

## 급성 골수성 백혈병 환자에서 병발한 소장결장염

연세대학교 의과대학 외과학교실 및 <sup>1</sup>내과학교실

오성진 · 김남규 · 백승혁 · 이강영 · 손승국 · 맹호영<sup>1</sup> · 민유홍<sup>1</sup>

### Neutropenic Enterocolitis in Acute Myelogenous Leukemia

Sung Jin Oh, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Seung Hyuk Baik, M.D., Kang Young Lee, M.D., Seong Kook Sohn, M.D., Ho Young Maeng, M.D.<sup>1</sup> and Yu Hong Min, M.D.<sup>1</sup>.

Neutropenic enterocolitis is an acute life-threatening, necrotizing inflammation of cecum and terminal ileum often seen in leukemia and lymphoma during periods of prolonged or severe neutropenia. It has been also referred to as necrotizing enterocolitis, ileocecal syndrome, or typhlitis (from the Greek word typhlon meaning cecum). The pathophysiology of the neutropenic enterocolitis is unknown but is believed to be multifactorial. The clinical symptoms of neutropenic enterocolitis are nonspecific including fever, abdominal pain (often right lower quadrant), abdominal distension, diarrhea, bloody stools, nausea, and vomiting. So acute appendicitis should be included in the differential diagnosis. The early signs and symptoms are nonspecific and it may rapidly lead to intestinal perforation. The definite management of neutropenic enterocolitis is controversial, but the prognosis is likely to be good with early diagnosis and proper management. We report one case of neutropenic enterocolitis in acute myelogenous leukemia with literature review. (*J Korean Surg Soc* 2005;68:149-152)

**Key Words:** Neutropenic enterocolitis, Typhlitis, Acute myelogenous leukemia

**중심 단어:** 호중구감소성 소장결장염, 맹장염, 급성 골수성 백혈병

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

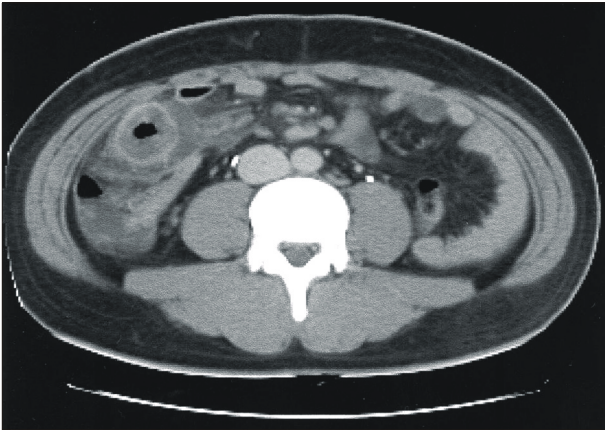
책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-361-5540, Fax: 02-313-8289  
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr  
접수일 : 2004년 5월 31일, 게재승인일 : 2004년 10월 13일

