

기관지확장증에 의한 이차성 아밀로이드증 1예

View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you

provided by Yonsei University Medical Library Open Access

권성우 · 최성호 · 윤희정 · 최재필 · 송영구 · 이종화 · 박찬일²

=Abstract=

A case of secondary amyloidosis due to bronchiectasis

Sung Woo Kwon, M.D., Sung Ho Choi, M.D., Hee Jung Yoon, M.D.,
Jae Phil Choi, M.D., Young Goo Song, M.D.,
Jong Hwa Lee, M.D. and Chan Il Park, M.D.²

*Departments of Internal Medicine and Pathology²
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

The Amyloidosis represent a heterogeneous group of disorders characterized by abnormal extracellular and endothelial accumulation of insoluble proteins. This disorder displays variable clinical symptoms depending upon the involved organ and a diagnosis is rendered through a biopsy of the affected organ, followed by staining using Congo-red which reveals an apple-green birefringence.

We report a case of secondary amyloidosis diagnosed incidentally by endoscopic gastric and sigmoid colon mucosal biopsy in a patient who had history of bronchiectasis and recurrent pneumonia, pseudomembranous colitis and paralytic ileus.(Korean J Med 68:576-580, 2005)

Key Words : Amyloidosis, Bronchiectasis

서 론

아밀로이드증(amyloidosis)이란 식작용과 단백질 분해 작용에 내성이 있고, 면역 생산성이 낮은 불용성 섬유상 단백질 또는 단백질과 다당류의 복합체인 무정형의 섬유상 단백질이 인체 여러 장기의 세포외 간질 조직 및 혈관세포에 침착되어 실질세포의 위축과 괴사, 침범장기의 형태 및 기능 이상을 초래하며, 그 원인이나 병태생리가 다양하고, 주로 심장, 신장, 간, 비장, 위장관, 호흡기, 골수 및 피하지방 등에 침착이 일어나는 것으로

알려져 있다.

일반적으로 원발성, 이차성, 국소성, 가족성, 노인성으로 나누고, 생화학적 특성에 따라 amyloid light chain protein인 AL형, amyloid A protein인 AA형, AF형, AH형 등으로 나눌 수도 있다^{1,2)}.

임상적인 증상이 다양하며 진단은 조직생검으로 확진되어 지는데, 직장, 소장, 치은, 간, 신장, 피부, 골수, 비장, 피하지방 등 개별적으로 침범된 장기의 조직 검사 또는 복부지방흡인 검사 등으로 가능하며, 각각의 민감도는 51~100% 정도로 다양하게 보고되어 있다. 신장 및 간

• 접수 : 2004년 4월 12일

• 통과 : 2004년 8월 26일

• 교신저자 : 송영구, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과학교실(135-270)

E-mail : imfell@yumc.yonsei.ac.kr

조직 생검시 양성률이 높은 반면 출혈 등의 위험이 있으며, 직장 조직생검도 75~85%의 비교적 높은 양성률을 보이지만²⁾ 점막하층까지 조직이 필요하여 역시 출혈의 위험성이 있어 최근 아밀로이드증의 위장관 침범시 위 내시경에 의한 조직검사로 진단하는 방법이 제시되고 있다^{4, 5)}.

만성염증성 질환에 의한 이차성 아밀로이드증은 보고가 많이 되고 있으나, 본 증례와 같이 기관지확장증에 의한 이차성 아밀로이드증은 아직까지 국내에 보고된 바가 없었다. 이에 저자들은 수년간 기관지확장증으로 치료받았던 환자에서 마비성 장폐색 및 가성막대장염이 수차례 재발하여 S자 결장 내시경 검사를 시행한 결과 조직소견에서 우연히 아밀로이드증을 발견하여, 기관지확장증에 속발된 이차성 아밀로이드증으로 진단하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 여자, 68세

주 소 : 구역, 구토, 설사 및 복부 팽만감

과거력 및 현병력 : 20년 전 기관지확장증(그림 1)을 진단 받고 치료 중이었으며 반복된 폐렴으로 입원경력이 있었고, 10개월 전부터 복부팽만감, 소화장애 등의 증상이 있었으나 별다른 치료 없이 지냈다. 1개월 전 폐렴에 의한 패혈성 쇼크로 입원치료 후 호전되어 퇴원하였

