대한소화기내시경학회지 2000;20:53-57

경피골막증과 동반된 비후성 위염 및 조기 위암 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, *외과학교실

고준상 · 이준규 · 조정호 · 김진석 · 이용찬 · 전재윤
문영명 · 강진경 · 고윤웅 · 박인서 · 민진식*

A Case of Hypertrophic Gastropathy and Early Gastric Cancer Associated with Pachydermoperiostosis

Jun Sang Ko, M.D., **Joon Kyu Lee,** M.D., **Jeong Ho Cho,** M.D., **Jin Suk Kim,** M.D.
Yong Chan Lee, M.D., **Chae Yoon Chon,** M.D., **Young Myoung Moon,** M.D.
Jin Kyung Kang, M.D., **Yun Woong Ko,** M.D., **In Suh Park,** M.D. and **Jin Sik Min,** M.D.*

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

Pachydermoperiostosis is a rare hereditary syndrome characterized by finger clubbing, periosteal new bone formation of tubular bones, and hypertrophic skin changes (pachydermia). This syndrome is known to be associated with a variety of diseases such as cranial suture defect, female escuchen, bone marrow failure and autonomic nervous system symptoms such as facial flushing and hyperhidrosis. There are just a few reports documenting gastric ulcer, hypertrophic gastropathy and Crohn's disease as associated diseases. A case is herein reported of pachydermoperiostosis accompanied by hypertrophic gastropathy and early gastric cancer. **(Korean J Gastrointest Endosc 2000;20:53 – 57)**

Key Words: Pachydermoperiostosis, Hypertrophic gastropathy, Early gastric cancer

서 론

경피골막증(pachydermoperiostosis)은 곤봉형 수지, 경피증(pachydermia) 및 골막증(periostosis)을 특징으로 하는 유전적인 비후성 골관절증(hypertrophic osteoarthropathy)으로 폐질환, 흉막질환, 심장질환, 또는 내분비질환 등에 동반되어 나타나는 이차적인 비후성 골관절증과는 구별된다.[1,2] 경피골막증은 멘델의 법칙에 따라 유전하는데 발현율이 불확실하여 유전형태가 상염색체 우성인지 열성인지 아직까지 분명하지 않으며, 여자에 비하여 남자에 흔하고 남자에서 더 심하게 발현된다.

곤봉형 수지가 경피골막증의 가장 흔한 첫 증상으로 주로 청소년기에 발현하며, 이어서 얼굴과 이마에 기름기가 흐르고 피부가 두꺼워지며 주름이 깊게 되는데 두피의 주름이 깊어지는 것이 심하면 마치 뇌의 주름같이 보이므로 cutis verticis gyrata라고 부른다.[1,3] 손과 발의 피부 또한 두꺼워지고 안검의 비후에 의해서 안검하수가 나타날 수 있다. 피부조직검사에서는 각질층이 넓어지고 이곳에 결체 조직, 탄력 섬유가 증가하여 피지선의 과성형에 의한 지루성 비후가 뚜렷하고 혈관 주위에 원형세포가 침윤되는 것이 특징이지만 진피층의 변화는 현저하지 않다. 골막의 증식에 의하여 사지의 뼈는 대칭적으로 굵어지는데 불규칙적인 골막하 골생성은 장골의 원위부, 특히 인대가 부착되는 부위에 심하지만 관절면은 비교적 정상이다. 이러한 골생성과 더불어 피부와 연조직의 비후에 의하여 사지의 말단이

접수 : 1999년 8월 2일, 승인 : 1999년 10월 28일
연락처 : 이용찬, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
우편번호: 120-752, 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 361-5428, Fax: 393-6884
E-mail: leeyc@yumc.yonsei.ac.kr

커지게 된다.

