

류마티스양 관절염에 이차적으로 발현된 유전분증 대장염 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ¹임상병리학교실, ²외과학교실

조재완 · 채현석 · 임국희 · 김태호 · 이강문 · 김성수 · 이창돈
최규용 · 정인식 · 선희식 · 맹이소¹ · 안창혁²

A Case of Secondary Amyloid Colitis in Rheumatoid Arthritis

Jae Wan Cho, M.D., Hiun Suk Chae, M.D., Kuk Hee Im, M.D., Tae Ho Kim, M.D.
Gang Mun Lee, M.D., Sung Soo Kim, M.D., Chang Don Lee, M.D., Gyu Yong Choi, M.D.
In Sik Chung, M.D., Hee Sick Sun, M.D., Yi So Maeng, M.D.¹ and Chang Hyuk An, M.D.²

Departments of Internal Medicine, ¹Pathology and ²General Surgery,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Amyloidosis is known as a disease caused by the deposition of a insoluble and fibrous amyloid protein in the extra-cellular space of various organs and tissue. Intestinal amyloid deposition may develop motility disturbance, malabsorption, bleeding and perforation. A 70-year old woman with lower abdominal pain, watery diarrhea was admitted and had the past history of diabetes mellitus, hypertension for 8 years and rheumatoid arthritis for 10 year. On colonoscopic examination for evaluation of diarrhea, multiple edematous and shallow ulcers was found from distal sigmoid to terminal ileum. A green colored positive birifringent stained amorphous material was found in polarizing microscopy of colon biopsy specimen stained with Congo-red on microscopic examination,. We report a case of amyloidosis causing colon ulcers confirmed by colonoscopic biopsy with review literature. (JKSCP 2000;16:125 – 130)

Key Words: Amyloidosis, Colitis

서 론

유전분증은 신체 내 여러 조직과 장기의 세포 사이에 유전분(amyloid)이라는 불용성의 섬유상 단백질이 침착되어 침범 장기의 기능 장애나 비대 등의 다양한 증상을 유발하는 질환이다.¹ 유전분의 침착은 거의 모든 장기에서 나타날 수 있으며 그 구성 성분에 따라 amyloid light chain protein으로 구성된 원발성 유전분증, amyloid A protein으로 구성된 속발성 유전분증으로 나눈다.

이중 원발성 유전분증은 주로 심장, 위장관, 허, 신경, 피부 등을 침범하고, 속발성 유전분증은 골수염, 류마티스양 관절염, 다발성 골수종 등의 만성 염증성 질환으로 인해 이차적으로 발생하며 주요 침범 장기는 신장, 간, 비장, 부신 등이다. 현재까지 보고된 증례는 국외의 경우 약 11,000예가 보고되어 있고, 국내에서는 심장, 신장, 폐 및 위장관 등을 침범한 경우 등의 약 20예가 보고되어 있다. 위장관을 침범한 경우에는 설사, 복통, 대장 출혈 등의 증상과 단백상실성 위장증을 동반한 예는 있으나²⁻⁵ 대장에 미만성의 궤양을 동반한 유전분증은 보고된 바 없었다. 저자들은 설사와 복통을 주소로 내원한 류마티스양 관절염 환자에서 대장 전반에 걸쳐 궤양을 동반하고 궤양에서 시행한 조직 검사에서 유전분증으로 확인된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께

책임저자 : 채현석, 경기도 의정부시 금오동 65-1
의정부 성모병원 내과(우편번호: 480-130)
(Tel: 0351-820-3047, Fax: 0351-847-2719)
(E-mail: CHS@cmc.cuk.ac.kr)

보고하는 바이다.

증 례

환 자: 70세 여자

주 소: 하복부 통증과 수양성 설사

현병력: 내원 2주 전부터 발현된 하복부 통증과 수양성 설사를 주소로 지방병원에서 입원 치료받던 중에 증상의 호전이 없어 전원되었다.

