

위의 괴사성 육아종성 혈관염

- 1 증례 보고 -

서울대학교 의과대학 병리학교실, 내과학교실* 및 외과학교실**

국명철 · 송상용 · 김용일 · 송인성* · 이건욱**

Primary Necrotizing Granulomatous Vasculitis of the Stomach

- Case report -

Myeong Cherl Kook, M.D., Sang Yong Song, M.D., Yong Il Kim, M.D.
In Sung Song, M.D.* and Keunwook Lee, M.D.**

Departments of Pathology, Internal Medicine* and Surgery**,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

A 55-year-old woman suffered from upper abdominal pain for two months and remained refractile against the anti-ulcer regimen. The palliative gastrectomy specimen revealed multiple shallow ulcerations on the thickened mucosal folds mainly in the antrum and body along the greater curvature where multiple, whitish nodules were found in the submucosa. Microscopically, individual submucosal nodules clearly corresponded to the necrotizing granulomatous vasculitis which were featured with diffuse fibrinoid necrosis of arterial walls accompanying granuloma formation and heavy infiltration of neutrophils, eosinophils, histiocytes and giant cells. Similar vasculitic lesions involved venules and arterioles. There were scattered vasculitic changes in the liver biopsy specimens and omentum. There were no clinical presentations or serological support of systemic involvement including systemic lupus erythematosus, Henoch-Schoenlein purpura, cryoglobulinemia or Churg-Strauss granulomatous vasculitis. We conclude that this is a hitherto undescribed primary necrotizing granulomatous vasculitis predominantly involving the stomach. (Korean J Pathol 1997; 31: 68~74)

Key Words: Stomach, Necrotizing granulomatous vasculitis, Primary vasculitis

서 론

위에 발생하는 혈관염은 대부분 다른 부위의 혈

접 수: 1996년 6월 22일, 게재승인: 1996년 9월 10일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일

관침범을 동반하는 전신성 혈관염의 일환으로 나타나며 주로 Henoch-Schoenlein 자반증, 다발성결절성 동맥염, 전신성홍반성낭창 등에 수반된다^{1,2}. 다른 장기의 침범없이 위의 혈관염에 의한 임상상의 첫 발현 증례는 극히 예외적이어서 문헌상 보고되어 있지 않다. 저자들은 위의 점막하층에 육아종을 동반한 섬유소양 괴사성혈관염을 보인 위의 원발성 혈

관염 1예의 육안 및 현미경적 특성을 기술하고 가능한 원인질환을 추정하였다.

증 례

1. 병력

55세 여자 환자가 2개월전부터 계속된 상복부 통증을 주소로 서울대학교병원에 입원하였다. 환자는 비슷한 증상으로 모 종합병원에서 위내시경과 복부 초음파촬영검사를 받은 후 위궤양으로 진단받고 1개월간 내용 미상의 약물치료를 받았으나 증상은 계속 악화되었다. 그후 또 다른 병원을 방문하여 위내시경, 상부위장관 조영술, 초음파촬영, 전산화단층촬영 등의 검사를 받았으나 추가소견이 발견되지 않았다고 하며 위내시경생검조직은 만성위염으로 판단되었다. 환자는 계속해서 전신쇠약감을 호소하였고, 입원하기전 1개월간 6 kg의 체중감소가 있었으며 오심, 구토, 설사와 변비를 호소하였다. 입원 첫 며칠동안 발열과 오한이 있었으나 곧 사라졌다. 호흡곤란, 흉통, 토혈, 혈변, 피뇨, 혈뇨, 배뇨통 등은 없었다. 과거력상 2년전에 북미지역을 여행한 경험이 있었으나 일상적인 음식물 이외에 특별히 섭취한 것은 없었다. 간혹 약수나 생수를 마신 적이 있으나 일시적으로 소량 마셨을 뿐이었다.

본원에 입원할 당시 체온은 36.5°C, 혈압은 110~140/70~90 mmHg이었다. 혈색소는 10.1 g/dl, 헤마토크리트 30.3%, 백혈구 7500/mm³ (중성구 80.4%, 림프구 13.4%, 단핵구 3.5%, 호산구 2.3%) 혈소판 499,000/mm³, 적혈구침강속도 124 mm/hr, 프로트롬빈시간 95%, 부분트롬보플라스틴시간 28초, 혈청 칼슘 8.1 mg/dl, 인 3.1 mg/dl, 혈중 요소질소 6 mg/dl, 혈청 크레아티닌 0.9 mg/dl, 요산 2.1 mg/dl, 콜레스테롤 129 mg/dl, 단백질 6.2 mg/dl, 알부민 3.7 mg/dl, 총 빌리루빈 0.8 mg/dl, sGOT 60 mg/dl, sGPT 61 mg/dl, Na 132 mmol/l, K 4.4 mmol/l, Cl 101 mmol/l, 총 CO₂ 23 mmol/l이었다. 요검사는 정상이었고 혈청 HBs 항원은 음성이었으며 anti-HBs 항체는 양성이었다.