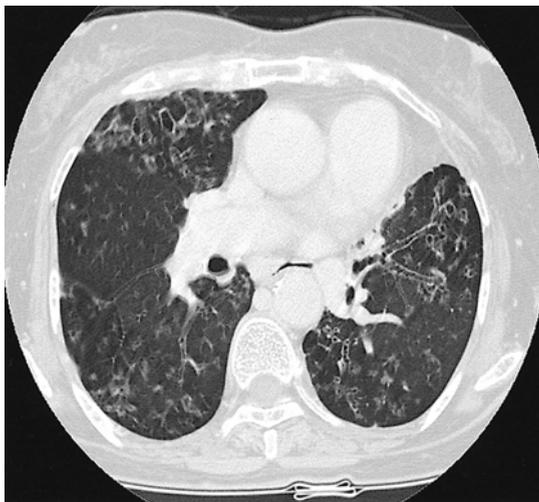


Figure 1. Chest CT showed bronchiectasis involving both lung with peribronchovascular fibrosis.

다가 3일 전부터 구역, 구토, 설사 및 복부팽만감 있어 입원하였다.

사회력 : 흡연력 없음

이학적 소견 : 내원 당시 활력징후는 혈압 80/60 mmHg, 맥박 128회/분, 호흡수 24회/분, 체온 37.6°C였다. 신체검사서 의식은 명료하였으나, 만성 병색을 보였고, 결막은 창백하였으나 피부 및 공막에 황달 소견은 보이지 않았다. 흉부진찰 소견상 호흡음은 규칙적이었으나 좌폐야에서 수포음이 청진되었으며, 심음은 규칙적이었다. 복부진찰 소견상 장음은 감소되어 있었고, 복부는 팽만되어있었으며, 간 및 비장은 촉지되지 않았다. 누굴 요추각 압통 및 양측 하지에 함요부종은 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 13,350/mm³ (중성구 69.8%, 림프구 22.0%, 단핵구 4.0%, 호산구 1.8%), 혈색소 9.9 g/dL, 헤마토크릿 30.6%, 혈소판 196,000/mm³이었고, 혈청전해질 검사상 Na 144 mmol/L, K 3.2 mmol/L, Cl 106 mmol/L 및 tCO₂ 30 mmol/L이었다. 혈청생화학 검사상 calcium 8.6 mg/dL, inorganic phosphorus 2.8 mg/dL, glucose 116 mg/dL, BUN 13.1 mg/dL, creatinine 0.5 mg/dL, uric acid 1.7 mg/dL, total cholesterol 76 mg/dL, total protein 6.5 g/dL, albumin 3.0 g/dL, SGOT 43 IU/L, SGPT 31 IU/L, total bilirubin 0.4 mg/dL, alkaline phosphatase 77 U/L, r-GT 33 IU/L 및 PT 76% (INR 1.22), aPTT 46.5 sec이었다. 요화학검사서 요비중 1.015, pH 5.0, 요단백(+), 적혈구 10-20/HPF, 백혈구 2-3/HPF였다. 대변 *Clostridium difficile* antigen test상 양성 소견보였다. 요중 Bence-Jone's protein 검사는 음성이었으며, 혈중 및 요중 면역 전기 영동법 및 면역 고정법을 시행한 결과 다세포군 감마글로불린혈증 소견을 보였다. 신장에 대한 침범 여부를 보기 위해 시행한 24시간 소변 검사상 protein 1098.0 mg/24 hr, albumin 323.3 mg/24 hr 소견 보여 아밀로이드증에 의한 신장침범이 의심되어 신조직 생검을 고려하였으나, 환자의 전신상태 및 출혈 등의 합병증을 우려하여 시행하지 못했다.

방사선 소견 : 내원 당시 시행한 단순 흉부 사진상 심비대 소견은 없었고, 좌폐야에 폐경결 소견을 보였다. 단순 복부 사진상 마비성 장폐쇄 소견이 보였고, 장기간의 항생제 사용으로 인한 가성막대장염 의심하에 S자 결장 내시경 검사를 시행한 결과 병리조직학적으로 아밀로이드증 소견을 보였다. 흉부부전산화단층촬영을(그림 2A) 시행한 결과 식도 원위부부터 직장에 이르기까지



Figure 2. GI involvement of amyloidosis. A, Abdominal CT showed diffuse thickening of small and large bowel loop. B, Endoscopic examination showed multiple whitish nodular mucosal lesions on gastric mucosa.

