임상경과:** 특발성 과호산구증후군을 의심하여 경구 프레드니솔론을 투여하였으며 이후 발열, 피부 발진 및 호산구증가증은 호전 양상을 보였다. 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 보였던 폐결절에 대해서는 환자에게 조직검사를 권유하였으나 환자가 더 이상의 검사를 거부하여 외래에서 추적 관찰하기로 하고 퇴원하였다. 한 달 후 호산구 수는  $30/\text{mm}^3$  까지 감소하였으나, 추적검사한 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 폐결절의 크기가 1.7 cm로 증가하였고(그림 2C), 겨드랑 림프절과 종격동 림프절의 크기도 증가하였다. 우측 폐 상엽 결절에서 경피적 침습인생검술(PCNA)을 겨드랑 림프절에서



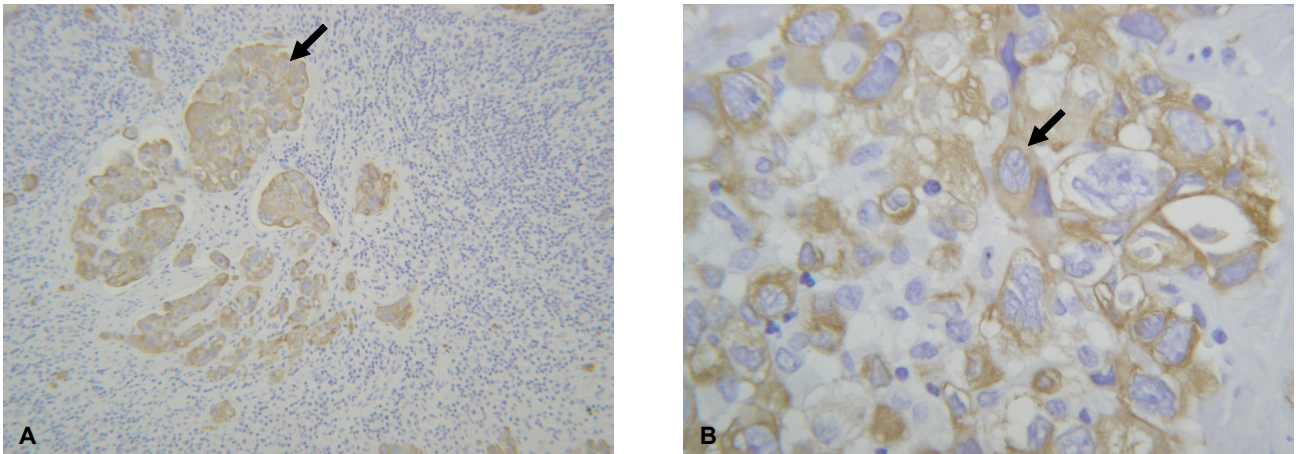
**Figure 4.** Microscopically, the aspirated lung nodule cytology shows pleomorphic atypical large cells (H&E stain, ×400).

는 생검을 실시하였다. PCNA에서 여러 형태의 비정형성 대세포(pleomorphic atypical large cell) (그림 4) 소견이, 겨드랑 림프절 생검의 면역조직화학염색에서 cytokeratin과 TTF-1 (thyroid transcription factor-1) 양성 소견(그림 5A, 5B)이 나와 비소세포 폐암에 림프절 전이가 동반된 것으로 진단하였다. 환자는 타 병원으로 전원하여 항암 화학 요법치료를 시행 받았으나, 폐병변의 급격한 진행으로 한달 후 사망하였다.

## 고 찰

호산구 증가란 말초혈액에  $450\text{--}500/\text{L}$  이상의 호산구가 있는 경우를 말하며 과호산구증가증은 호산구의 절대치가 6개월 이상  $1,500/\text{mm}^3$  이상이면서 이에 따른 증상과 임상소견이





**Figure 5.** Immunohistochemical staining of axillary lymph node tissue shows that the tumor cells are positive for cytokeratin (arrow) ( $\times 100$  (A),  $\times 400$  (B)).