입원후 내시경적 위생검을 시행하였으나 채취된 표면 점막생검조직에서 비특이적인 만성위염상만을 보였다. 그러나 방사선학적 소견상 점막하종양을 포함한 위종양의 가능성을 배제하기 어려워 시험적개복술 및 고식적 위전절제술을 시행하였다. 수술도중 간 표면에서 0.5~1 cm 크기의 다발성 백갈색 소결절들이 발견되었고, 위상부 복막에서도 0.5 cm 크기의 다발성 백색 소결절들이 발견되어 각각에서 생검 조직을 채취하였다. 수술후 위절제소견을 바탕으로

로 결체조직성 질환의 가능성을 배제하기 위하여 병력조사와 여러 검사를 시행하였다. 환자에게는 천식이나 다른 과민성반응의 병력은 없었고 피부병변, 관절통, 근육통, Raynaud 현상도 없었다. Widal test, 혈청 VDRL, FANA, anti-dsDNA, RA 인자, LE 세포는 모두 음성이었다. 혈청 cryoglobulin은 양성이었으나 이에 대한 정량적 검사는 시행되지 않았다. 혈청 면역글로부린 검사에서 단일클론성은 없었다. ANCA는 음성이었다. 위점막, 혈액, 대변, 소변에 대해 세균 배양검사를 실시하였지만 모두 음성이었고 객담 도말에서 항산균은 발견되지 않았다. 결장검사 역시 정상소견을 보였다.

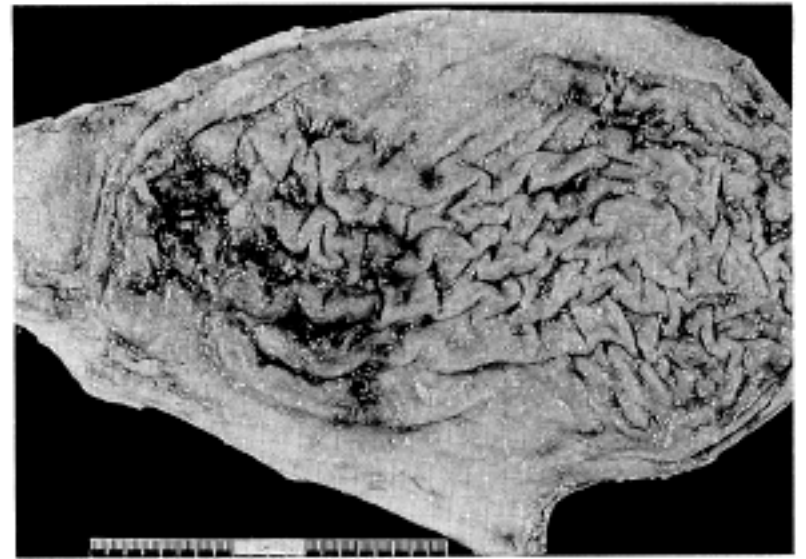


Fig. 1. Resected stomach opened along the greater curvature. The thickened mucosal folds of body and antrum reveal multiple shallow mucosal ulcerations and fresh hemorrhage. Similar lesions are also found in the fundus.