경피골막증은 두개봉합선 결손, 여성 음모의 순형(escutcheon), 골수 부전 등의 다른 질환과 동반되어 나타나는 경우가 비교적 흔하며 자율신경계의 이상에 의하여 얼굴의 홍조 또는 다한증이 동반될 수 있다.[4] 동반될 수 있는 것으로 알려진 소화기질환으로는 비후성 위염, 위궤양 등이 있으며[4,6] 최근 크론병이 동반된 경우가 보고되었지만[7-9] 현재까지 경피골막증과 조기 위암이 동반된 예는 보고된 바 없다. 저자들은 경피골막증과 비후성 위염 및 조기 위암이 동반된 환자 1예와 그 가족 집단을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

39세 남자가 내원 1일 전부터의 흑색변을 주소로 내원하였다. 환자는 29세에 경피골막증으로 진단되었고 간헐적인 혈변이 있었으나 보존적 치료로 호전되는 양

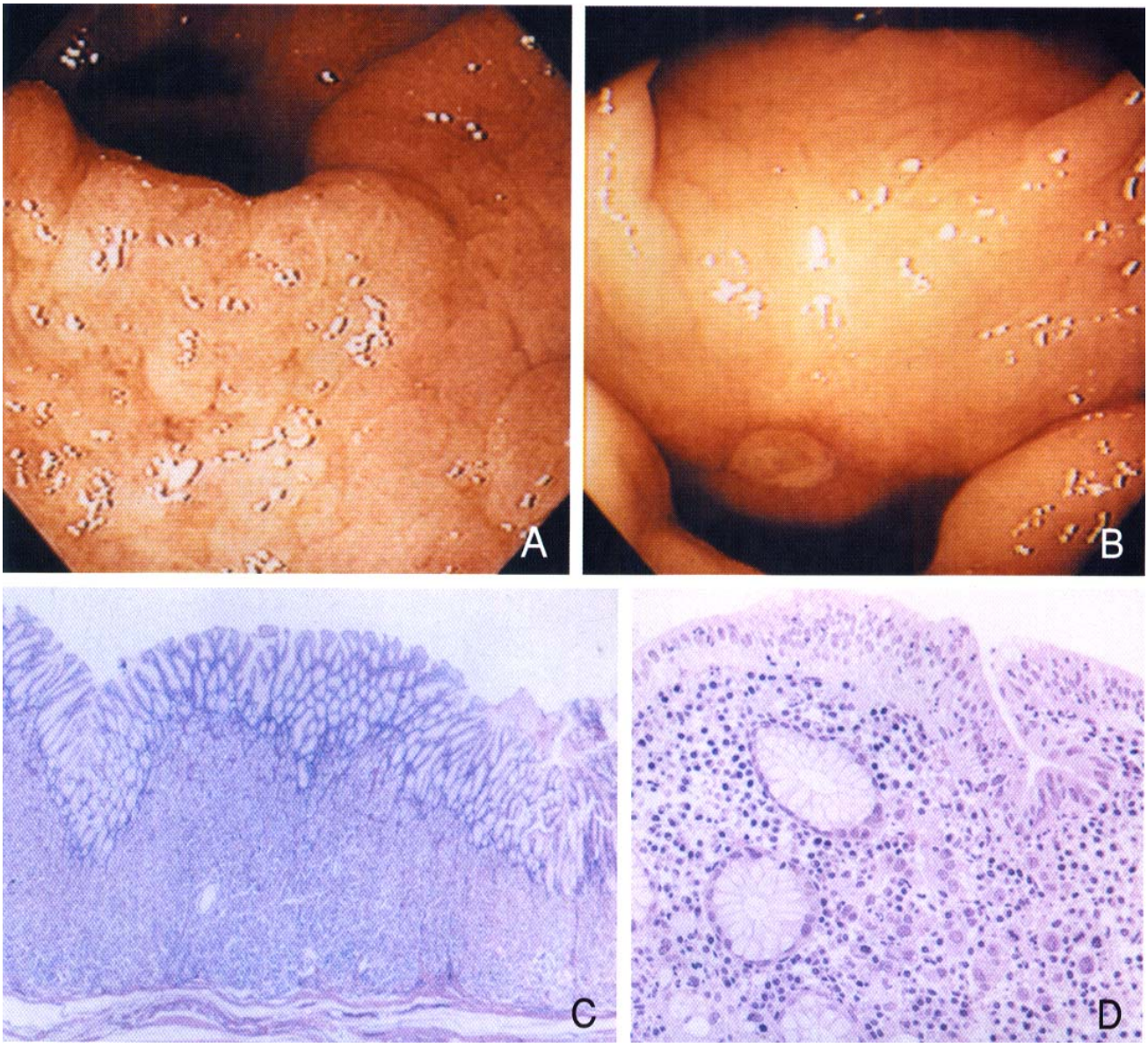

Figure 1. Gastroscopic findings. **(A)** Showing marked thickening of mucosal folds, edematous and hypertrophic changes of gastric mucosa are seen. **(B)** A round-shaped healing stage ulcer is seen on prepylorus. Histologic findings. **(C)** Showing hypertrophic foveolar and fundic glands occupying more than half of gastric wall. **(D)** A well differentiated neoplastic cells within gastric mucosa without lymphatic permeation or vascular invasion (H&E stain, ×400).