### 서론

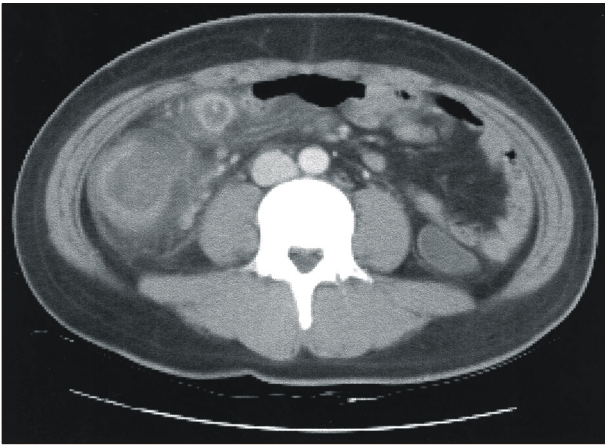
호중구감소성 소장결장염은 백혈병 치료중에 백혈구, 특히 호중구의 감소가 심할 때 회장 말단부, 대장 또는 맹장에 국한하여 발생하는 비화농성 또는 무괴립성 괴사로서 천공 등의 치명적인 결과를 초래할 수 있는 질환이다.(1) 또한 림프종, 재생불량성 빈혈, 주기성 호중구 감소증과도 연관이 있으며 최근 AIDS 및 장기 또는 골수 이식 후 면역억제 치료를 받는 환자에서도 보고되고 있다.(2,3) 일명 괴사성 소장결장염,(4) 회맹부 증후군,(1) 맹장염(5)(회람어 Typhlon에 어원을 둔 맹장의 염증을 말함)이라고 명명되기도 한다. 정확한 원인 및 발병 기전은 알려져 있지 않으며 항암제 및 백혈병 세포의 침윤에 의한 장 점막의 손상과 세균 침범에 의한다고 생각된다.(1) 임상 증상은 발열, 복통(특히 우측 하복부), 복부 팽만, 설사, 혈변, 오심, 구토 등으로 비 특이적이지만 대개 백혈병 등의 혈액 종양에서 항암 화학 요법 후 호중구의 감소시점에 일치하여 나타난다. 치료 방법에 대하여는 논란의 여지가 있어 조기 수술적 치료가 강조되기도 하지만 보존적 치료만으로 치료한 경우도 있어 어느 한 가지 확실한 치료방법은 없고 50~100% 정도의 높은 사망률을 보인다. 그러나 적절한 치료와 수술 시기의 선택은 환자의 예후에 매우 중요하다.(6) 저자들은 15세 백혈병 환자에서 항암화학요법 직후 발생한 호중구감소성 소장결장염에서 보존적 치료에도 불구하고 호전이 없고 천공의 우려가 있어 수술적 치료를 시행하여 성공적으로 치료된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증례

15세 남자환자가 3일전에 발생한 복통을 주소로 개인병원 방문하여 시행한 일반 혈액 검사상 백혈구 53,000/ul, 혈색소 6.7 g/dl, 혈소판 39,000/ul로 백혈병이 의심되어 본원으로 전원되어 혈액종양내과에 입원하였다. 과거력상 3년 전에 충수절제술을 시행 받았으며 특별한 가족력은 없었다. 발병 시 심한 설사증세 및 1주일동안 10 kg의 체중감소가 있었다. 입원당시 이학적 검사상 혈압은 150/70 mmHg, 맥박은 105회/min, 호흡은 20회/min였고, 체온은 38.7°C였다. 환자는 급성병색을 보였으며 전신은 탈수 상태였다. 우측



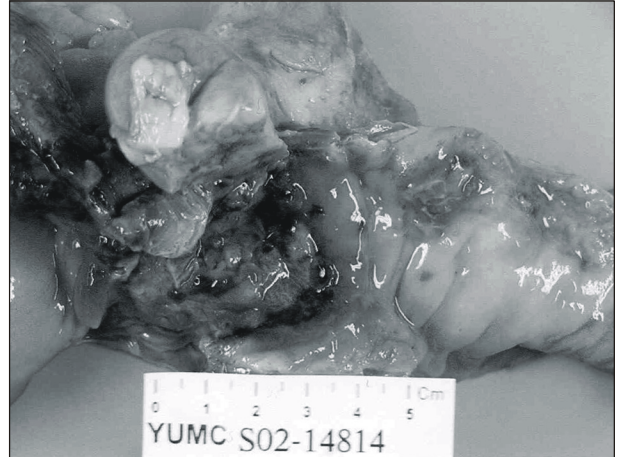
**Fig. 1.** Abdomen-pelvic CT at ER, Segmental wall thickening of ileum, perienteric fat inflammation and fluid collection.