과거력: 8년 전부터 당뇨 및 고혈압으로 간헐적으로 약물을 복용하였고, 10여년간 지속된 양측 견관절, 주관절, 슬관절 및 수근 관절의 종창 및 압통으로 약국에서 스테로이드 제재를 스스로 복용하던 중에 3개월 전 타 대학병원에서 우슬관절에 인공관절 치환술을 시행받았다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수는 분당 88회, 체온은 38°C였으며, 급성 병색을 보였다. 흉부 청진 소견에서는 우폐 하부에서 호흡음의 감소와 진성 수포음이 청진되었다. 복부 진찰 소견에서는 팽만한 복부와 장음의 감소 및 하복부 전반에 걸쳐 압통을 보였다. 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 수근 관절, 근



Fig. 1. Simple abdominal X-ray shows dilatations of small and large intestine.

위 지간 관절의 변형 및 대칭적 종창, 압통, 백조목 변형(swan neck deformity)과 단추 구멍 변형(button hole deformity)을 보였고, 견관절 및 주관절에 압통이 있었다. 양측하지에 함요부종은 없었다.

검사실 소견

(1) 일반 검사 및 특수 검사: 말초 혈액 검사에서 혈색소는 11.1 g/dl, 헤마토크리트 32.6%, 백혈구 12,400/mm³ (중성구 79%, 임프구 34%, 단핵구 5%), 혈소판 529,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서는 총 단백질 4.5 g/dl, 알부민 1.8 g/dl, BUN 11.4 mg/dl, 크레아티닌 1.10 mg/dl, AST 13 IU/L, ALT 8 IU/L, 칼슘 7.3 mg/dl, 인 3.3 mg/dl, 총 콜레스테롤 67 g/dl, 중성지방 56 g/dl 이었고, 프로트롬빈 타임은 INR 1.28 (1.0±0.5)이었다. 혈청 코티솔은 각각 오전 9.8 ug/dL, 오후 8.2 ug/dL (기준치; 5~25 ug/dL)였고, 혈청 ACTH는 각각 오전 28.5 pg/mL, 오후 16.2 pg/mL (기준치; 60 pg/mL)로 정상이었다. C3/C4 24 (52~112)/20.4 (16~51) mg/dl, Anti-nuclear Ab (-), Anti ds-DNA Ab (-), Anti neutrophil-cytoplasmic Ab (-), IgG/A/M/E 2090 (932~1976) mg/dl/744 (102~408) mg/nl/76.5 (68~355) mg/nldl/89.2 (100 이하) IU/ml, RA factor 75 (10 이하) IU/mL이었다. 소변검사에서는 단백 및 Bence-Jones 단백은 검출되지 않았다. 대변검사에서 잠혈 반응은 양성하였고 대변 백혈구 검사나 일반 미생물 검사 및 기생충 검사에서는 음성이었다. 입원 경과 중 단백뇨는 없었으나 저 알부민 증은 호전이 없어 위장관 내시경 및 24시간 대변 단백량에 대한 검사를 시행하였다. 혈청의 Alpha-1 antitrypsin이 107 mg/dl, 24시간 대변의 Alpha-1 antitrypsin

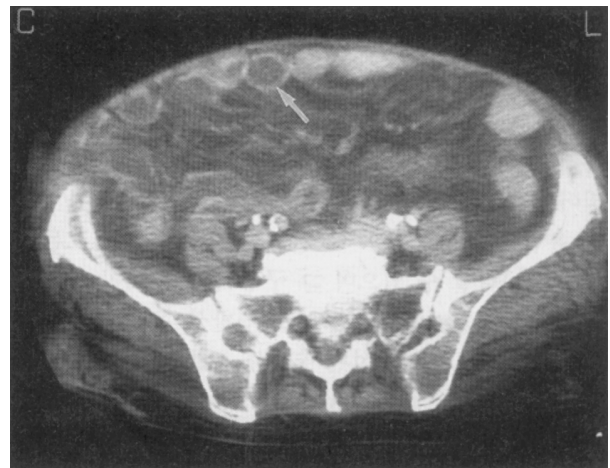


Fig. 2. Abdominal CT shows edematous thickening of bowel wall and small amount of ascites.