상이었다.

환자는 과거력상 10세에 충수절제술, 18세에 치핵절제술을 받았고, 20세부터 철결핍성 빈혈이 발생하여 철분제제를 계속 복용하였으며, 22세에 상부위장관 내시경검사상 십이지장궤양으로 진단되어 치료 받았다. 23세에 흑혈변을 동반한 우하복부 통증이 발생하여 상부위장관 조영술, 상부위장관 내시경검사, 대장 바륨 조영술 및 대장 내시경검사 등을 하였으나 출혈부위를 발견 못한 상태에서 개복하여 회장 분절절제술을 받았는데, 절제된 회장에 다수의 궤양이 있었고 조직 소견으로는 점막하층에 신경섬유의 과형성을 동반한 다수의 아급성 비육아종성 염증이 관찰되었다. 29세부터 키가 다시 크기 시작하였고 손발의 말단부가 굵어지며, 얼굴 피부의 종염(grease) 등이 발생하여 경피골막증으로 진단되었다.

환자의 가족력상 환자의 할아버지가 유난히 손이 크고 피부에 기름기가 많이 흘렀다고 들은 반면 아버지와 어머니는 정상이었다. 환자는 4남 3녀 중 4남으로 형제들 중에서는 환자 본인과 둘째 형(2남) 그리고 둘째 누나(2녀)가 모두 손이 크고 얼굴피부에 기름기가 많이 흐르며 곤봉형 수지를 가지고 있어 경피골막증으로 진단되었다. 독일에 거주하고 있는 환자의 셋째 누나(3녀)는 전신성 홍반성 낭창으로 치료받고 있으며 다른 형제는 비교적 건강하였다. 환자의 둘째 누나(2녀)는 32세에 전신부종, 곤봉형 수지, 얼굴피부의 종염 및 경골의 골막증 등의 증상이 발현하여 경피골막증, 철결핍성 빈혈 및 만성 심부전으로 진단되었고, 36세에 단백소실성 장질환이 병발하였으며 이후 반복적인 저알부민혈증을 동반한 복수, 흉막 삼출 등의 증상으로 수차례 입원치료를 받았다. 환자의 둘째 형(2남)은 24세부터 손가락이 굵어지고 얼굴의 피부가 두꺼워지기 시작하였다고 하며 32세에 경피골막증으로 진단되었고, 45세에 크론병이 병발하였다.

환자는 내원 당시 전신무력감과 현기증을 호소하였으나 복통, 체중감소 등은 호소하지 않았다. 체중은 60 kg, 신장은 176 cm, 혈압은 120/70 mmHg, 맥박 수는 분당 100회, 체온은 36.5℃이었다. 만성병색을 보였고 얼굴피부에는 기름기가 흐르고 곤봉형 수지가 관찰되었다. 결막은 창백하였으며 복부는 부드럽고 편평하였으며 장음은 다소 증가되어 있었고 압통이나 반발통은 없었다.

말초혈액 검사에서 백혈구 7,000/mm2 (중성구 78%, 림프구 15.1%, 단핵구 6%), 혈색소 10.8 g/dL, 혈소판 392,000/mm2이었다. 혈장철 26 μg/dL, 총철결합능(TIBC) 419 μg/dL, 비포화철결합능(UIBC) 393 μg/dL이었고, prothrombin time은 95%로 혈액 응고 장애는 없었다. 혈청화학검사에서는 총단백 6.1 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, 총빌리루빈 0.8 mg/dL, AST 14 U/L, ALT 9 U/L, BUN 8.3 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, calcium 8.3 mg/dL, inorganic phosphorus 3.1 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 110 mEq/L, 총콜레스테롤 116 mg/dL, 공복혈당 117 mg/dL이었다. CEA 7.9 ng/mL이었다.