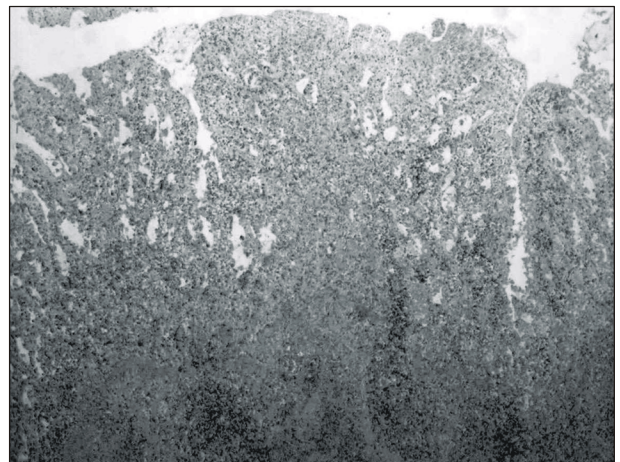
**Fig. 2.** Abdomen-pelvic CT at hospital day #11, Severe wall thickening, mucosal necrosis, and ischemic change of terminal ileum, cecum and ascending colon.

하복부에 압통 및 반발통이 있었으며 장음은 감소되어 있었다. 일반 혈액 검사상 백혈구 46,960/ul, 혈색소 6.2 g/dl, 혈색치 17.8%, 혈소판 45,000/dl이었으며, 흉부X-선상 특이 소견은 없었고 복부 단순 촬영상 경한 장마비 소견을 보였다. 복부 전산화 단층 촬영상 회장 말단부에 불규칙한 장벽 비후 소견과 주변 지방 조직의 침윤이 있었다(Fig. 1). 입원 2일째 시행한 골수 검사상 미성숙 아세포들이 전반적으로 침윤되어 있어 급성 골수성 백혈병으로 진단되었다. 입원 5일째 관해유도로 cystine arabinoside 와 idarubicine을 사용하였다. 입원 6일째 백혈구는 15,000/ul, 7일째 7000/ul로 감소하였고 입원 13일째 1,380/ul로 심한 백혈구 감소증을 보였다. 혈소판은 입원 6일째 53,000/ul, 7일째 43,000/ul, 13일째 49,000/ul로 지속적인 감소상태였다.

환자는 입원 후 계속적인 복부통증을 호소하였고, 입원



**Fig. 3.** Gross findings of the specimen. central portion of cecum shows perforation and surrounding fat tissue is conglomerate and shows gangrenous change.



**Fig. 4.** Microscopic findings of the specimen (H&E stain, ×100), Ulceration, marked edema and congestion of the submucosa and muscle layer and serosal early fibrosis. Localized transmural ischemic necrosis with inflammatory cell infiltration.

11일째 특히 우측하복부의 지속적인 복부 통증호소로 복부 전산화 단층촬영을 다시 시행하였다(Fig. 2). 이전에 관찰되었던 회장하부에 백혈병 세포의 침윤이 있던 부위는 대부분 호전되었고 회장말단부와 맹장, 우측 결장부위에 심한 장벽비후 및 주위지방조직의 침윤과 점막의 허혈성 괴사 소견이 관찰되었다. 호중구감소성 소장결장염이 의심되어 금식 후 수액요법 및 광범위항생제 치료를 시행하였다. 백혈구 감소증에 대해서는 rG-CSF를 사용하였다.

입원 16일째 지속적인 대증요법에도 불구하고 환자는 심한 복부 통증을 호소하였고 복부 촉진상 우측 하복부에 종괴처럼 만져지는 부분이 있었고 복막 자극 증상으로 천공

의 우려가 있어 응급 개복술을 시행하여 우측 대장 절제술 및 회장루 조성술을 시행하였다.

개복시 복강내에는 다량의 염증성 삼출물이 있었고 맹장 및 회장 말단부에 11×9 cm의 단단한 종괴가 관찰되었다. 맹장은 중심부에 천공과 주변 지방조직에 쌓여 응괴되어 있었으며 점막의 괴사 소견이 관찰되었다. 우측 결장에는 다발성 궤양 및 지방조직에 림프절 비대 소견을 보였다 (Fig. 3).

병리 소견상 점막 및 점막하층에 궤양 및 부종, 울혈성 소견과 장막의 섬유화 반응이 관찰되었고 국소적으로 장벽 전층의 허혈성 소견 및 염증성 세포들이 곳곳에 산재해 있었다 (Fig. 4).

