

## 크론씨병에 동반된 골수이형성증후군 2례

연세대학교 의과대학 내과학교실

김현진 · 김진석 · 김동기 · 이승태 · 정준원 · 장준호  
서형찬 · 민유홍 · 한지숙 · 고윤웅 · 김원호

### Two Cases of Crohn's Disease with Myelodysplastic Syndrome

Hyun Jin Kim, M.D., Jin Seok Kim, M.D., Dong Ki Kim, M.D., Seung Tae Lee, M.D.,  
June-Won Cheong, M.D., Joon Ho Jang, M.D., Hyung Chan Suh, M.D., Yoo Hong Min, M.D.,  
Jee Sook Hahn, M.D., Yun Woong Ko, M.D. and Won Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Myelodysplastic syndromes (MDS) are bone marrow stem cell disorders characterized by dysplastic hematopoiesis leading to peripheral pancytopenias, and by a high risk of progression to acute myeloid leukemia. Several immunological disorders, particularly relapsing poly-chondritis, seronegative arthritis and cutaneous vasculitis have been described in association with MDS. Crohn's disease is an inflammatory bowel disease characterized by inflammatory, ulcerative bowel lesions and frequent association with systemic manifestations. Recently,

some researchers have suggested that an association may exist between MDS and inflammatory bowel diseases, especially Crohn's disease, based on concomittant findings of both disorders in some reported patients. We report here two cases who developed MDS and Crohn's disease concurrently, and review previously reported literatures. (*Korean J Hematol* 2002;37:70~75)

**Key Words :** Myelodysplastic syndrome, Crohn's disease

### 서    론

골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome)은 골수 조혈모세포 이상소견을 보이는 질환으로 보통은 정상 또는 증가된 골수 세포총실도를 보이면서 골수내 세포의 이형성 변화를 보이고 말초혈액에 범혈구 감소 소견을 보이는 혈액질환으로 정의한다.<sup>1)</sup> 이 질환은 재발성 다발성 연골염, 류마티이드인자 음성 관절염, 피부성 혈관염 등의 면역학적 질환과 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 크론씨병은 소장 또는 대장에 염증 및 궤양성 병변

을 동반하는 염증성 장질환의 일종으로 자주 전신적 발현과 동반되어 있다.<sup>3)</sup> 염증성 장질환에서 흔히 관찰되는 혈액학적 이상 소견은 과응고 상태와 빈혈로써 특히 빈혈은 철 결핍, 만성질환, 엽산 또는 비타민 B<sub>12</sub> 부족에 의한 이차적인 경우가 많다.<sup>4)</sup> 그밖에 백혈병이 동반된 증례가 보고되었는데 인과관계가 명확히 밝혀지지는 않았다. 최근 골수이형성증후군과 크론씨병이 동반된 증례가 보고되고 있는데 공통적인 발병원인으로 면역계의 기능장애가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

저자들은 크론씨병을 가진 환자에서 진단된 골수이형성증후군 2례를 경험하였기에 아직까지 국외에서도 산발적인 보고만이 있었으며, 현재까지 국내에서는 보고된 바가 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수: 2001년 6월 21일, 수정: 2001년 10월 15일  
승인: 2001년 10월 17일  
책임저자: 이승태, 연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02)361-5410, 5411 Fax: 02)393-6884  
E-mail: hemato@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