이 17.6 mg/dl, 대변내 Alpha-1 antitrypsin 청소율은 32.9 ml/24 hr (정상치 13 ml/24 hr 이하)로 증가되어 있어 단백 상실성 장 질환과 흡수 장애의 소견을 보였다. 혈청 및 소변의 단백 전기영동 검사에서 M-peak나 Bence-Jones 단백뇨는 보이지 않았다.

(2) 방사선학적 소견: 단순 흉부 X-선에서 심비대 소견과 우폐 하부에 부분적 무기폐가 보였고, 단순 복부 촬영에서 가스로 충만된 소장 및 대장의 팽창 소견이 있었다(Fig. 1). 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 소량의 늑막

삼출액, 소장과 대장의 부종과 복수 소견이 보였다(Fig. 2). 수부 X-선 사진은 수근 골간 간격의 감소 및 골성 강직, 연골하 골의 미란, 아탈구, 골극 형성 등의 류마티스양 관절염에 합당한 소견을 보였다(Fig. 3).

(3) 내시경 소견: 위내시경에서는 위 진정부가 정도의 충혈을 보이는 것 외에 특이한 소견은 없었고 대장내시경에서 다발성 및 미만성의 얇은 궤양 및 부종의 충혈된 점막이 S 결장에서부터 회맹부에 걸쳐 산재하였으며 직장은 정상이었다(Fig. 4).



Fig. 3. Subluxations and marginal erosions of the IP and MCP joints of thumb are seen and joint space of carpal bones is narrow and small erosions are seen in the capal bones.

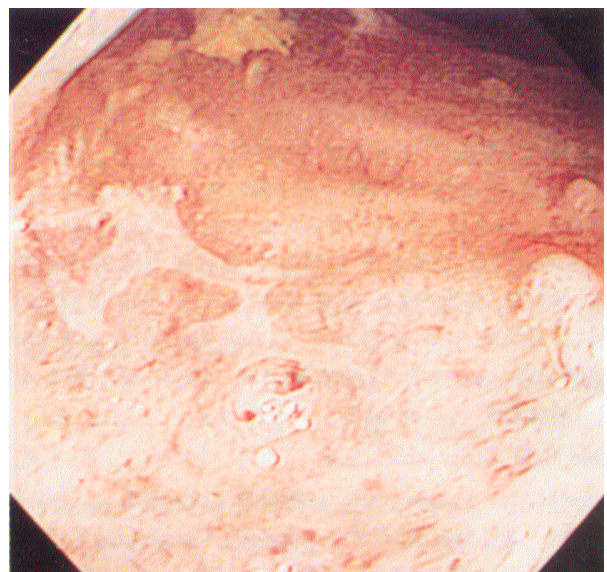


Fig. 4. Colonoscopic finding shows multiple shallow ulcers at descending colon.

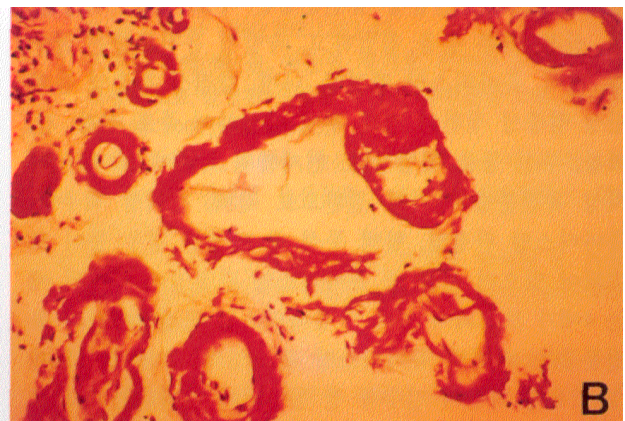
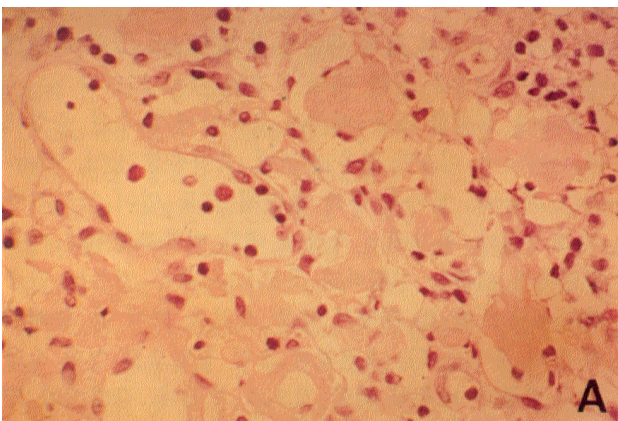


