

# Menetrier 병

-2예 보고-

전북대학교 의과대학 병리학교실 및 <sup>1</sup>전남대학교 의과대학 병리학교실

김 주 현 · 이 동 근 · 정 상 우<sup>1</sup>

## Menetrier's Disease

-Report of two cases-

Joo Heon Kim, Dong Geun Lee, and Sang Woo Juhng<sup>1</sup>

Department of Pathology, Medical school, Chonbuk University, Chon-Joo 560-180, Korea

Department of Pathology, Medical School <sup>1</sup>Chonnam University, Kwangju, Korea

Menetrier's disease is characterized by enlarged gastric folds with foveolar hyperplasia and cystic dilatation of gastric glands. The additional biochemical features of hypoproteinemia, hypochlorhydria, and increased gastric mucus are often encountered. The pathogenesis and etiologic factors have not been clearly defined. In this report, we present two cases of Menetrier's disease in the stomach, one occurring in a 38-year-old male, associated with massive hematemesis, and the other in a 39-year-old male. Grossly, both cases showed marked giant gastric rugal folds resembling cerebral convolutions, sparing the antral portion. Microscopically, the giant gastric rugal folds consisted of the striking foveolar hyperplasia accompanied by an occasional presence of the smooth muscle fibers from the muscularis mucosa. The immunohistochemical stain revealed an intense positive reaction for transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) and epidermal growth factor receptor (EGF-R) in the majority of mucous cells throughout the gastric mucosa and parietal cells, but did not reveal for epidermal growth factor (EGF). We suggested that TGF- $\alpha$  and EGF-R might be involved in the pathogenesis of Menetrier's disease. (**Korean J Pathol 1998; 32: 142 ~ 146**)

**Key Words:** Menetrier's disease, Hematemesis, Immunohistochemistry, Pathogenesis

### 서 론

Menetrier병은 Menetrier가 위암종이 동반된 한 예로 polyadenomas en nappe의 진단명으로 처음 보고하였으며,<sup>1</sup> 그 발생기전 및 생물학적 성상은 아직 확실하게 규명되어 있지 않다. 이 질환은 조직학적으로 위 고유선을 포함한 위선 전체의 증식 또는 위와상피의 증식 및 낭성확장을 특징으로 하는 질환으로 식후 심와부 불쾌감의 가벼운 증상에서부터 저단백혈증에 의한 부종, 위

장관 출혈, 체중감소, 감염 및 심혈관계 질환 등 다양한 임상적 증상이나 질환을 동반할 수 있다. 본 대한병리학회지에는 1예의 보고례만이 있으며,<sup>2</sup> 국내에서는 발생빈도가 적어 대량토혈을 동반하거나 외과적으로 전위절제술을 시행한 검체에 대한 증례는 접할 기회가 적을 것으로 사료된다. 이에 저자들은 전위절제술을 시행한 후 추적조사를 한 결과 좋은 예후를 보이고 있는 Menetrier병 2예를 경험하고 본 질환의 병리기전을 규명하는데 도움이 되고자 임상적 소견과 병리조직학적 소견 및 면역조직화학적 검색결과를 종합하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

접 수: 1997년 8월 9일, 게재승인: 1997년 10월 30일  
주 소: 전북 전주시 덕진구 금암동 산 2-20, 우편번호 560-180  
전북대학교 의과대학 병리학교실, 김주현