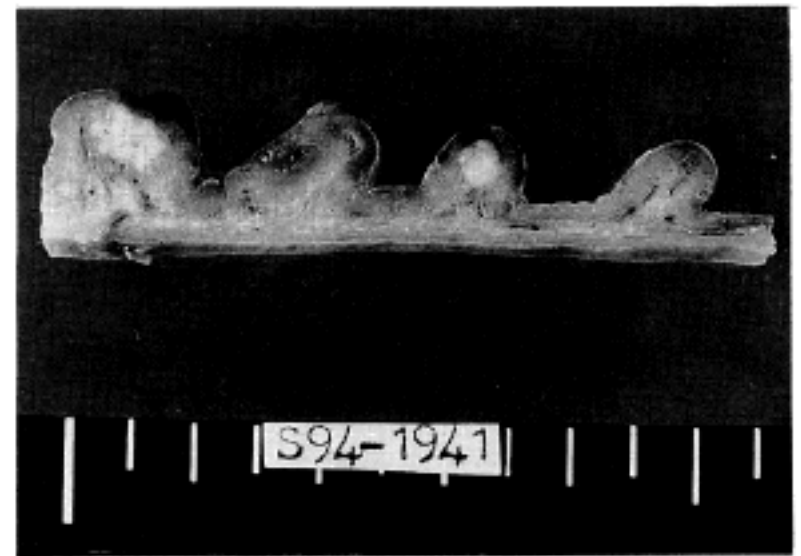


Fig. 2. Cut surface of the gastric wall shows multiple, ill-defined whitish necrotic nodules of 2mm in diameter in the submucosa of the thickened folds.

2. 병리학적 소견

절제된 위의 체부와 전정부의 위 주름이 매우 두꺼워져 있었고 이 부위의 점막은 다발성의 얇은 촛점성 궤양을 동반하였지만 비슷한 병변이 위저부에서도 발견되었다(Fig. 1). 두꺼워진 주름의 넓이는 정상 2~3배 정도이었고 평균 폭 및 높이는 각각 8 mm, 6 mm이었으며 이들의 단면에서 현미경적 크기로부터 2 mm에 이르는 하얀 소결절들이 점막하

조직내에서 다수 관찰되었다(Fig. 2). 현미경적으로 이들 소결절은 점막하부에 있는 작은 크기의 근육형 동맥의 괴사성 동맥염을 중심으로 한 염증성 병변이었다. 즉 침범된 소동맥벽은 전 동맥벽의 섬유소양 괴사와 이를 중심으로 심한 다형핵백혈구와 단핵구의 침윤을 보였으며(Fig. 3), 섬유소양 괴사 주위에는 백혈구과괴성 조직괴편과 비전락성 육아종이 함께 관찰되었다(Fig. 4). 점막하조직의 염증은 부분적으로 점막으로 파급되었고 호산구의 침윤이

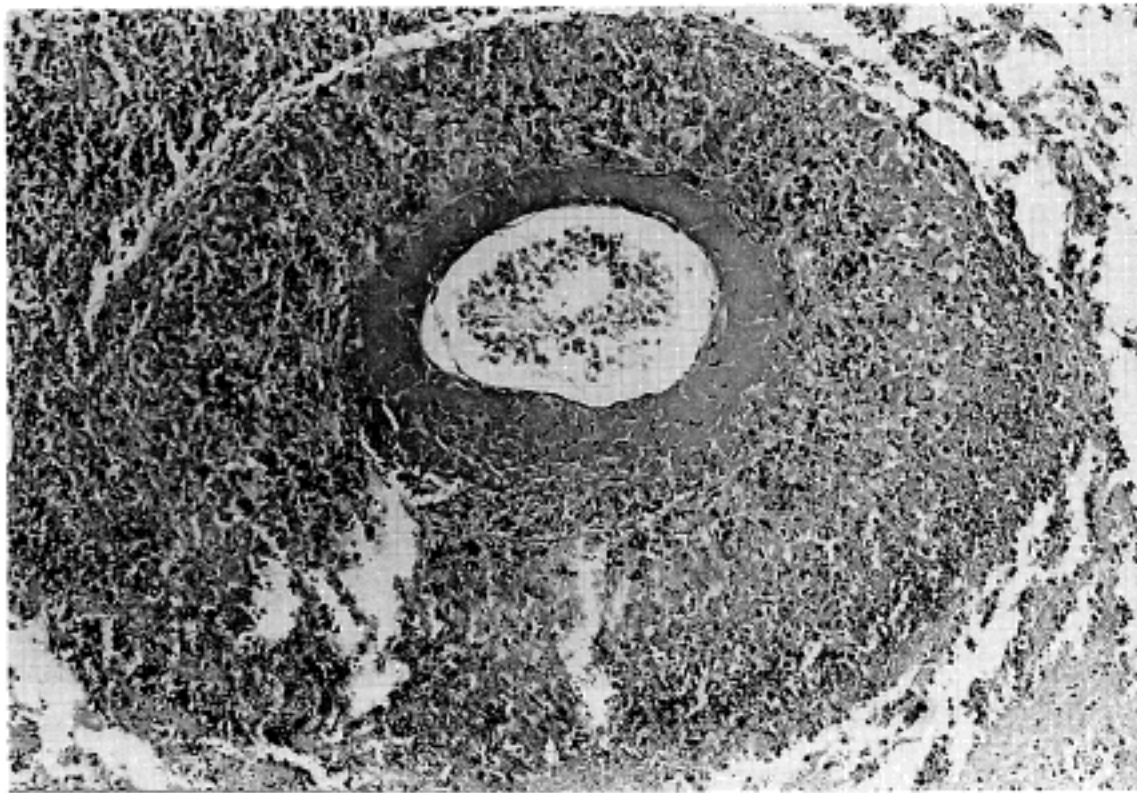


Fig. 3. Fibrinoid necrosis of small-sized muscular arteries with thick mantle of neutrophils and mononuclear cells in and around the involved vessels at the submucosa.