면역조직화학검사상 아세포 표지자(TdT, CD99, C-kit) 및 골수세포 표지자(Lysozyme, CD68)는 음성으로 골수아구(myeloblast)의 침윤은 없어 호중구감소성 소장결장염의 전형적인 소견이었다.

수술 후 백혈구 수치는 여전히 감소 상태였고 하루 한차례의 발열이 지속되었으며 회장루로 하루 1,000 cc 가량의 loose stool을 보았다. 복부 통증은 다소 호전되었지만 지속적인 발열로 다시 복부 전산화 단층 촬영을 하였고 간에 다발성 농양이 발견되었다. 입원 26일째 간농양에 대해 경피적 세침 흡입술 및 항생제 치료를 시행하였다. 입원 55일째 환자는 정상적인 상태로 퇴원하였다. 퇴원 후 7일째 시행한 일반 혈액 검사상 백혈구 5,890/ul, 혈색소 10.5 g/dl, 혈소판  $184 \times 10^3$ /ul였다.

## 고 찰

호중구감소성 소장결장염은 1970년에 Wagner 등에 의해 처음 보고된 것으로 혈액중양환자 특히 백혈병 환자에서 항암 화학 요법 후에 합병증으로 백혈구 감소상태에서 관찰되며 고형종양물 환자나 면역 억제제 치료를 받고 있는 이식환자 및 항암치료와 상관없는 백혈구 감소상태에서도 종종 보고되고 있다.(5) Wagner 등(5)은 191명의 백혈병 환자에서 부검을 시행한 결과 10%에서 맹장염(typhlitis)을 보고하였으며 Katz 등(7)은 백혈병으로 사망한 170명의 환자에서 24%의 발병률을 보고하였다.

정확한 발병기전 및 원인은 알려져 있지 않지만 다인자적이며(2) 항암제로 인하여 직접 또는 간접적으로 장점막 구조가 손상을 받으며 과립구의 감소로 인한 세균침범에 의한다고 생각된다.(2) 특히 Vincristine은 장의 무력성 마비를 일으키며 맹장의 괴사 및 천공을 유발한 증례가 보고되어 있고(8) Prednisone은 세균 및 진균에 대한 저항력을 감소시키며 Cytosine arabinoside는 장관내 점막의 구조에 손상을 유도함이 알려져 있다.(9) Prolla와 Kirsner(10)는 이 질환의 발병 기전으로 1) 항암제의 직접적인 장점막에 대한 독성으로 장점막의 손상 2) 장점막의 세균침범 3) 감소된 면역기

능에 따른 세균증식 4) 이에 따른 균혈증으로 세균의 내독소 분비 및 장괴사, 출혈, 천공을 제시하였다. 호발 부위는 맹장 및 우측결장 부위로 림프 조직이 풍부하고 음식물이 정체되기 쉽고 확장되기 쉬운 반면 혈관분포가 적어 이로 인한 혈액공급 부족으로 이차적 장점막의 허혈성 변화를 초래하기 때문으로 보인다.(7,11)

임상증상은 흔히 발열, 오심, 구토, 설사, 혈변, 복통 등으로 대부분 비특이적이지만 항암치료를 받고 있는 백혈병 환자에서 유사한 증상이 발생하면 일단 의심해 보아야 한다. Shamberger 등(6)에 의하면 맹장염(typhlitis)의 전형적인 증상으로는 호중구 감소 기간 중 발열, 복통, 및 압통이라고 하였고 40%에서 설사가, 36%에서 장관내 출혈이 있었다고 하였다. 특히 복통은 우측 하복부 통증으로 국한되는 경향이 있어 급성 충수돌기염과 감별을 요하며 본 증례에서는 3년 전 충수절제술을 시행 받은 경우로 충수돌기염과는 쉽게 감별할 수 있었다. 드물게 국소적인 복부증상 없이 패혈증 상태로 보고되는 경우도 있으며 혈액 검사상 호중구감소상태를 보이며 50%에서 혈액 균배양 검사에서 양성이 다.(7,12) 이런 경우 감별진단으로 위막성 대장염, 허혈성 대장염, 약물 유도성 복통 및 설사 등이 있다.(13) 병리학적으로는 말단회장과 맹장, 우측결장에 국한되어 장점막의 궤양 및 부종과 장관 벽의 두꺼워진 소견을 보이고 조직학적으로는 장관의 전 층을 침범하는 괴사성 소견을 보이거나 염증세포는 과립구감소증으로 인해 드물게 발견되며 장내세균 및 진균이 발견된다.(5,10,14)