증 례 1

환 자 : 이○순, 여자 31세

주 소 : 6시간 전부터의 우하부 복통

현병력 : 4년 전 급성 충수돌기염에 합병된 복막염으로 우측 대장 절제술을 시행 받았으며, 이후 간헐적인 하복부 통증이 있었고 3년 전에는 하부소화관 내시경 검사를 시행하여 장결핵을 진단 받고 3개월간 항결핵 화학요법 (HER, isoniazid 300mg/일, ethambutol 800mg/일, rifampicin 450mg/일) 을 받았으나 증세호전이 없었으며, 28개월 전에 시행한 하부소화관 내시경 (Fig. 1) 및 소장 바륨검사상 (Fig. 2) 크론씨병으로 진단 받고 sulfasalazine (3.0g/일) 을 복용하면서 소화기내과 외래 추적 중이었다. 외래에서 시행한 말초혈액 검사상 소구성 저색소성 빈혈 소견이 지속되어 내원 9개월 전부터 혈액종양내과 외래에서 철 결핍성 빈혈 의심하에 철분제제를 복용하면서 관찰하던 중 빈혈 소견 호전 없어 내원 3개월 전에 골수 검사 시행하여 골수이형성증후군의 불응성 빈혈 (RA, refractory anemia) 을 진단 받고 보존적인 치료 중이었다. 환자는 내원 6시간 전부터 우하복부에 통증과 함께 3회의 수양성 설사가 발생하여 본원 응급실 경유 입원하였다.

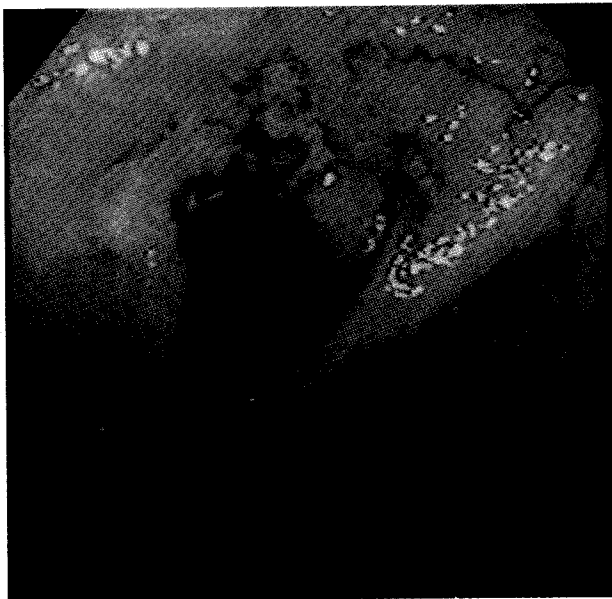


Fig. 1. Colonoscopic findings show a geographic shape ulcerative lesion on the anastomosis site and multiple erosion on the low sigmoid colon. The colon is in a state of right hemicolectomy with ileocolic anastomosis.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 100/80mmHg, 맥박은 분당 82회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.5℃ 였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 흉부진찰상 수포음은 청진되지 않았으며, 복부진찰상 우하복부에 직접 압통이 있었고, 장음은 증가되어 있었으며, 간 및 비장은 촉진되지 않았다. 사지의 함요부종은 없었으며, 늑척추각 압통은 없었다.

검사 소견 : 입원당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 11,000/ $\mu$ L (호중구 91.0%, 림프구 5.1%, 단구 3.2%, 호산구 0.6%, 호염구 0.1%), 혈색소 10.9g/dL, 헤마토크리트 36.1%, 혈소판 279,000/ $\mu$ L이었고, 적혈구지수는 MCV 83.7fL, MCH 24.6 pg, MCHC 29.4g/dL이었다. 적혈구 침강속도 22mm/hr, C-반응단백 1.26mg/dL이었다. 혈청철 33  $\mu$ g/dL, 총철결합능 290  $\mu$ g/dL, 혈청 ferritin 43.7ng/mL이었고, 비타민 B<sub>12</sub> 748pg/mL, 엽산 20 ng/mL 이상이었다. 혈청생화학 검사상 칼슘 7.9mg/dL, 식전 혈당 71mg/dL, 총단백 5.9g/dL, 알부민 3.2g/dL이었고, 무기인, 요산, BUN, 크레아티닌, 총빌리루빈, alkaline phosphatase, AST, ALT는 정상이었다. 섬유소원 527mg/dL, FDP는 음성이었고, 프로트롬빈시간, 부분트롬보플라스틴시간은 정상이었다. 요검사상 고배율 현미경 시야당 적혈구가 5~10개 관찰되었고, 백혈구가 다수 관찰되었으며 요단백 -, 케톤 -, 빌리루빈 -, 그리고 다수의 세균이 관찰되었다. 요배양검사상 10<sup>5</sup>CFU/mL 이상의 대장



Fig. 2. Small bowel series show multiple segmental narrowing lesions and pseudosacculation on the ileum. There is no definite fistula or abscess pocket on the remained small bowel.