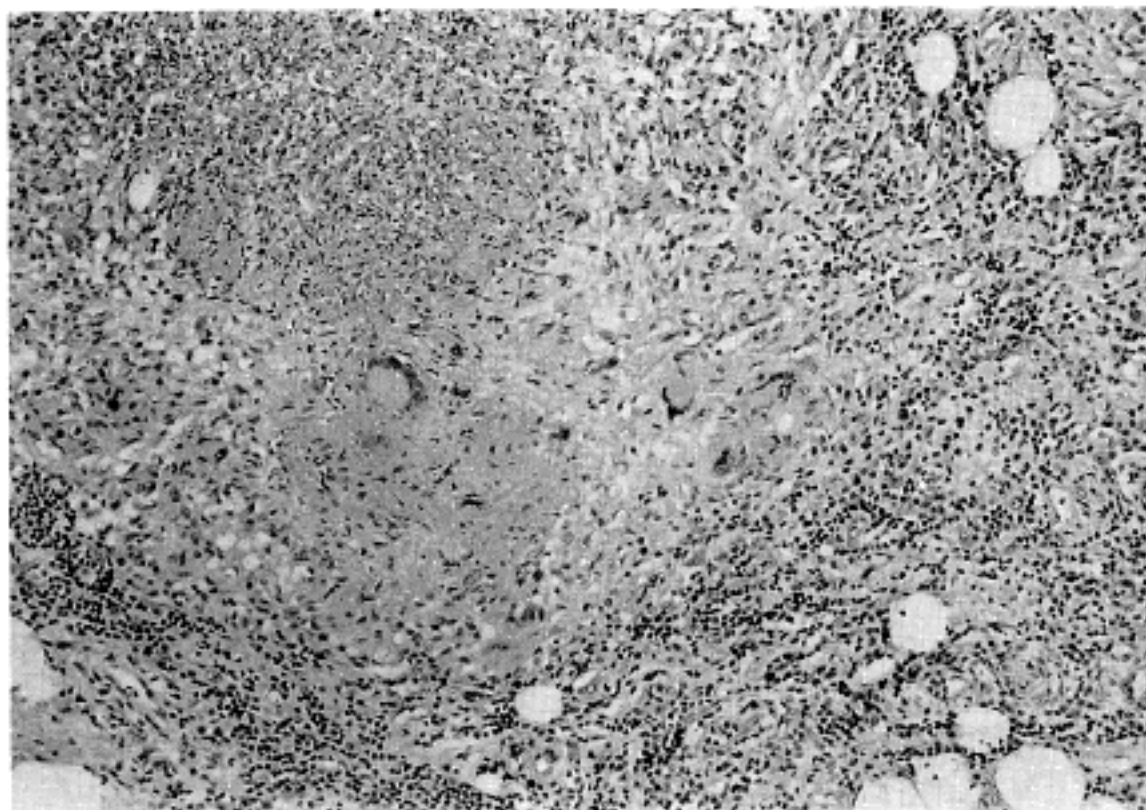


Fig. 4. The fibrinoid necrotizing vasculitic change accompanies an epithelioid granulomatous collections of histiocytes and giant cells with heavy infiltration of inflammatory cells. The infiltrates are composed of lymphocytes, plasma cells, neutrophils and eosinophils.

많이 관찰되었다. 혈관에서 떨어진 점막하 연부조직이나 점막근층에서도 이러한 괴사와 이를 둘러싼 백혈구과괴성 조직괴편이나 육아종이 있었다. 몇몇 세동맥에서는 호산구침윤을 동반한 혈관염이 관찰되었고(Fig. 5), 근육층과 장막하층의 세동맥에서도 혈관염이 관찰되었다. 그러나 위와 연결되어 있는 대망과 소망의 중간 크기 혈관에서는 특기 소견이 관찰되지 않았다. 간조직에서도 위에서와 비슷한 성상의 괴사와 그 주위를 둘러싼 육아종, 백혈구과괴성 조직괴편이 보였으나 괴사부위에서 혈관은 발견되지 않았다. 망에서는 여러 개의 점액섬유성 소결절이 관찰되었다. 항산균 염색, Giemsa 염색 및 Gomori methenamine silver 염색 표본에서 곰팡이나 세균은 관찰되지 않았다. 고정된 위조직을 대상으로 IgG lamda쇄 및 kappa쇄에 대한 면역형광검사를 시행하였으나 면역글로불린의 침착은 없었다.