상부위장관 내시경상 위주름의 비후소견과 위점막의 부종 및 비후 소견이 관찰되었고 전정부에서 체부까지 점막 표면이 쌀알 크기의 결절형태로 관찰되었다(Fig. 1A). 유문전부의 소만측에 0.8 cm 크기의 원형의 치유기의 궤양이 관찰되었다(Fig. 1B). 상부위장관 조영술상 전반적인 위주름의 심한 비후소견이 관찰되며 위소구의 조대 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 복부 전산화단층촬영상 위체부 전반에 걸쳐서 위주름의 비후 소견이 있으며 특히 전정부 위벽의 비후가 심한 소견이 관찰되었다. 위 주위 지방조직에 침습 소견은 없으며 복강 내에 림프절의 확장 소견은 없었다(Fig. 3). 흉부 단순촬영소견은 정상이었다.

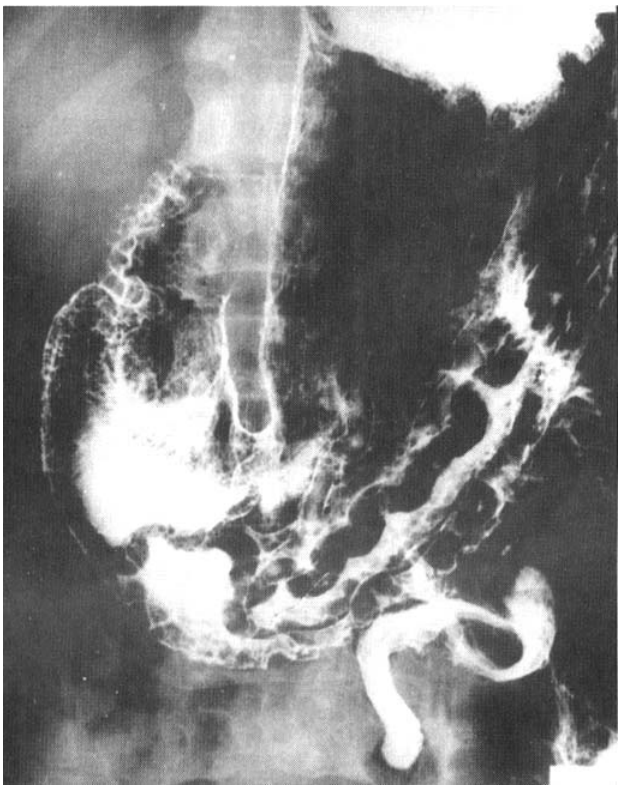

Figure 2. UGI series of the patient. Showing severe hypertrophic changes of gastric folds.

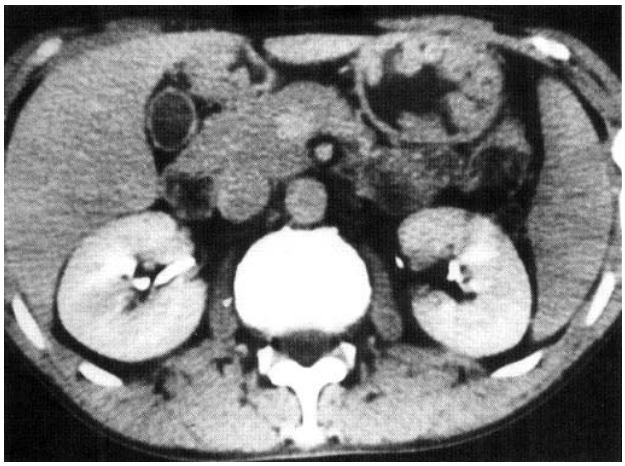

Figure 3. Abdomen CT scan. Hypertrophic changes of gastric mucosal folds are seen. There are no evidence of perigastric fat infiltration and intraabdominal lymph node enlargement.

전정부의 대만측에 관찰되는 결절양 점막병변에서 시행한 위 조직검사에서는 전체 위벽 두께의 절반 이상을 차지하는 위 점막의 비후 소견이 관찰되어 비후성 위염에 합당한 소견이었으며(Fig. 1C), 점막 내의 정상 선세포 사이에 분화가 잘된 관상의 선암세포가 관찰되어 점막 내 조기 위암에 합당한 소견이었다(Fig. 1D). 림프관 침윤이나 정맥침윤은 관찰되지 않았다.