있는 경우를 말한다[11]. 이러한 호산구 수는 운동이나 여러 질병들에 의해 증가하기도 하고 호르몬 변화, 스테로이드, 스트레스,  $\beta$ -교감신경 자극약물에 의해서 감소하기도 하며 생리적인 변화에 따라 오전에 상승하고 오후엔 감소한다 [12].

종양에 의한 호산구증가증은 두 가지로 구분할 수 있으며 종양 조직에 호산구가 침착하는 조직 호산구증가증과 말초혈액 내에 호산구가 증가하는 말초혈액 호산구증가증이 있다. 조직 호산구증가증은 자궁경부암을 비롯하여 드물게는 폐암, 소화기암, 비뇨생식기암에서 발생하며, 조직 호산구증가증은 말초혈액에 호산구증가증이 동반되지 않을 경우 환자의 예후가 좋다고 알려져 있다[13]. 종양과 연관된 말초혈액 호산구증가증은 종양의 조직학적 형태와는 관련이 없고 혈액암에서 자주 발생하며 그 중에서 호지킨림프종에서 7.5~20% 정도로 가장 흔하게 나타난다[2,3]. 고형암에서는 매우 드물지만 두경부, 난소, 자궁, 유방, 췌장, 간, 갑상선, 소화기, 폐암에서 발생할 수 있다고 알려져 있으며[4-7] 폐암에서 발생하는 호산구증가증은 소세포암, 대세포암, 선암, 편평세포암을 비롯하여 모든 종류의 폐암에서 발생할 수 있으나 이 중 대세포암에서 발생하는 경우는 매우 드물게 보고되고 있다[10]. 악성종양에서 말초혈액 호산구증가증이 발생하는 원인에 대해서는 여러 가지 원인이 있으며 괴사된 종양에서 호산구의 증식을 자극하는 interleukin-5 (IL-5), interleukin-3 (IL-3), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)와 같은 사이토카인의 분비와 골수전이와 같은 종양의 광범위한 파종, 미주신경반사, 그리고 종양부위

결합조직의 국소적 자극 등이 있을 수 있다[8,14]. 종양으로 인한 말초혈액 호산구증가증의 임상적 의미는 명확치 않으나 종양의 크기와 호산구수 간의 비례관계가 있어, 수술, 방사선 치료, 항암 치료를 통해 종양의 크기가 줄어들면 말초혈액 호산구수도 감소하고, 종양이 재발하는 경우 말초혈액 호산구수도 증가한다고 알려져 있으며[15], 악성종양의 광범위한 전이가 진행된 경우에 더 많이 발생하여 환자의 나쁜 예후를 짐작할 수 있는 인자이다. 또한 방사선치료에 대한 종양의 저항성을 나타내는 하나의 표지자 역할을 하기도 한다 [16]. 하지만 복부와 골반에 방사선치료를 하고난 뒤에도 말초혈액 호산구증가증이 발생 가능하여 이는 제한적으로 적용되며 난소암과 자궁내막암에서 방사선으로 인한 말초혈액 호산구증가증의 발생은 예후가 좋다는 보고도 있다[17]. 본 증례의 경우, 과거 검사 기록이 없어 호산구증가증의 지속기간은 확실하지 않지만 초기 과호산구증과 여러 임상소견으로 특발성 과호산구증후군으로 진단하여 치료하였다. 호산구증가증에 의한 임상양상은 호전을 보였으나 폐결절 크기 증가의 소견으로 조직검사를 시행하여, 호산구증가증은 비정형 대세포폐암에 동반된 신생물탈립증후군으로 진단할 수 있었다. 한 차례 항암화학요법의 시행 후 환자는 질병의 진행으로 사망하였으며, 비록 치료 당시 호산구수는 정상범위였으나, 이는 악성종양으로 인한 초기 말초혈액 호산구증가증이 나쁜 예후를 암시한다는 앞의 주장들과 일치하는 점이다.