고 찰

이 증례는 상복부 통증으로 발현되었고 다른 부위를 침범한 병력 또는 임상증후가 없어서 처음부터 위의 일차성 질환을 의심하였다. 방사선학적 검사에서는 위 종양의 가능성을 제시하였으나 내시경 검사에서 위의 궤양성 병변이 관찰되고 생검조직에서는 만성위염의 소견만 보임으로써 진단의 혼선을 초래하였다. 절제 위에서는 매우 뚜렷한 다발성의 괴사성 활동성 동맥염을 보여 혈관염 진단에 도달

하는데는 어려움이 없었다.

위장관을 침범할 수 있는 전신성 혈관염에는 여러가지가 있다. Henoch-Schoenlein 자반종의 60~80%, 류마티스성 관절염의 10~20%, 결절성다발성 동맥염의 45~55%, Churg-Strauss 증후군의 20~25%, Wegener 육아종증의 5~10%에서 위장관을 침범한다¹. 그러나 그 어느 것도 임상상의 발현이 1년 이상 위에 집중되어 나타나는 경우는 문헌상 기록되어 있지 않다. 그리고 수술후 지금까지 1년이상 추적 검사하였는데도 다른 부위를 침범한 근거는 나타나지 않고 있다.

혈관염의 분류에 적용되는 기준으로는 여러가지가 제안되어 있으나 침범된 혈관의 종류와 크기 그리고 육아종의 유무가 기본적인 감별점으로 이용되고 있다^{2~4}. 혈관의 종류는 그 크기와 조직학적 구성양상에 따라 구분되는데, 큰 크기 동맥은 해부학적으로는 대동맥과 그 주분지 및 폐동맥을 가르키며⁵ 조직학적으로는 중막층 전체에 10~15층의 탄력섬유가 배열되어 있는 탄력성 동맥에 해당한다^{6,7}. 중간크기 동맥과 소동맥은 조직학적으로 근육성동맥이며 탄력성동맥에 비하여 중막내의 탄력섬유양이 더 적고 내외 탄력섬유관이 뚜렷하다는 점으로 구별된다. 세동맥의 기본적인 구조는 소동맥과 같다. 따라서, 세동맥은 직경이 100 um 내외이거나 근육층이 1~2층인데 비해 소동맥은 그보다 크고 근육층이 두꺼운 점으로 구별하나 정확한 조직학적 감별점은 없다^{6,7}. 정맥도 동맥처럼 3층으로 구성되