Fig. 5. A: The microscopic finding of colon ulcer shows amorphous homogeneous material in lamina propria and arteriole (H&E ×400). B: Congo-red staining of biopsied colonic mucosa shows amorphous brownish hyaline globules (Congo-red; ×400).

(4) **조직학적 소견:** 내시경에서 얻은 대장의 궤양 조직에서 점막층의 림프관 확장 및 점막 하층의 세동맥 주변에 무정형의 분홍색 물질이 침착되어 있고(Fig. 5A), Congo-red 염색에서 녹색 이중 굴절이 편광 현미경하에서 관찰되었다(Fig. 5B).

(5) **심전도 및 심초음파 소견:** 심전도에서 저전위의 QRS 복합체와 1도 방실 결절 전도장애를 보였고, 심 초음파에서 좌심방 확장 및 경도의 승모판 폐쇄 부전, 대동맥판 폐쇄 부전, 삼첨판 폐쇄 부전, 반짝이는 과립상 등을 보였다.

치료 및 경과: 류마티스양 관절염에 속발된 대장 궤양을 동반한 유전분증으로 진단 후 부신피질 호르몬제와 대증 요법으로 치료하였고 환자는 증상이 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

유전분증은 불용성의 단백질성 섬유상 물질인 유전분이 생리적 조건하에서 단백 분해 효소에 의해 분해되지 않고 신체의 일부 또는 여러 장기에 축적되어 발생하는 질환이다. 유전분은 다양한 기전에 의해서 형성되며 이는 생화학적 특성에 따라 네 가지 형태로 나뉜다. Amyloid light chain protein으로 구성된 원발성(AL)과 결핵, 류마티스양 관절염, 기관지 확장증 같은 만성 감염이나 염증과 연관되어 발생하는 amyloid A protein으로 구성된 속발성(AA), ATTR, AApoAI, AGel, ALys과 같은 가족적인 유전분증 및 만성 신부전 환자에서 장기 투석 시 β 2-microglobulin의 축적으로 생기는 유전분증(A β 2M), 국소 장기에 침착되는 유전분증 등으로 분류된다. 유전분의 침착은 거의 모든 장기에서 나타날 수 있으며 원인을 모르는 원발성 유전분증은 주로 심장, 위장관, 허, 신경, 피부 등을 침범하고, 속발형 유전분증은 골수염, 결핵, 류마티스양 관절염, 나병, 강직성 척추염 등의 만성 염증성 질환의 경과 후에 발생하여 주로 신장, 간, 비장, 부신 등을 침범한다. 현재까지 국내에 보고된 이차성 유전분증의 기저 질환으로 결핵, 강직성 척추염, 류마티스양 관절염, 혈액 투석 중 발생한 경우 등이 보고되어 있으며 이들 중 류마티스양 관절염에 합병된 예는 4예가 보고되어 있다.^{5,6} 류마티스양 관절염에서의 유전분증은 대체로 류마티스양 관절염의 질병 활성도가 높고 유병 기간이 길수록 잘 동반되어 나타나는 것으로 보인다.⁷ 본 증례의 경우에서도 그 원인에 있어 10년 이상 류마티스양 관절염이 있었고 이차적으로 소장 및 대장을 침범한 유전분증이 발생한 것으로 추정된다.