따라서 말초혈액 호산구증가증이 있는 환자에서 흔한 기생충 질환이나 알레르기성 질환 외에, 급격히 진행되는 악성 종양의 신생물탈립증후군으로도 호산구증가증이 나타날 수

있음을 주지하고, 비록 침습적 검사일지라도 신속히 검사를 진행하여 정확한 진단을 하는 것이 치료와 예후에 도움을 줄 수 있겠다.

## 요 약

저자들은 말초혈액 호산구 증가증이 동반된 73세 여자 환자에서 불량한 예후를 보인 비소세포성 폐암 1예를 경험하였고, 이에 대한 국내의 보고가 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 호산구증가증, 신생물딸림증후군, 비소세포 폐암

## REFERENCES

1. Lo Re V 3rd, Fox KR, Ferrari VA, Scott CH, Kossev PM, Kostman JR. Hypereosinophilia associated with cardiac rhabdomyosarcoma. *Am J Hematol* 2003;74:64-67.
2. Devita VT, Samuel H, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:2194.
3. Haskell CM, Berek JS. *Cancer Treatment*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:249.
4. Matsumoto S, Tamai T, Yanagisawa K, Kawamura S, Fujita S. Lung cancer with eosinophilia in the peripheral blood and the pleural fluid. *Intern Med* 1992;31:525-529.
5. Reddy SS, Hyland RH, Alison RE, Sturgeon JF, Hutcheon MA. Tumor-associated peripheral eosinophilia: two unusual cases. *J Clin Oncol* 1984;2:1165-1169.
6. Yuen BH, Reyes CV, Rawal PA, Sosman J, Jensen J. Severe eosinophilia and hepatocellular carcinoma: an unusual association. *Diagn Cytopathol* 1995;13:151-154.
7. Hirata J, Koga T, Nishimura J, Ibayashi H. Pancreatic carcinoma associated with marked eosinophilia: a case report. *Eur J Haematol* 1987;39:462-466.
8. Pandit R, Scholnik A, Wulfekuhler L, Dimitrov N. Non-small-cell cancer associated with excessive eosinophilia and secretion of interleukin-5 as a paraneoplastic syndrome. *Am J Hematol* 2007;82:234-237.
9. Kodama T, Takada K, Kameya T, Shimosato Y, Tsuchiya R, Okabe T. Large cell carcinoma of the lung associated with marked eosinophilia: a case report. *Cancer* 1984;54:2313-2317.
10. El-Osta H, El Haddad P, Nabbout N. Lung carcinoma associated with excessive eosinophilia. *J Clin Oncol* 2008;26:3456-3457.
11. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991;324:1110-1118.
12. Chung JP, Nam DK, Lee SJ, Lee EK, Hahn JS, Ko YW. A clinical study on eosinophilia: with a report of 5 cases of hyper-eosinophilic syndrome. *Korean J Hematol* 1988;23:127-137.
13. Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumor-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol* 1981;34:1343-1348.
14. Sul HR, Kim SJ, Kim DI, et al. Peripheral blood eosinophilia: an unusual presentation of bone marrow involvement in a patient with relapsed thyroid papillary carcinoma. *Korean J Hematol* 2005;40:274-277.
15. Lee NR, Jeon SM, Cha BH, Park KH, Lee JS, Moon DH. A case of paraneoplastic peripheral eosinophilia associated with a sigmoid colon cancer. *Korean J Med* 2005;69:S753-S757.
16. Dellon AL, Hume RB, Chretien PB. Eosinophilia in bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1974;291:207-208.
17. Ghossein NA, Stacey P. The prognostic significance of radiation-related eosinophilia: a preliminary report. *Radiology* 1973;107:631-633.