진단을 위하여 복부초음파, 전산화단층촬영, 바륨 조영술, 혈관조영술 등이 진단에 도움이 된다.(7) 단순복부사진상 초기에는 우측 하복부에 상대적으로 감소된 공기음영과 주변 소장의 경미한 확장 소견 등이 보일 수 있다. 진행된 경우에 대장에 공기음영이 거의 없으며 소장의 확장소견을 볼 수 있고 장관내 공기음영과 불규칙한 종괴 음영이 우측 하복부나 골반내에서 관찰되나 대부분 비특이적이다.(5) Moir 등(7,15)은 장관 기종이 있는 경우는 응급수술을 시행해야 한다고 제안했다. 바륨조영술에서는 두껍고 잘 확장되지 않는 맹장을 관찰할 수 있으나 제한된 정보를 얻을 수 있다. 혈관조영술에서는 장관막 정맥으로 들어가는 동정맥 단락과 점막의 착색이 관찰되나 이 두 방법은 괴사된 장관에서는 맹장의 천공 위험성이 있어 잘 사용되지 않는다.(7) 복부 초음파와 전산화 단층촬영이 진단에 가장 유용하게 사용되며 비정상적으로 두꺼워진 맹장벽과 그 주변으로 염증물이 대개 존재한다.(7) Kies 등(16)은 전형적인 증상이 없는 경우가 많고 과립구 감소증 환자에서 특징적인 증후들이 변형되어 나타날 수 있으며 위장관 증상들을 화학요법에 의한 것으로 오인하기 쉽고 스테로이드 등의 약제가 증상발현을 방해한다는 이유로 진단의 어려움을 말했다.

치료로는 논란의 여지가 있지만 조기 진단과 적극적인

치료가 중요하다. 초기에는 사망률이 거의 100%였고 부검 후에야 진단이 되었다.(6,13,17) 내과적 치료로는 음식과 광범위 항생제, 혈액성분수혈, 수액 요법 등의 보존적 치료를 시행하며 Shamberger 등(6)은 25명의 환자 중 20명에서 외과적 치료 없이 내과적 치료로만 회복하였다고 보고하였고 외과적 치료를 한 5명 중에서 1명의 사망을 보고하였다. 수술 적응으로는 과립구 감소증, 혈소판 감소증, 혈액응고 장애를 교정한 후에도 지속적인 장출혈이 있는 경우, 장천공의 증거가 있을 때 대량의 수액요법 및 혈압 상승제 사용 등의 보존적 치료를 요하는 교정되지 않는 패혈증, 과립구 감소증이 없는 경우에도 지속적인 복부증상으로 병이 진행되는 경우를 들었다. Skibber 등은 내과적 치료로는 44명 중 단지 2명만이 생존하였고 외과적 처치를 한 26명 중에 21명이 생존하여 외과적 치료의 중요성을 강조하였다.(18) 수술은 우측 대장절제술과 제한된 범위의 장절제가 대부분이지만 수술범위는 개복 소견에 의하여 결정된다.(19) Keiden 등은 보존적인 치료 후에 65%의 재발률을 보고하고 계속적인 항암치료를 시행해야하는 경우에는 계획된 우측대장절제술을 시행해야한다고 제안했다.(11) 또한 성공적인 치료는 첫째, 초기에 질환을 의심할 수 있는 참고 지표와 전산화단층촬영을 통한 조기진단, 둘째, 합병증이 없는 경우에 비수술적 치료, 셋째, 재발을 방지하기 위한 계획된 우측 대장절제술 등에 달려있다고 결론했다.(11) 불량한 예후를 예측할 수 있는 요인은 복통 시 발생한 저혈압(사망률 80%), 균혈증(사망률 63%), 진균혈증(사망률 100%) 등이 있으며 절대적인 백혈구수나 혈소판수는 예후와 연관성이 없었다.(20) Hanada 등은 ALL 환아에서 병발한 호중구감소성 소장결장염에서 recombinant granulocyte colony stimulating factor (rG-CSF)로 치료하여 성공한 1예를 보고하기도 하였다.(21) 백혈병환자에서 항암제 투여 후에 발생하는 호중구 감소증과 심한 복통이 있을 때 호중구감소성 소장결장염의 병발여부를 의심해 보아야 하며 조기 진단과 적극적인 치료가 환자의 예후에 상당히 중요하며 저자들은 적극적인 수술적 치료 및 술 후 보존적 치료를 통하여 회복한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Sherman NJ, Woolley MM. The ileocecal syndrome in acute childhood leukemia. Arch Surg 1973;107:39-42.
- 2) Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: A 30-year experience. Clin Infect Dis 1993; 17:484-90.
- 3) Kunkel JM, Ronsenthal D. Management of ileocecal syndrome. Neutropenic enterocolitis. Dis Colon Rectum 1986;29:196-9.
- 4) Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, McCredie KB, Gehan EA,