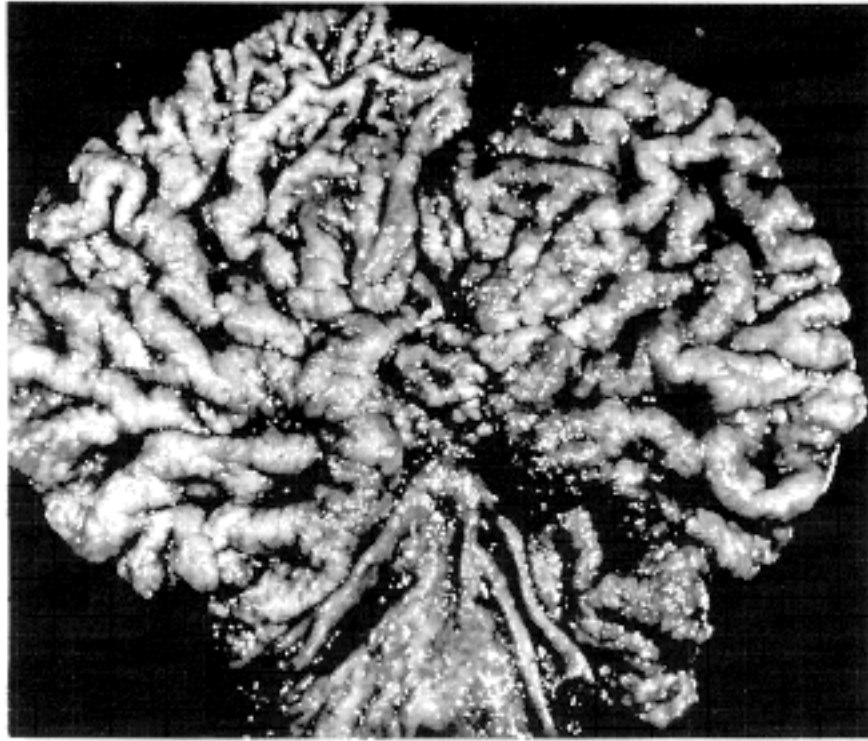


Fig. 1. Diffuse giant mucosal folds in the fundus and body of the stomach, with sparing of antrum (Case 1).

증례보고

증례 1.

환자는 38세 남자로 토혈을 주소로 내원하였으며 안면부의 미약한 부종 및 빈혈상을 보였다. 과거력에서 환자는 오랜 기간동안 지속적인 음주의 경력이 있었으며 가족력상 특이소견은 없었다. 내원 당시의 검사실 검사소견상 총단백 4.3 gm/dl, 알부민 2.5 gm/dl, 혈색소 9.8 g/dl이었으며 상부위장관에 대한 조영검사에서 대만부를 따라서 위 근위부의 거대점막주름이 관찰되었다. 내원 이후 내과적 치료를 받아오던 환자는 내원 19일째 지속적인 대량토혈로 외과적 전위절제수술을 시행받았다. 육안소견상 위는 유문부를 제외하고는 위벽이 전반적으로 두꺼워져 있었고 위점막은 대뇌의 뇌회선과 유사한 모양을 보였으며 점막하 출혈소견도 관찰되었다 (Fig. 1). 거대주름의 높이는 평균 1~2 cm에 이르렀으며, 점막의 두께는 약 6 mm 이었다. 환자는 수술후 54개월이 지났으나 좋은 건강상태를 유지하고 있다.

증례 2.

환자는 39세 남자로 내원 일주일 전부터 발생한 상복부 통증 및 지속되는 체중감소를 주소로 내원하였다. 상부위장관 조영검사 및 복부전산화단층 검사상 진행성 위암종 또는 악성 림프종의 의진하에 위내시경적 생검을 시행하였으나 만성 위염의 소견만을 보였다. 검사실 검사소견에서는 총단백 6.1 gm/dl, Albumin 3.2 gm/dl 이었다. 이후 외과적 전위절제수술을 시행받았으며 육안 소견상 원위 유문부를 제외한 위 저부 및 체부의 점막은 대뇌의 뇌회선과 유사한 모양 또는 용종양 소견을 보였으며, 거대주름의 평균높이는 1~1.8 cm, 점막의 두께는 약 5 mm 이었다 (Fig. 2). 환자는 수술 후 30개월