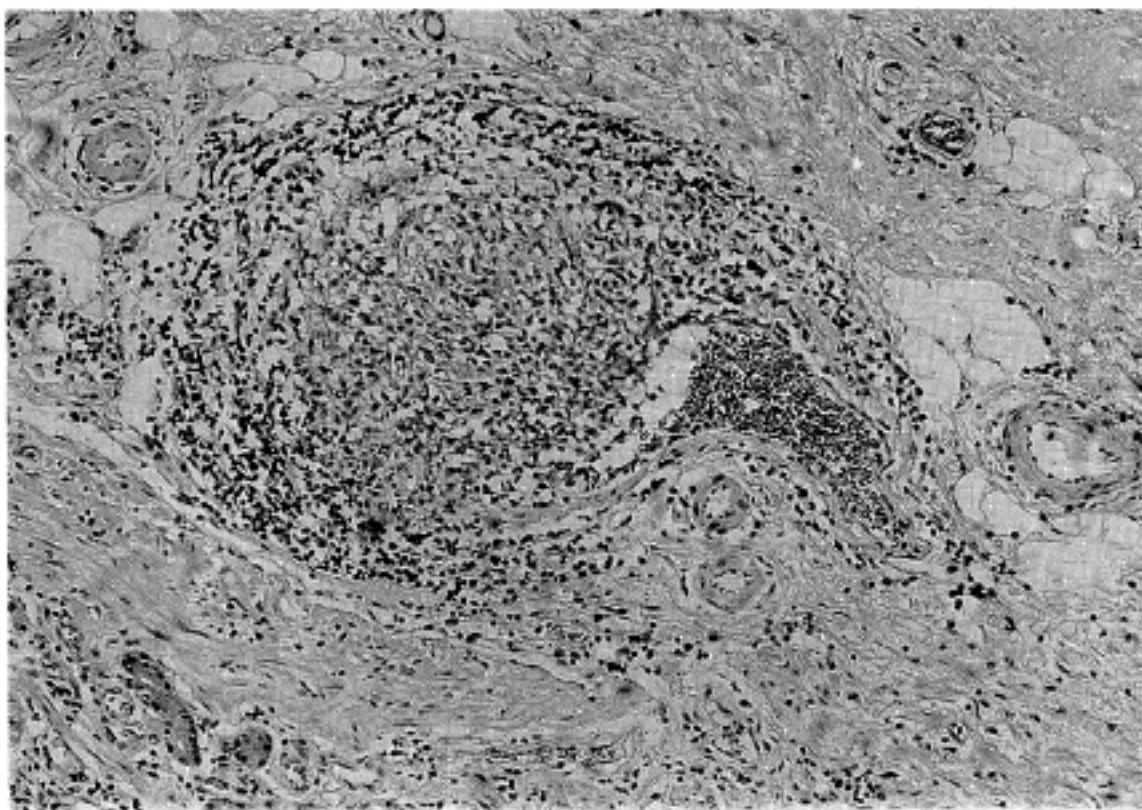


Fig. 5. A few venules are also involved and show necrosis of the vessel wall.

Table 1. Vessel size, histologic feature and clinical presentation of various vasculitidis [modified from 2,4]

	Size of vessels	Histological findings	Clinical features
Polyarteritis nodosa	small & middle sized muscular arteries	necrotizing vasculitis	mesenteric artery aneurysm
Churg-Strauss syndrome	small arteries, veins	necrotizing vasculitis extravascular granuloma	allergy history pulmonary involvement
Henoch-Schölein purpura	capillaries, venules	leukocytoclastic vasculitis	nonthrombocytopenic purpura
Cryoglobulinemia	capillaries, venules	leukocytoclastic vasculitis amorphous eosinophilic materials in lumen	Raynaud phenomenon cryoglobulin (+)
Rheumatoid arthritis	capillaries, venules	leukocytoclastic vasculitis	arthritis, RA factor (+)
Lupus erythematosus	capillaries, venules	leukocytoclastic vasculitis	anti-ds-DNA (+) FANA (+)
Wegener's granuloma	small vessels	necrotizing vasculitis necrotizing granuloma	upper & lower respiratory tract involvement renal glomeruli involvement
present case	small arteries, venules	necrotizing vasculitis extravascular granuloma	no specific symptoms or sign cryoglobulin : (+), nonspecific

어 있으나 그 경계는 뚜렷하지 않으며 벽 두께가 얇고 내강이 큰 것이 동맥과의 차이점이다⁶.

이러한 혈관의 조직학적 구조에 바탕을 두고 침범한 혈관의 종류에 따라 혈관염을 분류하는 것 이외에 각 질환의 특징적인 임상소견 역시 매우 중요한 기준이 된다. 주요 각 혈관염에서 특징적으로 나타나는 임상양상, 혈관의 크기, 조직병리학적 소견을 본 증례와 비교하여 보면 Table 1과 같다.

대개의 혈관염 증례에서는 기왕에 피부생검이나 근육생검 등에 의하여 혈관염으로 진단받은 환자에서 위장관증상이 나왔을 때 위장관 혈관의 침범을 의심하며, 생검조직에서 직접 혈관염을 보기는 어려우나 간혹 생검된 점막조직의 허혈성괴사가 관찰될 때 혈관염을 의심할 수 있다. 결절성다발성동맥염에서의 장간막 동맥류나 Churg-Strauss에서의 천식과 같은 특징적인 임상소견이 있을 때 보다 구체적인 진단이 가능하다. 본 증례는 상복부 통증외에는 전혀 다른 병력, 임상 증상이나 소견, 다른 장기의 병

변이 없으면서 위에 주병변을 보이고 간 및 대망에서 소수의 괴사성 혈관염이 발현한 점이 매우 특이하다.