균이 검출되었다.

**골수 소견 :** 내원 3개월 전 시행한 골수 검사상 골수의 세포총질도는 60%였으며, 거핵구는 적당하였으며 종종 미세거핵구를 동반하였다. 골수내 아세포는 유핵세포의 3%, 골수계와 적혈구계의 비율은 2.8:1로 간간히 이엽 적아세포 (bilobed erythroblast)를 관찰할 수 있었다 (Fig. 3). 골수 철염색은 1+였으며, 골수천자액으로 시행한 염색체 검사는 정상(46, XX) 소견을 보였다.

**방사선 소견 :** 흉부 단순촬영상 특이소견 없었으며, 복부 초음파검사상 좌측 신장의 수신증, 소량의 복수, 비장 비대가 관찰되었으며, 복부 전산화 단층촬영상 장간막과 후복막의 섬유화에 의한 좌측 신장의 이차적인 수신증 소견이 관찰되었다.

**치료 및 경과 :** 환자는 복부 초음파 검사와 복부 전산화 단층촬영상 좌측 신장의 수신증이 있었으며 이로 인한 대장균의 이차적인 요로감염으로 진단하고 항생제 (pefloxacin 800mg/일)를 사용하였으며 이후 증상호전과 함께 요검사 및 요배양검사상 세균이 검출되지 않아 퇴원하였다. 수신증의 원인으로는 크론씨병에 동반된 장간막과 후복막의 섬유화로 판단하였다. 환자는 현재 sulfasalazine (3.0g/일)을 복용하면서 크론씨병의 악화소견 없이 소화기내과 외래 추적 중이며, 수혈 없이 혈액종양내과 외래 추적 관찰 중이다.

**증 례 2**

**환 자 :** 이○중, 남자 46세

**주 소 :** 호흡곤란, 전신쇠약감

**과거력 및 가족력 :** 20년 전 폐결핵 앓은 것 이외에 특이 사항 없음

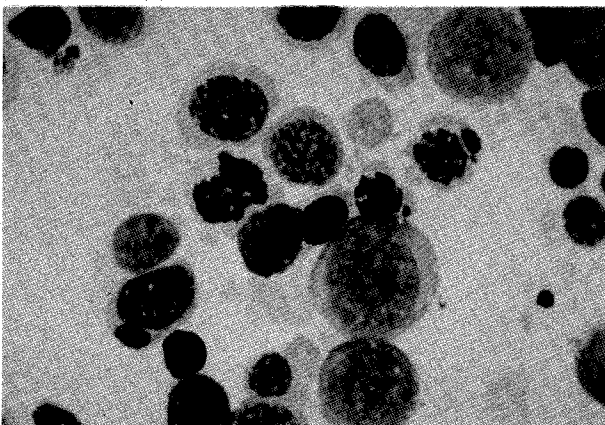


Fig. 3. Bone marrow aspirate shows erythroid hyperplasia with occasional dysplastic changes such as bilobed erythroblasts (Wright-Giemsa stain, ×1,000).

**현병력 :** 3년 전 혈변을 주소로 타 병원에 내원하여 크론씨병 의심하에 회장 부분 절제술 (ileum segmental resection)을 시행 받았으며, 이후 혈변이 지속되어 본원으로 전원 되어 하부소화관 내시경 시행상 크론씨병으로 확인되었고 (Fig. 4) 내원 18개월 전 요로 감염증, 패혈성 쇼크로 보존적 치료를 받은 후 sulfasalazine (3.0g/일)을 복용하며 소화기 내과 외래 추적 중이었다. 환자는 내원 10일 전부터 호흡곤란, 전신쇠약감이 지속되어 본원 응급실 경유하여 입원하였다.