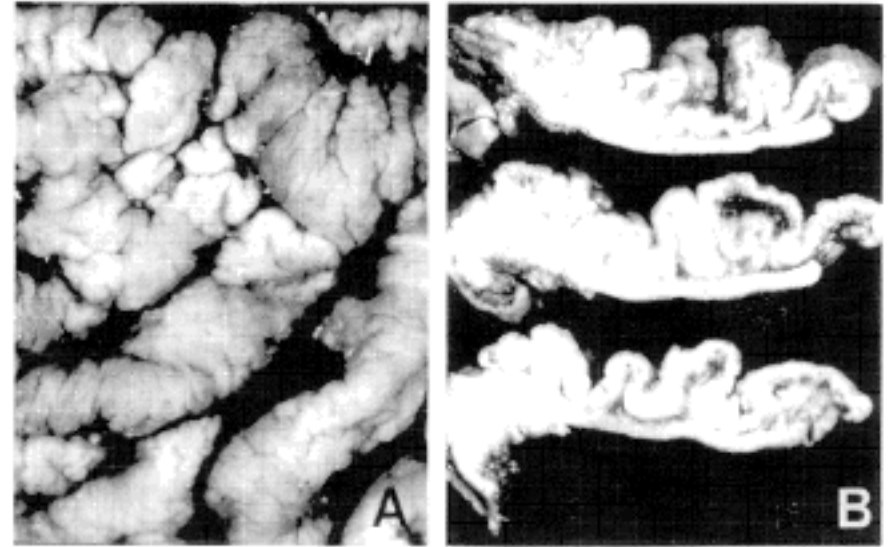


Fig. 2. (A), (B) Close-up views of the Menetrier's disease (Case 2), including the full-thickness section from the body of the stomach.

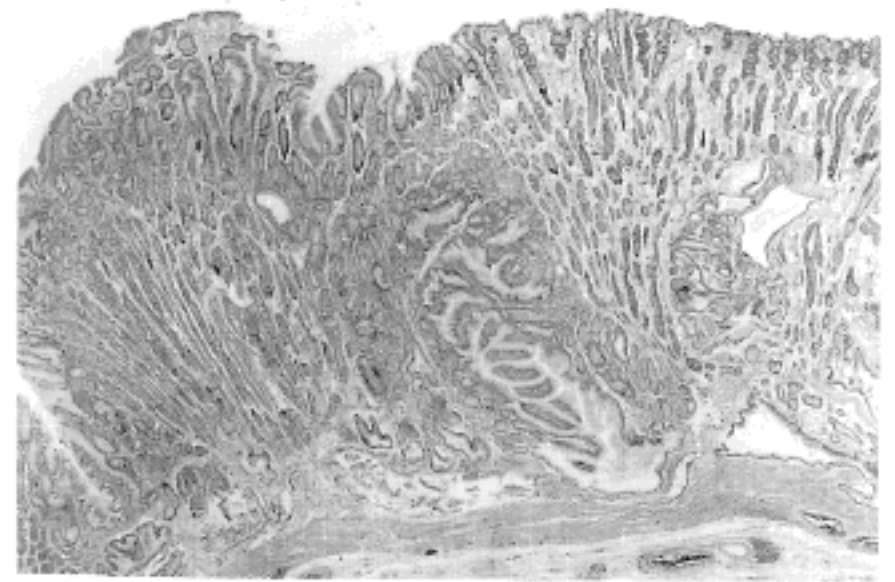


Fig. 3. Marked foveolar hyperplasia accompanied by tortuosity and cystic dilatation (Case 1).

이 지난 현재 수술에 의한 식도의 협착증 이외에 이상 소견은 보이지 않고 있다.

**병리조직학적 소견:** 광학현미경적 소견상 두에 모두 점액분비 상피세포의 현저한 증식과 부종으로 인하여 점막층이 두꺼워져 있었으며, 위와상피의 연장 및 사행성 변화, 다양한 크기를 보이는 분비선의 낭성 확장, 부분적인 위 고유선의 위축이 관찰되었다 (Fig. 3). 육안적인 거대점막주름 또는 용종양의 점막소견은 점액 분비 상피세포와 선구조의 증식과 더불어 증식성 선와사이로의 평활근 섬유소의 비대 및 확장으로 구성되어 있었다. 위와상피세포의 이형성 소견은 관찰되지 않았으며, 다양한 크기의 낭성 확장을 보이는 점막선 구조의 고유근층 및 점막하층내로의 함입소견과 정도의 단핵염증 세포 침윤이 관찰되었다 (Fig. 4). 점막하층은 부종과 염증세포의 침윤에 의하여 두꺼워져 있었으며 근육층에서는 교원질 섬유소와 평활근 섬유소의 불규칙한 혼재에 의하여 두꺼워져 있는 부분도 관찰되었다. 위점막 소와에서 다수의 Helicobacter pylori가 관찰되었으며 림프여포