지 광범위한 위장관벽의 비후 소견을 보여 아밀로이드증의 위장관 침범 범위 여부를 보기 위해 상부위장관내시경(그림 2B) 검사를 시행하였고, 위체부, 유문부 및 십

이지장에서 조직검사를 시행한 결과 역시 아밀로이드증 소견을 보여, 전산화단층촬영상 보이는 광범위한 위장관벽의 비후는 아밀로이드증에 의한 위장관 침범으로 인

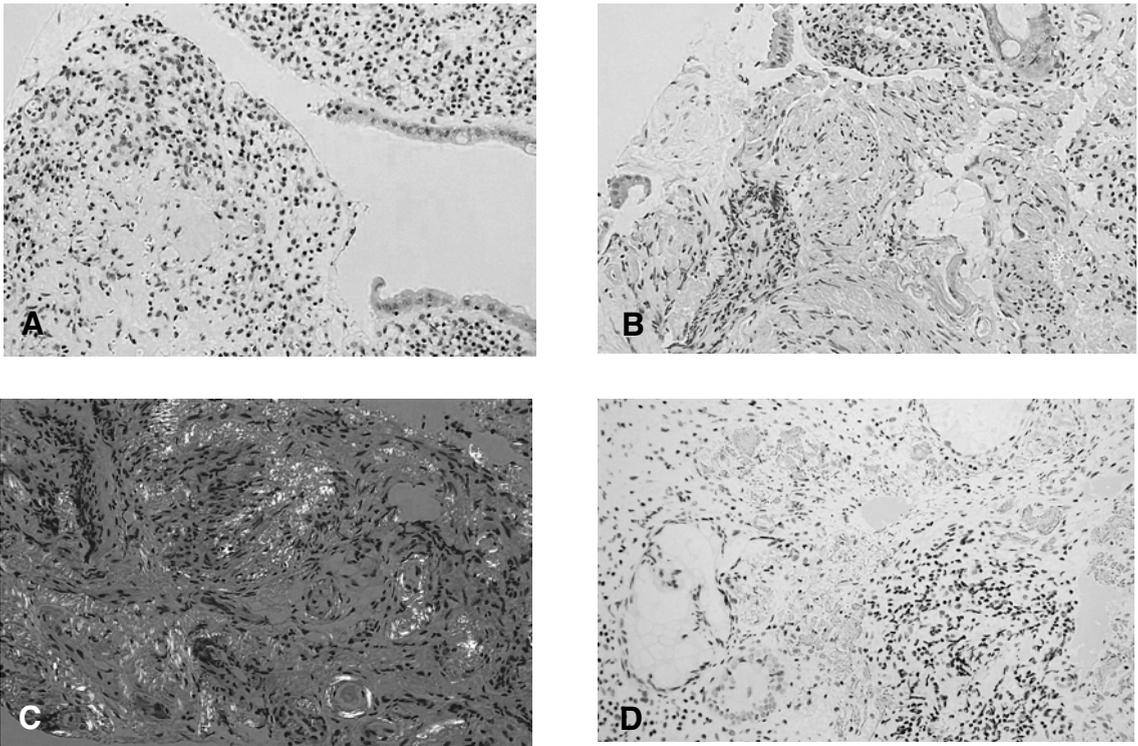


Figure 3. Histologic and immunohistochemical findings in gastric mucosa. A, Pinkish acellular amorphous materials in gastric mucosa (H&E stain, $\times 40$). B and C, Materials showed positive reactions to Congo-red and were apple green color under polarized light ($\times 200$). D, Materials were also immunoreactive for amyloid A (AA) component ($\times 200$).

하여 생긴 것으로 추정되었다.

병리조직학적 소견 : 위조직 및 S상 결장 조직의 H-E 염색상(그림 3A) 점막에 무정형의 호산성 물질이 관찰되었고, 이 유리질 물질은 Congo-red 염색상(그림 3B) 양성이었으며, 편광 현미경하에서(그림 3C) 연녹색의 불굴절을 보여 아밀로이드로 확인되었다. Amyloid-associated protein에 대한 primary antibody를 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였고, 그 결과 H-E 염색과 Congo-red 염색상 아밀로이드로 판명되었던 부위, 특히 혈관벽에서 강한 immunoreactivity를 확인하여 이차성 아밀로이드증으로 확진할 수 있었다(그림 3D).

심초음파 소견 : 좌심실 구혈율은 정상이었으며, 심실벽의 비후는 없었으며 granular sparkling 형태 등은 보이지 않았다.