**이학적 소견 :** 입원 당시 혈압은 90/50mmHg, 맥박은 분당 96회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 37.6℃였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였고 공막에 황달은 없었고 입술과 혀는 건조하였다. 흉부진찰상 양폐의 호흡음은 감소하였고 좌좌 하엽에서 수포음이 청진되었다. 복부진찰상 직간접 압통은 없었고, 장음은 증가되어 있었으며, 간 및 비장은 촉지 되지 않았다. 사지의 함요부종은 없었으며, 늑척추각 압통은 없었다.

**검사 소견 :** 입원당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 7,950/ $\mu$ L (호중구 58%, 림프구 12%, 단구 2%, 호산구 2%, 호염구 10%, 아세포 13%), 혈색소 5.0g/dL, 헤마토크리트 16.1%, 혈소판 7,000/ $\mu$ L이었고, 적혈구지수는 MCV 101.9fL, MCH 31.6pg, MCHC 31.1g/dL이었다. 적혈구 침강속도 28mm/hr, C-반응단백 7.90mg/dL이었다. 혈청철 76 $\mu$ g/dL, 총철결합능 151 $\mu$ g/dL, 혈청 ferritin 46.7ng/mL이었고, 비타민 B<sub>12</sub> 1,949pg/mL, 엽산

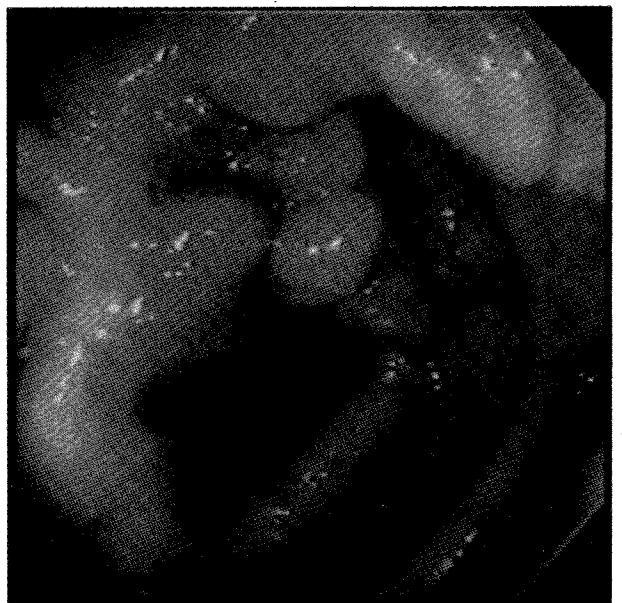


Fig. 4. Colonoscopic findings show a small ulcerative lesion associated with hyperemia on the ileocecal valve area.

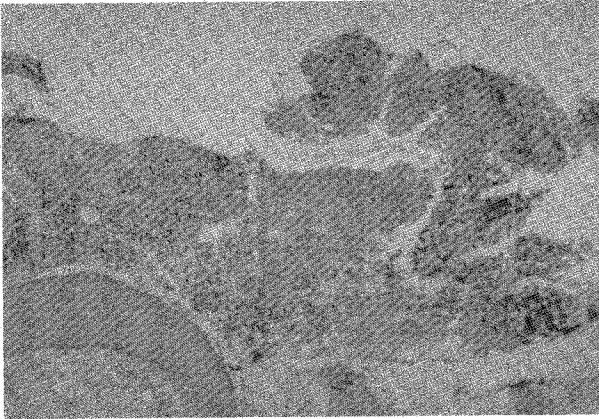


Fig. 5. Bone marrow biopsy shows markedly hypercellular marrow (H&E stain, ×40).