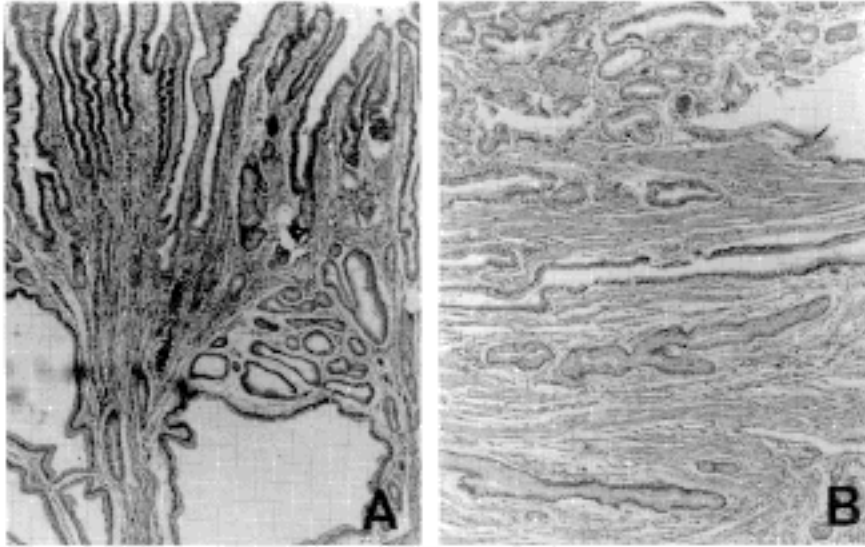


Fig. 4. Cystic dilatation of the deeper crypts lined by mucous secreting epithelium (A) and extension beyond the muscularis mucosa (B).

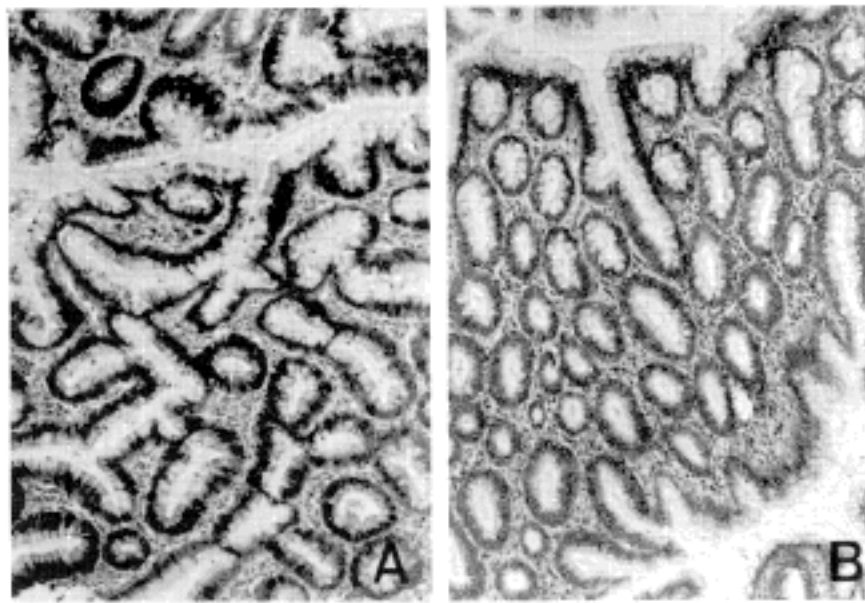


Fig. 5. Immunohistochemical stains for TGF- $\alpha$  (A) and EGF-R (B) show strong positive reactions in the foveolar epithelium.

의 형성이 동반되어 있었다. Periodic acid-Schiff (PAS) 염색 및 diastase를 전처리한 PAS 염색에서 증식된 위와 상피의 표면부에서부터 기저부의 상피세포까지 전반적으로 증가된 양성소견을 보여 중성점액분비의 증가소견을 알 수 있었으며 확장된 선구조내의 점액에서도 강하게 발현되었다.

**면역조직화학적 소견:** 두 예 모두 포르말린으로 고정된 파라핀 포매체를 4  $\mu$ m의 두께로 박절한 후 capillary gap action의 원리를 적용한 MicroProbe system (Fisher Co.)을 이용하여 시행하였다.

일차항체는 단클론성 Transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ , Oncogene sciences), epidermal growth factor (EGF, Santa Cruz Co.), epidermal growth factor receptor (EGF-R, Santa Cruz Co.) 항체를 각각 1:30으로 희석하여 20분간 반응시켰으며, 통상적인 염색방법을 사용하였다. 면역조직화학적 염색결과는 TGF- $\alpha$ 와 EGF-R의 경우 2예 모두 위병변부에서 점막층 표면부위의 증식된 상피세포에서부터 심외부의 상피세포까지 세포질내에

서 미만성으로 강양성 소견을 보였으며 벽측세포에서도 양성 반응을 보였다 (Fig. 5). 그러나 EGF는 음성 소견을 나타내었다.