증상은 다양한 임상상을 나타내는데 원발성 유전분증은 피로, 체중감소 등의 증상 이외에 이상감각, 두통, 졸도, 음성변화, 거설증, 호흡곤란, 부종, 지방변 등의 증상을 나타내며 진단 당시 30%에서 신부전증이 동반되고, 울혈성 심부전, 수근관 증후군, 말초 신경염, 기립성 저혈압순으로 증상을 나타낸다. 이학적 검사에서 간종대, 비종대, 다발성 림프절 종대, 복수 등이 관찰될 수 있다.⁸ 위장관을 침범하는 경우 속발성(AA형)에서는 작은 혈관의 내층과 장관의 점막층에 전반적으로 침착되어 내시경에서 보면 미세한 과립상 점막과 출혈, 궤양이 잘 일어나고 흡수장애와 설사를 동반하며, 원발성(AL형)에서는 작은 혈관 및 중간 크기의 혈관 외층과 점막 근육판에서 근육판에 이르기까지 미만성 침착을 보이며 윤상 추벽의 비후와 점막의 유두상 돌출이 관찰된다.⁹ 이러한 위장관의 침범은 AL형의 70%, AA형의 40~45%에서 보이며,¹⁰ 대부분 미만성으로 침범한다. 그 외에 장벽의 침착으로 인해 올 수 있는 질환으로는 만성 장 폐색이나 운동기능 장애가 있는데 위장관 흡수장애는 유전분의 동맥침착에 의한 점막의 허혈 및 점막을 통한 삼출액의 증가, 모세혈관의 혈장 단백질에 대한 투과성의 증가와¹¹ 장관막 림프관 및 장막하 림프관의 확장과 파괴에 의해 발생한다.¹² 이들의 내시경적 소견으로 윤상 추벽의 비후와 점막의 유두상 돌출이 관찰된다. 본 증례의 경우는 상부 내시경 검사에서 위벽의 비후나 연동운동의 장애는 없었으며 조직검사상에서도 유전분의 침착 소견은 보이지 않았으며 장폐색, 장 마비의 증상 및 소견보다는 설사 및 복통을 주증상으로 한 위장관의 침범이었고 대장 내시경 소견에서는 점막의 비후와 작고 얇은 다수의 궤양이 있어 약간 다른 소견이라고 할 수 있다. 또한 국내에서 유전분증으로 인한 혈변 및 대장에 미란이 동반된 예가 보고된 바 있으나^{2,5} 대장 전반에 걸쳐 궤양을 동반하면서 동시에 단백상실성 위장증을 보인 예는 보고된 적이 없었다.

소장을 침범한 경우 폐색과 흡수장애가 주된 증상으로 나타나며, 이러한 경우 장결핵, 육아종성 장염, Whipple's disease, 임파종 등과 동반될 수도 있어 감별진단이 요구된다. 환자에서 소장에 대한 바륨조영이나 다른 진단학적 검사는 시행하지 못했으나 복부 컴퓨터 단층촬영에서 소장 및 대장의 부종 소견을 보여 본 증례에서 보인 흡수장애는 유전분의 소장 침범으로 인한 소장벽의 부종과 비후에 의한 것으로 보인다. 감별해야 할 질환으로는 궤양성 대장염이 있고 유사한 임상 양상을 보일 수 있으며¹³ 염증성 장질환과 동반된 경우는 크론씨 질환에서 유병률이 높은 것으로 보고되어 있다.¹⁴ 본