Henoch-Schoenlein 자반증에서는 전형적으로 모세혈관후 세정맥에 백혈구파괴성 혈관염이 나타나며 간혹 소장외 침범을 경험하게 된다. 본 대학에서 절제된 혈관염성 위장관질환 2예 모두가 Henoch-Schoenlein 자반증에 동반된 것 들이었다. 본 예의 혈관염은 모세혈관염의 근거 없이 주로 작은 크기의 동맥을 침범하고 있으며, 혈관의 부위에 괴사나 육아종이 동반되어 있는 것도 Henoch-Schoenlein 자반증의 조직소견에는 맞지 않는다.

본태성 혼합성 한냉글로불린혈증의 20%에서 위장관을 침범하고 조직학적으로는 작은 크기나 중간 크기의 혈관에 괴사성 혈관염이 생긴다^{8,9}. 또한 B형 간염바이러스 감염자에서 한냉글로불린혈증이 나타날 수 있는 점을 볼 때, 이 환자에서 B형 간염바이러스 항체가 양성이고 한냉글로불린이 검출되는 점

이 이 질환의 가능성을 생각하게 한다. 그러나 본 예와 같이 육아종과 호산구 침윤을 동반하지 않으며 한냉글로불린혈증의 특징인 피부병변 등의 임상상이 동반되지 않아 이에 전혀 부합되지 않는다. 더욱이 이 환자의 경우 한냉글로부린 치의 정량적 검사가 시행되지는 않았으나 알부민/글로부린 비가 역전되지 않은 것으로 미루어 보아 글로부린의 증가가 비특이적인 정도에 불과한 것으로 생각된다.

본 증례의 조직학적 소견은 결절성다발성동맥염의 경우와 매우 유사하다. 또한 결절성다발성동맥염에서는 위장관, 장간막, 간, 신장이 흔히 침범되며 위장관계 증상은 30~50%에서 나타나고¹⁰ 담낭 등의 장기에 단독성으로 나타나기도 한다. 조직학적으로는 작거나 중간 크기의 동맥에서 섬유소양 괴사를 동반하는 괴사성혈관염이 관찰되지만 육아종은 동반되지 않는다⁴. 비록 본 예에서 간이나 망에서 보인 괴사성 병변내에서 중간 크기 동맥의 침범이 보이지 않았으나 혈관염 주변병변과 비슷하여 결절성다발성동맥염이 내재될 가능성이 있다. 다만 육아종을 동반한 점은 이와 맞지 않는다.

전신성홍반성낭창때는 오심, 구토, 설사 등의 위장관계 증상이 50%에서 발현하며 오랜 질병경과를 거치면서 피부, 신 병변을 동반한다. 이러한 위장관계 증상은 치료제에 의한 부작용인 경우가 많고 실제로 위장관계에 병변을 동반하는 빈도는 정확하지 않다. 몇몇 예에서는 위장관계 병변이 다른 증상에 선행하여 발생한 보고가 있다¹¹. 본 환자는 전신성홍반성낭창의 진단기준으로 간주되는 관절염, 피부발진, 경련, 빈혈, 백혈구감소증, 흉막염, 단백뇨등의 여러가지 임상소견중 어느 것도 관찰되지 않았으며 LE cell, anti-dsDNA, VDRL등도 모두 음성이어서 전혀 부합되지 않는다¹². 한편 위절제후 지금까지 다른 부위를 침범한 근거는 없다.

본 증례에 나타난 혈관염은 소동맥과 세정맥을 침범하고 이를 둘러 싸고 섬유소성괴사를 주로 한 혈관염을 보이며 이를 둘러싼 육아종, 호산구 침윤이 있는 점은 Churg-Strauss 증후군에서 보이는 혈관염에 매우 흡사하다⁴. 그러나 Churg-Strauss 증후군에서는 육아종이 발견되기 이전에 천식의 병력이 있는 경우가 대부분이며 말초혈액내 호산구 증가를 동반한다. Chumbly 등은 30예의 Churg-Strauss 증후군을 분석한 바 24예에서 천식경력이 먼저 있었고 나머지 6예에서도 천식 발현과 함께 전신적인 증상을 보였다고 보고하였다. 문헌상 이 증후군의 1예에서 위궤양이 있었고 4예에서 결장의 가성폴립이 관찰되었으나, 위장관계의 혈관염성 병변으로 처음 발

현한 예는 없었다¹³.