### 고 찰

위 점막주름의 심한 비후를 보이는 전형적인 Menetrier병의 병리조직학적 소견은 만성염증의 동반없이 발생한 위와상피세포의 과도한 증식을 주로 한다.<sup>3-7</sup> 본 질환은 일반적으로 증식성 또는 증대성 위병증의 한 형태로 간주되나 점막층내 염증세포의 침윤 및 점막고유선의 위축성 변화가 다양하게 동반될 수 있으며, 특히 고유점막층 및 위와상피세포내 많은 림프구 침윤을 동반하는 증례들도 있어 증대성 림프구성 위염(hypertrophic lymphocytic gastritis)과의 감별진단 및 질병 연관성에 대하여 논란의 여지가 있다.<sup>8</sup> 발생연령은 20대에서 80대까지 다양하지만 대부분은 40대에서 60대의 연령층에서 호발하고 여성보다는 남성에서 2~3배가 많으며 소아에서도 드물게 보고되고 있다.<sup>9</sup> 임상증상은 식후 상복부 동통 또는 불쾌감이 가장 흔하나 식욕부진, 오심, 구토, 설사, 체중감소, 부종 등의 비특이성 증상이 동반될 수 있으며 본 증례에서와 같이 토혈이나 위궤양 및 위장관 출혈이 합병증으로 발생할 수 있다. 증례 1의 경우 대량토혈을 동반하였으나 정확한 출혈점을 찾을 수 없었으며, 아마도 표재성 위염에 동반된 출혈로 추정된다. 한편, 적어도 1년 이상 추적검사가 가능했던 Menetrier병을 가진 환자의 10~15% 내외에서 위선암종의 발병이 보고되어 있어 본 질환이 밀접한 전암인자로서의 가능성이 있으며 적극적인 치료 및 지속적인 추적조사가 요구된다.<sup>3-6</sup> 검사실 검사소견에서 과분비성 단백소실, 혈청 알부민의 감소, 및 저나트륨혈증이 Menetrier병 환자의 절반가량에서 동반될 수 있으며, 전자의 소견은 알부민의 반감기 감소 및 위점액을 통한 단백질 함량의 비선택적인 소실 때문이다.<sup>4,10</sup> 진단은 임상증상 및 상부위장관에 대한 방사선적 조영검사에서 처음 의심되어지며 내시경 및 수술적 검체를 통하여 확진될 수 있다. Menetrier병의 진단적 적용은 주로 위의 체부를 침범하는 거대점막 주름과 광학현미경적 검색에서의 위점막 점액분비세포의 과도한 증식 및 단백질 소실과 관련된 증후군성 병변에 사용되나, 임상적 및 병리조직학적 진단기준이 위점막상피세포의 과도한 증식 이외에는 명확하게 정의되어 있지는 않다.<sup>3-8,12</sup> 육안적으로 보이는 거대점막주름은 조직학적으로 점액분비 선와상피세포의 증식에 의하여 형성되는데 거대점막을 보일 수 있는 악성 림프종, 진행성 위선암중에서 제4형의 침윤성 위선암종, 매독, 결핵, Zollinger-Ellison syndrome, 과증식성 과분비성 위병증 등과 감별해야 되며, 특히 후자의 경우 위병변에서 벽측세포의 증식정도와 혈청의 가스트린과 위산 및 펩신의 분비정도를 측정함이 감별진단에 도움이 된다. 또한 점액분비선 구조의 와해