에에서 실사, 복통, 흡수장애 소견이 있고, 류마티스양 관절염의 기왕력이 있어 염증성 장질환, 장 결핵, 침윤성 질환 등을 감별질환으로 보았으나 궤양성 대장염이나 크론씨 질환과 같은 염증성 장질환과 달리 대장경검사에서 다발성의 미만성 궤양을 보이면서 직장 침범이 없었고 내시경에서 얻은 궤양의 조직 검사로 두 질환을 배제할 수 있었으며 장결핵은 운상의 궤양이 특징적이고 조직 소견을 통해 본 증례와는 감별이 가능했다. 심장 침범에 의한 유전분증의 경우 울혈성 심부전, 부정맥, 전도장애, 협심증, 제한성 심근증 등 다양한 소견을 보인다. 본 환자에서도 심전도에서 저전위의 QRS 복합체와 1도 방실 결절 전도장애를 보였으며, 심초음파에서 반짝이는 과립상을 보여 유전분에 의한 심장 침범의 의심되었다.

유전분증의 진단은 적절한 염색방법으로 조직에서의 아밀로이드 침착을 증명하는 것으로, Congo-red 염색 후 편광현미경으로 보면 녹색의 복굴절을 나타낸다. 그러나 이러한 염색방법만으로는 위음성을 나타낼 수 있으므로 전자현미경에 의한 유전분 섬유의 확인이 필요하다. AA형과 AL형의 유전분증은 potassium permanganate로 처리하여 감별할 수 있는데 AA형에서는 Congo-red에 대한 친화성이 떨어져 녹색의 이중굴절을 관찰할 수 없고 AL형은 potassium permanganate에 저항성을 나타내어 녹색의 이중굴절을 보이는 것으로 감별할 수 있다.¹⁵ 최근에는 면역형광이나 면역조직 화학법을 사용하기도 한다.¹⁶ 조직생검은 신장 및 간 생검 시 양성률은 높은 반면 출혈 등의 위험이 있어, 직장조직 생검에 의한 진단이 보편적으로 이용되고 있으나 생검 시 점막하층까지 충분한 조직생검이 필요하여 출혈을 초래할 수 있다. 위장관 침범 시 위내시경에 의한 조직생검을 통하여 진단된 예도 보고되어 있다.^{17,18} 본 예에서는 대장 내시경을 통해 얻은 궤양 조직의 H-E 염색에서 점막하조직 및 세동맥 주변에 무정형 물질의 침착이 관찰되고 Congo-red 염색 후 편광 현미경에서 초자구에 의한 녹색의 이중 굴절을 보여 유전분증을 확진할 수 있었다.

치료의 원칙은 원인요인의 교정과 유전분의 세포 외 축적 및 합성 억제와 축적된 유전분의 분해를 목표로 하나 근본적인 치료법은 아직 없다. 원발형의 경우 프레드니손, melphalan, colchicine을 사용하며, 신장을 침범한 경우 투석이나 신 이식이 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다. 장 침범으로 장운동이 감소한 경우 cisapride가 효과가 있었다는 보고가 있으며,¹⁹ colchicine은 가족성 지중해열, 염증성 장질환과 동반된 경우 효과가 있었다는 보고가 있다.¹⁴ 류마티스 관절염 환자에서는 가