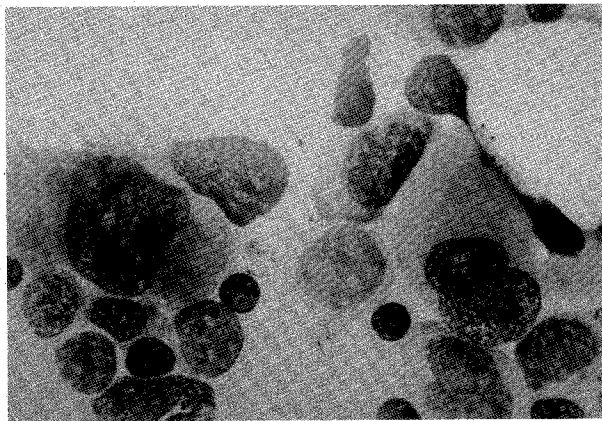


Fig. 6. Micromegakaryocytes are frequently seen in the bone marrow aspirate (Wright-Giemsa stain, ×1,000).

2.43ng/mL 이상이었다 혈청 생화학검사항상 칼슘, 무기인, 요산, 식전 혈당, BUN, 크레아티닌, alkaline phosphatase, AST, ALT는 정상이었고, 총단백 5.5g/dL, 알부민 3.4g/dL, 총빌리루빈 1.4mg/dL이었다. 프로트롬빈시간 15.3초, 부분 트롬보플라스틴시간 41.8초 이었다. 요검사상 고배율 현미경 시야당 적혈구가 3~5개, 백혈구가 3~5개 관찰되었으며 요단백 2+, 케톤 -, 빌리루빈 1+, 그리고 세균이나 원주 (cast)는 관찰되지 않았다.

**골수검사 소견 :** 골수의 세포충실도는 현저하게 증가했고 (80~90%) (Fig. 5), 거핵구는 적당하게 증가되어 있으며 종종 미세거핵구를 동반하였다 (Fig. 6). 골수내 아세포는 유핵세포의 23.3%로 골수계와 적혈구계의 비율은 1:1.9로 적혈구계의 과다증식을 보였고 적혈구계의 이형성 변화를 관찰할 수 있었다 (Fig. 7). 골수천자액으로 시행한 염색체 검사는 45, XY, -7 소견을 보였다.

**방사선 소견 :** 흉부 단순촬영상 좌폐 하엽에 경화 소견

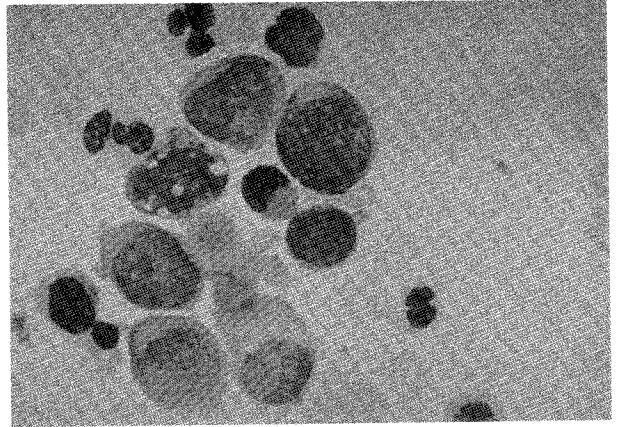


Fig. 7. Bone marrow aspirate shows dysplastic erythroblasts and myeloblasts (Wright-Giemsa stain, ×1,000).

보였으며, 복부 전산화단층촬영상 간비장 종대가 보이며 제 6 간구역에 혈관종 및 2개의 양성 낭종이 관찰되며 전장에 걸쳐 종괴나 장벽 비후는 관찰되지 않았다.