환자는 근치적 위 전절제술을 받았으며 육안소견상 위주름이 매우 비후되어 있으며 위벽은 주로 전벽과 후벽이 비후되어 있었다. 종괴는 관찰되지 않았으며 전정부의 전벽과 소만부에 핑크색으로 변색된 미란성 변화가 관찰되었다. 수술 후 조직 소견은 전정부 대만부의 IIb형 점막내 조기 위암, 비후성 위염에 합당하였으며 주변의 림프절 전이는 관찰되지 않았다. 환자는 수술 후 14일째에 퇴원하여 외래추적 중이다.

고 찰

경피골막증(pachydermoperiostosis)은 1868년 Fridreich가 처음 기술하였으나 이후 말단비대증이나 이차적인 비후성 골관절증의 특이한 형태로 간주되다가 1936년 Touraine 등이 처음으로 독립된 질환으로 기술하였다.[1,3] 경피골막증은 idiopathic familial generalized osteophytosis, acropachydermia with pachyperiostitis, chronic hypertrophy of the skin and long bones, chronic idiopathic hypertrophic osteoarthropathy, osteodermatopathia hypertrophicans 등의 다른 이름으로 불리기도 한다.[3]

경피골막증의 3대 증상은 곤봉형 수지, 경피증 및 골막증이며, 3대 증상 이외에 지루성 피부, 모공염, 다한증, 관절염 또는 관절통, 말단 골용해(acroosteolysis), 위궤양 또는 위염, 얼굴의 홍조나 창백 등의 자율 신경증, 비후성 위염 및 cutis verticis gyrata의 부증상이 있다.[4] 주 증상의 유형에 따라 경피골막증을 3가지로 구분하는데 주증상 3가지가 모두 발현되는 경우를 완전형 경피골막증, 주증상 2가지가 발현되는 경우를 불완전형 경피골막증, 주증상 1가지만 발현하는 경우를 forme fruste라고 한다.[4]

경피골막증은 보통 10대 초반에 발병하여 성인이 되면 더 이상 진행하지 않는 것이 특징이며 3가지 주증상 중 곤봉형 수지가 가장 먼저 발현한다고 알려져 있다.[1] 경피골막증의 증상과 조직 소견은 폐질환, 흉막질환, 심장질환, 또는 내분비질환 등에 동반되어 나타나는 이차적인 비후성 골관절증과 유사하지만, 이차적인 비후성 골관절증은 가족력이 없으며, 원발질환이 있는 반면 대개 경피증은 동반하지 않으며, 골막증에 통증이나 관절염이 흔히 동반되며 점차 통증이 심해지게 된다는 점 등으로 쉽게 감별할 수 있다.[1-4] 또한 경피골막증과 감별을 요하는 다른 질환으로는 말단거대증, 변형성 골염, 류마티스양 관절염, 나병 등이 있으며,[1] 경피골막증은 피부와 두피가 두꺼워지는 연조직의 변화와, 불규칙적인 골막하 골생성에 의해 사지의 뼈는 대칭적으로 굵어지는 골조직의 변화가 곤봉형 수지와 동반되어 함께 일어난다는 점으로 감별이 가능하다.

경피골막증 환자의 절반 이상에서 가족력이 확인되는데 주로 멘델의 법칙에 따라 유전하는데 발현율이 불확실하여 유전형태가 상염색체 우성인지 열성인지 아직까지 분명하지 않다. 남녀비가 9 : 1 정도로 남자에서 많이 발현되며 남자에서 더 심하게 발현된다. 인종적으로는 백인 황인 그리고 흑인 모두에서 발견된다.[1-4]