및 점막근육관 또는 점막하로의 선구조 합입소견이 자주 동반되는 경우 분화도가 좋은 침윤성 선암종과의 주의 깊은 감별을 요한다. 본 질환이 의심되는 경우 위내시경을 통한 생검을 시행하지만 위음성소견을 보이는 경우가 많다. 따라서 점막 전층을 통한 생검이 요구되며 방사선 소견 및 육안소견이 절대적으로 도움이 될 수 있다. Menetrier병은 지속적인 만성적인 임상진행을 보이거나 자연치유 또는 위축성 위염의 양상으로 자연전환된 예도 보고 되어있다.<sup>10</sup> 본 증례들에서 관찰되는 점막상피와의 확장 및 점액물질의 축만, 점막층과 점막하층의 단핵세포의 침윤 및 교원섬유 증식 등의 광학현미경적 소견은 본 질환의 본태가 만성적으로 진행되어 왔음을 뒷받침하는 소견으로 사료된다. 한편, 본 증례들에서 육안적으로 용종이나 결절처럼 보이는 점막병변에서 점액분비 선화상피세포의 증가 및 점막근육관의 평활근섬유의 비대 및 증식성 선화사이로 확장이 관찰되는 바, 이러한 소견들은 본 질환이 과오종성 병변을 동반한 질환의 일환일 가능성도 고려해보아야 한다. 일반적으로 Menetrier병의 치료를 보면, 위장관을 통한 단백질의 소실이 있는 경우 약물투여에 의하여 형태학적 변화가 동반된 없이 단백질소실에 의한 증상회복이 보고되어 있으나<sup>11</sup>, 지속적인 임상적 증상이 있는 경우에는 부분적 또는 전위의 수술적인 절제가 요구되며 이러한 경우 복부의 불편감, 체중감소, 부종 등의 임상적 증상의 호전 및 암종으로의 전환 등의 말기 합병증을 예방할 수 있다.

본 질환의 발생기전에 대하여 선천성 질환, 내분비병증의 결과, 위산과분비성 위병증 또는 림프구성 위염과 같은 위염증성 병변의 말기병증, 자가면역성 질환, 알레르기성 질환, 위장관의 기계적 폐색, cytomegalovirus 등에 의한 바이러스 감염 등과 관련지어 보고되어 왔으나 아직은 어떠한 주장도 이를 완전히 설명하지 못하고 있다.<sup>12,13</sup> 근래에는 *Helicobacter pylori*의 감염이 발생기전에 관여한다는 주장<sup>14</sup>과 EGF 관련 펩타이드와의 연관성<sup>15-17</sup> 등이 보고되고 있다. Bayerdorffer등<sup>14</sup>에 의하면 Menetrier병을 가진 환자들의 위체부 병변에서 *H. pylori*가 90% 이상 감염되어 있으며 *H. pylori*의 감염정도 및 위염증의 활성도가 본 질환의 병변 발생과 밀접한 연관성이 있음을 주장하였고 *H. pylori*의 제거시 거대점막주름이 정상적으로 환원됨을 관찰하였다. 본 증례 모두에서도 위와내에서 다수의 *H. pylori*의 감염이 관찰되었으나 정상인이나 다양한 위질환군에서도 이 세균에 의한 많은 비특이성 감염이 보고되어 있어 *H. pylori* 감염이 Menetrier병의 발병 과정의 한부분에 관여되었으리라 추정할 수는 있으나 중요한 발병결정요소는 아닌 듯하다. EGF 관련 펩타이드 및 그 수용체는 위장관의 기능과 관련지어 여러방향으로 연구가 이루어져 왔으며 특히 TGF- $\alpha$ 와 EGF는 벽층세포에 의한 위산분비를 억제하고 위점액의 분비를 촉진하며 위점막손상에 대한 세포 방어 및 위와상피세포의 증식을 유도하는 자극원으로

서의 기능이 잘 알려져있다.<sup>15,16</sup> EGF-R는 존재영역에 따라 세포외 EGF-결합영역과 세포막 영역, 그리고 리간드와 결합에 의하여 자극되는 내재성 tyrosine kinase의 활성도를 가지는 세포내 영역으로 구성되어 있으며, TGF- $\alpha$ 나 EGF와 같은 EGF 관련 펩타이드에 대한 공통된 수용체로 작용하고, 이 수용체의 과다발현 또는 비정상적인 활성화에 의하여 세포내 DNA 합성 및 세포 성장이 유발된다.<sup>15</sup> Dempsey등<sup>16</sup>은 Menetrier병 환자의 위점막병변에 대한 TGF- $\alpha$ 의 면역조직화학적 검색에서 증가된 면역반응성이 관찰되었으며, 또한 신선한 위병변의 상피세포에서 mRNA를 분리한 Northern blotting 분석에서 정상인에 비하여 TGF- $\alpha$ 와 EGF 수용체가 증가함을 보고하였다. 한편 TGF- $\alpha$ 는 위의 증식성 용종이나 만성 활동성 위염을 보이는 증식된 점막층에서도 증가된 면역반응소견을 보인다고 한다.<sup>17</sup> 저자들이 시행한 2예의 Menetrier병에 대한 면역조직화학적 염색에서 TGF- $\alpha$ 와 EGF-R가 벽층세포와 증식된 점막상피세포 전체에서 강하게 발현되었으며, EGF는 음성소견을 보여 본 질환의 발병기전에는 EGF가 관여하지 않은 것으로 생각된다. 한편, TGF- $\alpha$ 의 증가된 면역반응의 표현은 TGF- $\alpha$ 의 생물학적 기능과 Menetrier병에서 관찰되는 위와상피세포의 증식 및 위점액의 분비증가와 잘 부합되는 소견이라고 여겨진다. 두 증례들에 대한 면역조직화학적 발현양상을 본 질환의 발생기전과 연관지어 보면, TGF- $\alpha$ 와 같은 EGF 관련 펩타이드의 과도한 발현과 더불어 EGF-R의 신호전달체계 활성화가 관련되어 있을 것으로 생각되며, 더욱 많은 증례들에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