- Gil-Extremera B, et al. Necrotizing colitis in patients with cancer. Am J Med 1979;67:646-56.
- 5) Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton ED. Typhlitis: A complication of leukemia in childhood. Am J Roentgenol 1970;109:341-50.
- 6) Shamberger RC, Weistein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. Cancer 1986; 57:603-9.
- 7) Katz JA, Wagner ML, Gresik MV. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. Cancer 1990;65:1041-7.
- 8) Ryan ME, Morrissey JF. Typhlitis complicating methimazole induced agranulocytosis. Gastrointest Endosc 1983;29:299-302.
- 9) Slavin RE, Dias MA, Saral R. Cytosine arabinoside-induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols. Cancer 1978;42:1747-59.
- 10) Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of the leukemias. Ann Intern Med 1964;61:1084.
- 11) Keidan RD, Fanning J, Gatenby RA, Weese JL. Recurrent typhlitis. A disease resulting from aggressive chemotherapy. Dis Colon Rectum 1989;32:206-9.
- 12) Ettinghausen SE. Collagenous colitis, eosinophilic colitis, and neutropenic colitis. Surg Clin North Am 1993;73:993-1016.
- 13) Avigan D, Richardson P, Elias A, Demetri G, Shapiro M, Schnipper L, et al. Neutropenic enterocolitis as a complication of high dose chemotherapy with stem cell rescue in patients with solid tumors. Cancer 1998;83:409-14.
- 14) Moir DH, Bale PM. Necropsy findings in childhood leukemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. Pathology 1976;8:247-58.
- 15) Moir CR, Scudamore CH, Benny WB. Typhlitis: Selective surgical management. Am J Surg 1986;151:563-6.
- 16) Kies MS, Luedke DW, Boyd JF, McCue MJ. Neutropenic enterocolitis. Cancer 1979;43:730-4.
- 17) Steinberg D, Goid J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. Arch Intern Med 1973;131:538-44.
- 18) Skibber JM, Matter GJ, Pizzo PA, Lotze MT. Right lower quadrant pain in young patients with leukemia. Ann Surg 1987; 206:711-6.
- 19) Weinberger M, Holingsworth H, Feuerstein IM. Successful surgical management of neutropenic enterocolitis in two patients with severe aplastic anemia. Case reports and review of the literature. Arch Intern Med 1993;153:107-13.
- 20) Starnes HF Jr, Moore FD Jr, Mentzer S, Osteen RT, Steele GD Jr, Wilson RE. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. Cancer 1986;57:616-21.
- 21) Hanada T, Ono I, Hirano C, Kurosaki Y. Successful treatment of neutropenic enterocolitis with recombinant granulocyte colony stimulating factor in a child with acute lymphocytic leukemia. Eur J Pediatr 1990;149:811-2.