최근 혈관염에서 항-중성구 세포질항체(antineutrophilic cytoplasmic antibodies, ANCA)가 자가면역성 기전을 통하여 혈관염 생성에 관여할 것으로 추측하고 Wegener 육아종증, 현미경성 다발성 혈관염(microscopic polyangiitis), Churg-Strauss 증후군등을 ANCA-관련 혈관염으로 따로 구분하여 부르는 경향이 있다¹⁴. 따라서 ANCA가 이 들 질환의 진단과 추적관찰에 이용되고 있다¹⁴. Wegener 육아종증의 경우 cANCA가 95%의 특이도, 질환이 활성화기에 있을 경우 거의 100%의 민감도를 가지고 있으며¹⁵, 현미경성 다발성 혈관염 환자의 70%에서는 pANCA가 관찰된다¹⁶. pANCA는 다른 혈관염에서도 관찰되지만 그 빈도가 낮아서 한 연구에 따르면 전신성 홍반성 낭창 38예중 2예, Churg-Strauss 증후군 5예중 1예, 전신적인 Wegener 육아종증 168예중 2예에서 양성으로 보고되었다¹⁷. 결절성다발성동맥염에서는 ANCA가 검출되지 않는다¹⁴. 본 증례는 ANCA 음성이어서 이 소견이 진단에 특별한 도움을 주지는 못하였다.

위장관계에서 혈관염이 출현하는 경우 그 임상적 발현은 비특이적인 위장관계 증상으로 나타나며, 혈변이 있거나 방사선학적 검사상 미만성 염증이나 종괴를 보일 경우 염증성 장질환이나 종양성 병변을 생각해 한다. 더군다나 내시경적생검을 시행하더라도 점막만이 채취되기 때문에 비특이적 점막염증만을 보인다. 혈관염 자체는 주로 점막하층에서 관찰되기 때문에 위장관계의 혈관염을 진단하는 데에는 많은 어려움이 따르며 본 예와 같이 절제조직이나 부검자료에 대한 진단에 의존하게 된다. 이상의 감별진단을 바탕으로 본 증례에서 보인 위의 육아종성 괴사성 혈관염은 지금까지 기술된 어느 유형에도 부합되지 않는 소견이라고 해석된다. 물론 본 예의 혈관염의 진단에 있어서는 조직학적 소견뿐만 아니라 전신적인 증상, 병력, 검사소견등이 중요한 역할을 하기 때문에 조직학적 소견만으로 이 혈관염의 원인질환을 밝히려 하는 것 자체에 무리가 있을 것이다. 따라서 앞으로 이 환자에게 어떤 다른 증상이 나타나는가를 계속 추적 관찰함으로써 저자들의 추정을 보다 정확하게 검정할 수 있으리라고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Lie JT. Vasculitis and the gut: Unwitting partners or strange bedfellows. *J Rheumatol.* 1991; 18: 647-8.
2. Camilleri M, Pusey CD, Chadwick VS, Rees AJ.

- Gastrointestinal manifestations of systemic vasculitis. *Q J Med* 1983; 206: 141-9.
3. Jorizzo JL. Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 106S-10S.
 4. Lever WF, Lever GS. Vascular diseases. In *Histopathology of the Skin*. 6th ed., J.B. Lippincott Company. Philadelphia. 1983: 164-89.
 5. Williams PL, Warwick R. Angiology. In *Gray's Anatomy*, 36th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1980; 622-30.
 6. Gallagher PJ. Blood vessels. In Sternberg SS ed, *Histology for Pathologist*. Raven Press, Ltd. New York. 1992; 195-213.
 7. Ross MH, Reith EJ: The cardiovascular system. In *Histology: A Text and Atlas*. Harper & Row Publishers, Inc. New York. 1985; 278-301.
 8. Baxter R, Matilda NM, Bloom RJ, Kosek J. Gastrointestinal manifestations of essential mixed cryoglobulinemia. *Gastrointest Radiol* 1988; 13: 169-72.
 9. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 40-1984. *New Engl J Med* 1984; 311: 904-11.
 10. Roikjar O. Perforation and necrosis of the colon complicating polyarteritis nodosa. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 385-6.
 11. Hoffman BI, Katz WA. The Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus : A review of the literature. *Sem Arthr Rheum* 1980; 9: 237-47.
 12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-77.
 13. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc*. 1977; 52: 477-84.
 14. Gross WL, Csernok E, Helmchen U. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, autoantigens, and systemic vasculitis. *APMIS* 1995; 103: 81-97.
 15. Nolle B, Specks U, Ludemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med* 1989; 111: 28-40.
 16. Gross WL, Hanschild S, Mistry N. The clinical relevance of ANCA in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1993; 93(Suppl. 1): 7-11.
 17. Ulmer M, Rautmann A, Gross WL. Immunodiagnostic aspects of autoantibodies against myeloperoxidase. *Clin Nephrol* 1992; 37: 161-8.
-