경피골막증에서 경피증은 진피층에 산성 점액다탄당(acid mucopolysaccharides)과 섬유성 물질이 침착되어 나타나는 현상이라 알려져 있으며, 혈청 내 osteocalcin의 농도가 높은 것으로 보아 골아세포(osteoblast)의 활성도가 높은 것이 골막증이 일어나는 기전이라고 생각되고 있다.[10] 또한 이차적인 비후성 골관절증 환자의 곤봉형 수지에서 수지 혈관의 혈류량이 증가되어 있는 것으로 알려진 반면, 경피골막증 환자의 곤봉형 수지에서 수지 혈관의 혈류량이 감소되어 있다는 보고[2]는 이차적인 비후성 골관절증 환자의 곤봉형 수지와 경피골막증 환자의 곤봉형 수지가 서로 다른 기전에 의하여 나타남을 시사하며 유전적으로 조절되는 성장촉진인자가 경피골막증에서의 골조직 변화의 원인이라고 추측

되고 있다.[11]

경피골막증과 동반되어 나타날 수 있는 다른 질환으로는 두개봉합선 결손, 여성 음모의 순형(escutcheon), 골수 부전, 그리고 자율신경계의 이상 등[4]이 보고된 바 있다. 또한 소화기질환으로서 경피골막증과 동반될 수 있는 것으로 알려진 질환으로는 비후성 위염, 위궤양 등이 있으며[4,6] 최근 크론병이 동반된 경우가 보고되었지만[7,9] 현재까지 경피골막증과 조기 위암이 동반된 예는 보고된 바 없다. 본 환자의 경우 가족력상 둘째형(2남)이 경피골막증과 아울러 45세 때에 크론병이 병발하여 국내에 보고되었으며[8] 본 환자 역시 23세에 회장의 다발성궤양병변에 의한 장출혈이 있어 회장분절절제술을 받은 기왕력이 있다. 본 환자의 상부위장관출혈의 원인은 전정부 소만부의 궤양에 기인한 것으로 보이며, 비후성 위염의 추적을 위한 대만부의 점막 조직생검에서 분화가 좋은 점막내암이 관찰되어 환자는 수술을 받게 되었다. 경피골막증에서 비후성 위염이 발생하는 기전은 규명되어있지 않으며 이러한 비후성 위염에서 위암이 발병하는 상관관계에 관한 보고도 아직 없는 실정이며 향후 경피골막증에 동반되어 나타나는 질환들에 대한 추적 관찰과 유전학적 연구가 필요하리라 생각된다. 저자들은 경피골막증과 비후성 위염 및 조기 위암이 동반된 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Vogl A, Goldfischer S. Pachydermoperiostosis: primary or idiopathic hypertrophic osteoarthropathy. Am J Med 1962;33:166-187.
2. Kerber RE, Vogl A. Pachydermoperiostosis: peripheral circulatory studies. Arch Intern Med 1973;132:245-248.
3. Rimoin DL. Pachydermoperiostosis (idiopathic clubbing and periostosis): genetic and physiologic consideration. N Engl J Med 1965;272:923-931.
4. Matucci-Cerinic M, Lotti T, Jajic I, Pignone A, Bussani C, Cagnoni M. The clinical spectrum of pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy). Medicine 1991;70:208-214.
5. Lam SK, Hui WKK, Ho J, Wong KP, Rotter JI, Samloff IM. Pachydermoperiostosis, hypertrophic gastropathy, and peptic ulcer. Gastroenterology 1983;84:834-839.
6. Venencie PY, Boffa GA, Delmas PD, et al. Pachydermoperiostosis with gastric hypertrophy, anemia, and increased serum bone g1a-protein levels. Arch Dermatol 1988;124:1831-1834.
7. Compton RF, Sandborn WJ, Yang H, et al. A new syndrome of crohn's disease and pachydermoperiostosis in a family. Gastroenterology 1997;112:241-249.
8. 김원호, 고윤웅, 이충렬, 강이화, 권계원, 김호근. 경피골막증에 동반된 크론병. 대한소화기학회지 1999;33(5):723-729.
9. Shim YW, Suh JS. Primary hypertrophic osteoarthropathy accompanied by crohn's disease: a case report. Yonsei Med J 1997;38:319-322.
10. Oikarinen A, Palatsi R, Kylmaniemi M, Keski-Oja J, Risteli J, Kallionen M. Pachydermoperiostosis: analysis of the connective tissue abnormalities in one family. J Am Acad Dermatol 1994;31:947-953.
11. Martinez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. Semin Arthritis Rheum 1988;17:156-162.