치료 및 경과 : 폐렴에 의한 폐혈성 쇼크 진단하에 항생제 치료를 시작하였고, 이후 폐경결 및 염증 소견은 호전 소견 보여, 기관지확장증에 의해 2차적으로 발생한 전신적 아밀로이드증에 대해 스테로이드 요법을 시행하였다. 이후 마비성 장폐색증 다소 호전 소견을 보이던 중, 기저질환인 기관지 확장증에 병발한 재발성 폐렴으로 사망하였다.

고 찰

1838년 Schleidener가 정상적인 식물의 한 구성 성분으로 존재하는 유지성 호산성 침착물을 일컬어 아밀로이드(amyloid)라는 용어를 사용하였고, 1839년 Virchow가 이 무형물질이 침착되는 병을 아밀로이드증(amyloidosis)이라 명명하였다⁶⁾.

모든 형태의 아밀로이드는 조직소견상 무정형의 호산성 물질이 보이고⁷⁾, Congo-red 염색을 해서 편광현미경으로 관찰을 하면 X-선 회절시 회전된 β -pleated 판 모양으로 침착된 것이 특징적인 황녹색 이중 굴절의 소견을 보여 진단할 수 있다⁹⁾.

원발성 아밀로이드증은 선행질환이 없거나, 다발성 골수종과 연관되어 나타나고, 주로 심장, 위장관, 혀, 신경, 피부 등을 침범하며, 이차성 아밀로이드증은 결핵, 만성간염, 골수염, 결핵, 나병, 기관지확장증, 매독, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염 등의 만성 염증성 질환 경과 후에 나타나는 이차성 병변으로 신장, 간, 비장, 부신 등을 침범한다^{1, 3, 8)}.

생화학적 분류 중 두 가지 주요성분으로 AL형과

AA형이 가장 중요한데 AL형은 면역 globulin의 light chain 또는 이들의 분절로 구성되고, 기존질환의 병발과 무관한 원발성 아밀로이드증과 다발성 골수종 환자의 5~10%에서 동반되며, AA형은 항원으로 acute phase serum component와 관련된 AA 단백질로부터 생성되며, 결핵, 류마티스 관절염, 골수염 등에 의한 이차성 아밀로이드증과 가족성 지중해열 때 볼 수 있다⁹⁾. AA형과 AL형은 modified potassium permanganate로 처리하여 감별하는데, AA형에서는 Congo-red에 대한 친화성이 떨어져 녹색불굴절을 관찰할 수 없고, AL형은 녹색 불굴절을 나타낸다. 요즘은 AA 원검유에 대한 항체 및 immunoglobulin light chain κ 와 λ 에 대한 항체를 이용한 면역 형광 및 면역 효소법으로 이루어진 면역조직화학염색법으로 대체되고 있는 추세이다¹⁰⁾.

아밀로이드증의 위장관 침범은 AL형의 70%에서 나타나고 작은 크기 및 중간 크기의 혈관 외층과 장관의 근육층을 주로 침범하여 장폐색이나 운동기능 장애 양상을 보인다. AA형은 위장관 침범이 40~45%에서 나타나는데, 주로 작은 혈관의 내층과 장관의 점막층을 침범하여 출혈, 궤양 등의 양상을 보인다¹¹⁾.

본 환자에서는 위내시경 검사상 미만성 위염과 역류성 식도염 소견을 보였고, S자 결장 내시경 검사상 추벽 주름 소실을 동반한 비특이적 대장염 소견을 보였으며, 두 군데 모두에서 조직검사를 시행하여 광학현미경, Congo-red 염색, 면역조직화학 염색으로 확진을 얻을 수 있었다. 본 예에서는 혈청 및 요중 전기 면역 영동 검사 및 면역 고정법 결과 다세포성 감마글로불린증 외 다른 소견 보이지 않았기 때문에 AA형 아밀로이드증으로 진단을 내렸다. 단세포성 감마글로불린증은 AL형 아밀로이드증 환자에서 혈중 및 요중 전기면역영동 검사를 시행했을 경우 90%에서 발견되나¹²⁾, 나머지 10%에서는 단세포성 감마글로불린증 소견을 보이지 않는 nonsecretory AL형 아밀로이드증인 경우도 있어서 거의 항상 골수 세포 흡인 검사가 필요하다^{13, 14)}. 그러나 본 환자의 경우 전신 상태가 양호하지 않아 골수검사를 시행하지 못하였다.