저자들은 토혈을 주증상으로하여 위절제술을 시행하여 호전된 환자를 포함한 Menetrier병 2예를 경험하고 임상적 소견과 병리조직학적 검색을 시행하고 본 질환의 발생기전과 연관지어 보고하고자 하였다.

## 참 고 문 헌

1. Menetrier P. Des polyadenomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. Arch Physiol Norm Pathol 1888; 1: 32-55, 236-62 (Cited by Am J Med 1977; 63: 644-52).
2. 김희경, 지현숙, 양문호, 이재구, 김용현, 박용철. 거대위점막비대증(Menetrier's disease) -1증례보고-. 대한병리학회지 1977; 11: 393-6.
3. Davis JM, Gray GF, Thorbjarnarson B. Menetrier's disease: a clinicopathologic study of six cases. Ann Surg 1976; 185: 456-61.
4. Scharschmidt BF. The natural history of hypertrophic gastropathy (Menetrier's disease): report of a case with 16 year follow-up and review of 120 cases from the literature. Am J Med 1977; 63: 644-52.
5. Searcy RM, Malagelada, J-R. Menetrier's disease and

- idiopathic hypertrophic gastropathy. *Ann Intern Med* 1984; 100: 565-70.
6. Sundt TM III, Compton CC, Malt RA. Menetrier's disease -a trivalent gastropathy. *Ann Surg* 1988; 208: 694-701.
  7. Butz WC. Giant hypertrophic gastritis: a report of fourteen cases. *Gastroenterology* 1960; 39: 183-90.
  8. Wolfsen HC, Carpenter HA, Talley NJ. Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1310-9.
  9. Kraut JR, Dowell R, Hruby MA, Lloyd-Still JD. Menetrier's disease in childhood. Report of two cases and a review of the literature. *J Ped Surg* 1981; 16: 707-11.
  10. Berenson MM, Sannella J, Freston JW. Menetrier's disease, Serial morphological, secretory, and serological observations. *Gastroenterology* 1976; 70: 257-63.
  11. Yeaton P, Frierson HF. Octreotide reduces enteral protein losses in Menetrier's disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 95-8.
  12. Fieber SS, Rickrt RR. Hypertrophic gastropathy: Analysis of 50 selected cases from 1955-1980. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 321-9.
  13. Occena RO, Taylor SF, Robinson CC, Sokol RJ. Association of cytomegalovirus with Menetrier's disease in childhood: report of two new cases with a review of literature. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 217-24.
  14. Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R, Brooks W, Ruckdeschel G, Stolte M. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori* - is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Menetrier's disease? *Gut* 1994; 35: 701-4.
  15. Barnard JA, Beauchamp RD, Russell WE. Epidermal growth factor-related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology. *Gastroenterology* 1995; 108: 564-80.
  16. Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ, et al. Possible role of transforming growth- $\alpha$  in the pathogenesis of Menetrier's disease: supportive evidence from humans and transgenic mice. *Gastroenterology* 1992; 103: 1950-63.
  17. Bluth RF, Carpenter HA, Pittelkow MR, Page DL, Coffey RJ. Immunolocalization of transforming growth factor- $\alpha$  in normal and disease human gastric mucosa. *Hum Pathol* 1995; 26: 1333-40.
-