능한 한 질병 활성도를 낮추는 것이 중요하며, Cyclophosphamide의 사용으로 단백뇨가 소실된 보고도 있다.²⁰

류마티스 관절염에 동반된 유전분증 환자의 경우 대부분 진단 후 4~5년 이내에 사망한다고 보고되어 있으나,²¹ 일부에서는 혈액투석에 의해 5년 생존율을 42%라고 보고한 경우도 있다.²² 주된 사망요인은 신부전과 심부전이며, 돌연사의 경우 부정맥이 원인이 된다.^{8,20} 유전분증의 예후인자로서 24시간 소변 단백질양, 성별, 나이는 예후에 큰 영향을 미치지 않으며, 혈청 크레아티닌 및 알부민 수치가 주요 예후 인자로 보고되었다.¹⁶ 특히 저알부민증은 첫째, 단백뇨 소실에 의한 경우에 신장 침범 정도를 나타내는 지표가 되며, 둘째, 흡수장애에 의한 경우 위장관 침범 정도의 지표가 된다. 본 환자의 경우 혈청 알부민 수치는 감소되어 있으나 혈청 크레아티닌은 정상이고 단백뇨가 없으므로 위장관 소실에 의한 저알부민증으로 여겨지며 신장의 침범은 없는 것으로 생각된다. 따라서 신장까지 침범한 경우보다 예후가 좋을 것으로 생각되나 위장관 침범에 의한 흡수장애와 심장 침범에 의한 부정맥 등에 대한 추후 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 10여년간 류마티스양 관절염이 있었으며 구토, 수양성 실사, 복통이 동반된 환자에서 대장 전반에 걸쳐 궤양이 산재해 있는 유전분증을 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. *New Engl J Med* 1980;302:1283-43
2. 구자란, 김억, 허 윤, 서동원, 박기호, 김은주 등. 단백상실성 위장증으로 발현된 속발성 위장관 유전분증 1예. *대한내과학회지* 1997;53S:840-5.
3. 손석만, 최성호, 송철수, 송근암, 조 몽, 양용석 등. 혈성실사를 동반한 전신성 유전분증 1예. *대한내과학회지* 1997;52S:72-8.
4. 김재선, 권소영, 송관규, 신상원, 김준석, 박영태 등. 가정장 폐색을 동반한 전신성 amyloidosis 1예. *대한소화기내시경학회지* 1993;13:375-9.
5. 류재춘, 정태기, 한성훈, 김현대, 김준희, 이혜경 등. 류마티스 관절염 환자에서 동반된 속발성 유전분증 1예. *대한내과학회지* 1995;49:571-5.
6. 송상헌, 김성일, 락임수, 박순규, 나하연, 이창훈. 류마티스 관절염 환자에서 이차적으로 발생한 신유전분증 1예. *대한내과학회지* 1999;57:1061-5.

7. Cohen AS. Amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 1968;52:643-53.
 8. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL), clinical and laboratory feature in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:665-83.
 9. Menke DM, Kyle RA, Richard Fleming C, Wolfe III JT, Kurtin PJ, Oldenburg WA. Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1993;68:763-7.
 10. Symmers WSC. Primary amyloidosis. *J Clin Path* 1956; 9:187-211.
 11. Hunter AM, Borse DQ, Campbell IW, Macaulay RAA. Protein losing enteropathy due to gastrointestinal amyloidosis. *Postgrad Med J* 1979;55:822-3.
 12. Jarnum Stig. Gastrointestinal hemorrhage and protein loss in primary amyloidosis. *Gut* 1965;6:14-8.
 13. Vernon SE. Amyloid colitis. *Dis Colon Rectum* 1982;25: 728-30.
 14. Becker SA, Bass D, Nissim F. Crohn's ileitis complicated by amyloidosis: observation and therapeutic consideration. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:296-300.
 15. Wright JR, Calkins E, Humphery RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis: A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* 1977;36:274-81.
 16. Morie AG, Robert AK. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70:246-56.
 17. Shuji Tada, Mitsuo Lida, Akinori Lwashita, Toshiyuki Matsui, Tadahiko Fuchigami, Tsutomu Yamamoto, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990;36:10-4.
 18. Masahito Y. Gastrointestinal amyloid deposition in AL and AA amyloidosis. *Hum Path* 1985;16:1206-11.
 19. Fraser AG, Arthur JF, Hamilton I. Intestinal pseudoobstruction secondary to amyloidosis responsive to cispripide. *Dig Dis Sci* 1991;36:532-5.
 20. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991;70: 246-56.
 21. Husby G. Amyloidosis in rheumatic arthritis. *Ann Clin Res* 1975;7:154-67.
 22. Obana M, Adachi M, Matsuoka Y, Irimajiri S, Kishimoto H, Fukuda J. Clinical studies on amyloidosis complicated with rheumatoid arthritis with particular reference to nephropathy. *Jpn J Med* 1990;29:274-81.
-