**치료 및 경과 :** 골수이형성증후군의 전환성 아구과잉성 불응성 빈혈 (RAEB-t, refractory anemia with excess blasts in transformation)로 진단받고, 혈액종양내과로 전과되어 내원 14일째 5일간 cytarabine/topotecan/idarubicin으로 항암 화학요법을 시행 받았다. 항암제 치료 중 고열 발생하여 항생제 치료했으나 반응 없었으며 흉부 단순 촬영 및 흉부 전산화 단층 촬영상 폐결핵이 의심되어 항결핵 화학요법 (HERZ, isoniazid 400mg/일, ethambutol 800mg/일, rifampicin 600mg/일, pyrazinamide 1,500 mg/일)을 시작하였으며 이후에도 불응성 혈소판 감소증이 지속되던 중 내원 27일째 뇌출혈 및 뇌헤르니아 (cerebral herniation)가 발생하여 중환자실에서 보존적 치료 중 내원 30일째 사망하였다.

## 고 찰

역학적인 면에서 보면 골수이형성증후군은 주로 60세 이상의 노인에서 호발하는 반면에 크론씨병은 노인에서는 비교적 드물게 진단된다. 크론씨병의 발병률은 과거에는 60세 이상에서 100,000당 2명 정도로 발병하는 것으로 알려졌다. 최근의 역학 조사에 의하면 60세 이상에서 16% 정도 진단되는 것으로 보고 되면서 요즘에는 염증성 장질환의 이점점 분산 (bimodal distribution)이 받아들여지고 있다. 즉 젊은 성인에서 첫 번째 최고점이 있고 70세 전후로 두 번째 최고점이 있다.<sup>6)</sup>

최근 크론씨병과 백혈병 및 골수이형성증후군이 동반된 증례 보고가 늘어나면서 두 질환의 관계는 우연에 의한 것

이 아니라 병태생리화학적 연관성이 있고 이러한 연관성이 몇 가지의 가설로 제시되고 있다.

첫째, 두 질환의 공통된 발병 기전으로 면역계의 기능장애가 중요한 역할을 할 것이라는 가설이다. Eng 등은 기저의 면역학적 이상으로 두 질환이 동시에 발생하거나, 또는 한 질환의 부가적인 면역역제가 다른 질환의 발생을 용이하게 할 것이라고 주장하였다.<sup>5)</sup> 특히 만성골수성단핵구성 백혈병의 경우는 악성 단핵구에 의해 사이토카인 (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )의 분비가 많아지고 이것이 비정상적인 림프구 반응을 보여 면역질환이 발생한다는 것인데 이 중 TNF- $\alpha$ 는 크론씨병의 발병에 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 림프구의 손상은 비정상적인 이형성 클론의 일부로 나타날 수도 있지만 이는 골수이형성증후군의 일부에서 일어나는 것이다. 반면 일차적인 림프구 결손은 골수계 세포 클론의 손상에 관여할 수도 있는 것으로 되어 있다.

둘째, 가능성 있는 가설은 염증성 장질환의 병인에 감염이 관여하는 것이다. 골수이형성증후군은 종종 호중구 감소 또는 호중구 기능의 변화를 일으키기 때문에 이것이 만성적인 장의 감염을 일으키고 이것으로 인해 염증성 장질환의 위험도가 올라갈 수 있다.<sup>3)</sup>

셋째, 최근 보고에 의하면 환경적 요소가 골수이형성증후군 발생에 관여하는데 담배 같은 화학 생산물의 노출로 인해 골수이형성증후군 발생이 증가할 수 있는데, 담배는 크론씨병에서 잘 알려진 환경적 요소이다.<sup>8)</sup>

마지막으로, 두 질환이 같이 발생한 4명의 환자 중 3명에게서 골수세포의 20번 염색체의 이상을 보고하였는데 이것은 이 염색체에 위치한 잠재적으로 중요한 유전자의 파괴가 두 질환의 발생에 관여한다는 가설을 내세웠지만,<sup>5)</sup> 이후의 증례에서 이런 염색체 이상은 보고되지 않았다.