아밀로이드증의 치료목적은 아밀로이드 물질의 지속적인 침범을 억제하고 그 흡수를 촉진하는데 있으나, 현재까지 만족할만한 치료법은 없다. 이차성 아밀로이드증에 대한 치료는 만성 염증성 기저 질환에 대한 적극적인

치료와 함께 가능하다면 기저질환에 대한 외과적인 절제(예를 들어, 기관지 확장증에 대한 폐엽 절제술, 골수염에 대한 골절제술, 궤양성 대장염에 대한 대장절제술)를 시행하는 것이다. Colchicine은 가족성 지중해열의 급성기에 그 정도를 완화시킬 수 있으며 빈도도 감소시킬 수 있다고 한다¹⁵⁾.

아밀로이드증의 예후는 불량하며 평균 생존율은 보고자마다 차이가 있지만 대체로 6개월에서 4년 정도이고 사망원인은 심장 침범에 의한 심부전이나 부정맥이 흔하고¹⁶⁾, 호흡부전, 감염 등으로 밝혀져 있다.

본 환자에서는 반복되는 폐렴 등 기저 질환의 악화로 진단 3개월에 사망하였다.

요 약

아밀로이드증이란 불용성 단백질이 비정상적으로 인체 여러 장기의 세포 외 간질조직 및 혈관세포에 침착되어 기능이상을 초래하는 질환군을 말한다. 이 질환은 침범한 장기에 따라 다양한 증세들을 나타내며 진단은 침범된 장기의 조직검사를 통해 편광현미경으로 황녹색의 이중굴절소견을 보일 때 진단할 수 있다. 가성장폐색은 흔하진 않지만 아밀로이드증의 잘 알려진 합병증이며, 예후는 불량한 것으로 되어 있다. 저자들은 과거력상 기관지확장증을 진단받고 폐렴, 가성막대장염, 마비성장폐색이 재발하였던 환자에서 우연히 위내시경 및 S상 결장 조직검사로 이차성 아밀로이드증을 진단받았던 증례를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) 이향주, 김성수, 유석희, 송계용, 차영주. 원발성 전신성 유전분증 1예, 대한의학협회지 34:995-1004, 1991
- 2) Schwartz RS, Cohen JR, Schrier SL. *Therapy of primary amyloidosis with melphalan and prednisone. Arch Intern Med 139:1144-1147, 1979*
- 3) Kyle RA, Bayrd ED. *Amyloidosis: review of 236 cases. Medicine 54:271-299, 1975*
- 4) Yamada M, Hatakeyama S, Tsukagoshi H. *Gastro-intestinal amyloid deposition in AL (primary or myeloma-associated) and AA (secondary): diagnostic value of gastric biopsy. Hum Pathol 16:1206-1211, 1985*
- 5) Kobayashi H, Tada S, Fuchigami T, Okuda Y, Takasugi K, Matsumoto T, Iida M, Aoyagi K, Iwashita A, Daimaru Y, Fujishima M. *Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. Br J Rheumatol 35:44-49, 1996*
- 6) Glenner GG. *Amyloid deposits and amyloidosis. N Engl J Med 302:1283-1292, 1980*
- 7) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. *Amyloidosis. Hematol Oncol Clin North Am 13:1211-1233, 1999*
- 8) Cohen AS. *Amyloidosis. N Engl J Med 277:522-530, 1967*
- 9) 김재선, 권소영, 송광규, 신상원, 김준석, 박영태, 김진호, 김종극, 이창홍. 가성장폐색을 동반한 전신성 Amyloidosis 1예. 대한소화기내시경학회지 13:375-380, 1993
- 10) Haculla E, Grateau G. *Diagnostic tools for amyloidosis. Joint Bone Spine 69:538-545, 2002*
- 11) Symmers WS. *Primary amyloidosis. J Clin Pathol 9:187-211, 1956*
- 12) Kyle RA, Gertz MA. *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 32:45-59, 1995*
- 13) Gertz MA, Greipp PR, Kyle RA. *Classification of amyloidosis by the detection of clonal excess of plasma cells in the bone marrow. J Lab Clin Med 118:33-39, 1991*
- 14) Wu SS, Brady K, Anderson JJ, Vezina R, Skinner M, Neiman RS, Wolf BC. *The predictive value of bone marrow morphologic characteristics and immunostaining in primary (AL) amyloidosis. Am J Clin Pathol 96:95-99, 1991*
- 15) Kyle RA, Greipp PR, Garton JP, Gertz MA. *Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan/prednisone versus colchicines. Am J Med 79:708-716, 1985*
- 16) Falk RH, Rubinow C, Cohen AS. *Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis. J Am Coll Cardiol 3:107-113, 1984*