1997년 Hebbar 등의 지금까지 보고된 17례 분석에 의하면 남자의 발생 비율이 9/17 (53%)로 약간 더 높고 진단 당시의 평균 연령은 염증성 장질환이 61세, 골수이형성증후군이 66세였다. 7례는 두 질환을 동시에 진단 받았고, 염증성 장질환을 진단받기 전에 골수이형성증후군을 진단 받은 증례가 1례 있었다.<sup>7)</sup> 또한 크론씨병에서 장 침범 정도는 대장을 침범한 경우가 13/17 (76%)로 높았다. 골수이형성증후군은 노인에 호발하고 대부분의 경우에 동종 골수이식 등의 적극적인 치료가 불가능한 경우가 많고 만족할 만한 치료가 없어 보존적인 치료를 하는 질환으로 특히 RAEB, RAEB-t에서는 생존률이 매우 낮은 것으로 보고하고 있다. 1998년 Bosch 등이 보고한 바에 의하면 두 질환이 동반된 환자 중 1례에서 크론씨병의 활동성과 골수이형성증후군에서의 혈액학적 이상소견이 연관되어 있었는데 이는 주목할 만한 일이다.<sup>6)</sup> 즉, 크론씨병의 호전과 악화에

따라서 골수이형성증후군도 호전되고 악화되었는데 이는 크론씨병 뿐만 아니라 골수이형성증후군에서도 코르티코스테로이드에 반응한 것으로 생각되고 이는 두 질환 사이의 병인론적 인과 관계를 더욱 강력하게 하는 것이다.

본 증례들은 각각 골수이형성증후군이 31세, 46세에서 발생했는데 보통 골수이형성증후군이 노인에 호발하나 크론씨병이 동반되어 있는 경우는 보다 젊은 연령에서 발생하는 것으로 생각할 수 있다. 또한 골수이형성증후군이 선행되어 면역기능의 변화로 만성적인 장의 염증을 일으킨다는 가설도 있었으나 두 증례는 모두 크론씨병을 먼저 진단 받은 경우였으며, 골수전자핵을 이용하여 염색체 검사를 시행하였으나 모두 20번 염색체의 이상은 관찰되지 않았다.

고령의 크론씨병 환자에서 명확한 원인 없이 범혈구감소증, 빈혈 등이 발생할 경우 골수이형성증후군을 감별하기 위해 골수 검사를 시행하는 것이 고려되어야 하며 골수이형성증후군 환자의 경우 만성적인 소화기계 증상 또는 혈변이 있는 경우 크론씨병을 고려해야 할 것으로 생각된다. 또한 환자-대조군 연구를 통해 두 질환의 연관성을 확립하는 것이 필요할 것이다.

## 요 약

저자들은 31세 여자환자와 46세 남자환자에서 크론씨병에 동반된 골수이형성증후군 2례, 아형상 각각 불응성빈혈 및 전환성아구과잉성불응성빈혈을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: *Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol* 51:189-199, 1982
- 2) Hamblin TJ: *Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes. Semin Hematol* 33:150-162, 1996
- 3) Podolski DK: *Inflammatory bowel disease. N Engl J Med* 325:1008-16, 1992
- 4) Castellote J, Porta F, Tuset E, Salinas R: *Crohn's disease and the myelodysplastic syndrome. J Clin Gastroenterol* 24:286-287, 1997
- 5) Eng C, Farraye FA, Shulman LN, Reppercom Ma, krauss LM, Lonnors JM, Stone RM: *The association between the myelodysplastic syndromes and Crohn's disease. Ann Intern Med* 117:661-662, 1992
- 6) Bosch X, Bernadich O, Vera M: *The association between Crohn disease and the myelodysplastic*

*syndromes. Report of 3 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 77:371-377, 1998*

- 7) Hebbbar M, Kozlowski D, Wattel E, Mastrini S, Dievart M, Duclos B, Bonaz B, d'Almagne H, Belaiche J, Colombel JF, Fenaux P: *Association between myelodysplastic syndromes and inflammatory bowel diseases. Report of seven new cases and*

*review of the literature. Leukemia 11:2188-2191, 1997*

- 8) Nisse C, Lorthois C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P: *Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case control study. Leukemia 9:693-699, 1995*
-