

복합 교원성 질환 환자에서 발생한 장분절 바렛식도 1예

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

문준일 · 김동훈 · 구지훈 · 김인성 · 이광재

A Case of Long-Segment Barrett's Esophagus with Mixed Connective Tissue Disease

Jun Il Mun, Dong Hoon Kim, Jee Hoon Koo, In Sung Kim, and Kwang Jae Lee

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Barrett's esophagus is a metaplasia of the esophageal epithelium of any length, such that normal squamous epithelium is replaced by specialized columnar epithelium with goblet cells. It is important to diagnose and survey Barrett's esophagus because it is believed to be the major risk factor for development of esophageal adenocarcinoma. However, the prevalence of Barrett's esophagus in Korea is low. Mixed connective tissue disease (MCTD) is a systemic disorder in which patients have combinations of the clinical features of systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and polymyositis. Although gastroesophageal reflux disease is common in esophageal involvement in MCTD, long-segment Barrett's esophagus in MCTD has not been reported in Korea. We report here a 15 cm-long segment of Barrett's esophagus extending to the proximal esophagus in a female patient who has had MCTD for 2 years, and we review the literature. (Korean J Med 2012;82:73-77)

Keywords: Barrett's esophagus; Scleroderma; Systemic; Mixed connective tissue disease

서 론

바렛식도(Barrett's esophagus)는 영국의 외과의사인 Norman Barrett이 1950년 원주상피로 덮인 하부식도의 궤양을 보고 하면서 처음 언급되기 시작하였고 이후 개념이 점차 변화하여 현재는 식도의 편평상피가 배세포를 동반한 특수원주상 피에 의해 대체된 상태로 정의하고 있다[1]. 서구 특히, 미국의 경우 지난 10년간 식도샘암종이 꾸준히 증가하여 전체

식도암의 50% 이상이 선암이라고 보고하고 있다[2]. 바렛식 도는 위식도 역류질환의 합병증 중 하나로 식도 선암의 전 암성 병변으로 간주되기 때문에 이에 대한 진단 및 치료가 중요하다. 그러나 우리나라의 경우 바렛식도의 발생률이 서 구에 비해 현저히 낮은 수준으로 보고되고 있으며, 따라서 진단 및 치료 경험이 부족한 실정이다. 복합 교원성 질환 (mixed connective tissue disease, MCTD)은 전신성 홍반성 루 푸스, 다발성 근염-피부 근염, 전신성 경화증 또는 류마티스

Received: 2011. 4. 6

Revised: 2011. 5. 6

Accepted: 2011. 7. 15

Correspondence to Kwang Jae Lee, M.D.

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea
Tel: +82-31-219-6939, Fax: +82-31-219-5999, E-mail: kjleemd@hotmail.com

관절염의 임상양상을 동시에 나타내는 질환으로 소화기계 병변이 흔히 동반되며 특히 식도 병변의 경우 전신성 경화증에서 보이는 식도와 유사한 양상을 나타내고 주로 식도 운동기능의 이상을 동반한다[3,4]. 본 논문에서는 복합 교원성 질환 환자에서 동반된 15 cm 길이의 장분절 바렛식도를 2년간 추적관찰한 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자, 39세

주 소: 속쓰림 증상 및 소화불량

현병력: 상기 39세 여자 환자는 내원 11년 전에 발생한 3년간의 레이노이드증상, 가슴 쓰림, 전신 쇠약감을 주소로 타 병원에서 치료 받던 중 혈소판감소증과 항핵항체(antinuclear antibody) 양성소견 보여 내원하였고 전신성 홍반성 루푸스, 전신성 경화증, 다발성 근염, 류마티스 관절염을 동반한 복합 교원성 질환 진단하에 추적관찰하던 중 3주간의 가슴 쓰림 및 점차 심해지는 소화불량으로 내원하였다.

과거력 및 사회력: 특이 병력 없었다.

진찰 소견: 만성병색을 보였으며 전경부에 만져지는 종괴나 임파절은 없었고 청진 시 양쪽 폐야의 호흡음은 정상이었으며 흉부촉진 시 통증을 없었다. 심박동은 규칙적이었고 복부 검사에서 압통 없었으며 간 및 비장종대소견은 없었다. 양측 손, 발가락에 피부경화증 소견 보이고 있었고 입주위 주름이 과장된 부챗살 형태를 취하고 있었으며 양측 사지의 다발성 관절염 소견이 관찰되었다. 신경학적 검사에서는 특이소견 없었다.

검사실 소견: 심전도는 정상이었으며 내원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 $3,400/\text{mm}^3$, 혈색소 14.0 g/dL, 헤마토크릿 40.8%, 혈소판 $131,000/\text{mm}^3$ 이었다. 생화학 검사에서는 총 단백 8.7 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, SGOT 17 U/L, SGPT 8 U/L, Alkaline phosphatase 53 U/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL이었고, BUN/Cr 10.9/0.8 mg/dL, creatinine kinase 499 U/L, ESR 45 mm/hr, CRP 0.04 mg/dL이었다. 또 항핵항체(ANA)는 양성으로 1:5120으로 speckled pattern을 보이고 있었고 항DNA 항체(anti-ds-DNA)는 9.6 IU/mL로 상승된 소견보였으며 antiRNP 양성, antiScl 70 음성, anti-centromere 음성, anti-Smith 음성이었고 Rheumatoid factor는 107.0 U/mL로 상승되어 있었다.

상부소화기내시경검사(Fig. 1A) 식도에 위 주름의 근

위부로부터 3 cm 상방에 1 cm 크기의 주위와의 경계가 명확한 원형의 궤양이 관찰되었으며 위 주름 근위부 직상방으로부터 상방 15 cm 위치까지 장상피화생으로 의심되는 병변이 관찰되어 루골용액(lugol solution)을 도포하였고 식도관을 넓게 에워싸는 양상으로 루골용액에 염색되지 않는 병변이 확인되어 5 cm 간격으로 총 3개의 조직 검사(Fig. 2)를 시행하였다. 조직 검사 결과 이형성(dysplasia)이 없는 배세포(Goblet cell)을 동반한 특수원주상피(specialized columnar epithelium) 소견으로 15 cm 길이의 장분절 바렛식도를 진단할 수 있었다.

식도 내압 검사에서 안정 시 하부식도괄약근 압력이 7.3 mmHg로 10 mmHg보다 작았고 식도 체부의 수축파 및 연동파가 소실되어 있었다. 이는 복합 교원성 질환에서 식도 침범이 있을 때 보일 수 있는 식도 내압 검사의 특징적인 소견이었다.

24시간 식도 산도 검사에서는 pH4 이하로 식도 내 산도가 낮게 측정된 시간이 서있는(upright) 상태에서 18.5%, 전체 10.1%로 유의하게 증가되어 있었으며 서있는 상태에서 가장 긴 위산역류 기간은 20.1분이었다. DeMeester composite score는 29.1점으로 유의하게 높아 병적인 위식도역류가 명확히 있음이 확인되었다.

치료 및 경과: 복합 교원성 질환에 동반된 전신성 경화증 식도의 바렛식도 진단하에 이형성은 동반하고 있지 않는 상태이므로 우선 1년 마다 추적관찰하기로 결정하였으며 위산역류로 인한 증상이 있어 rabeprazole 20 mg과 itopride, aclatonium으로 8주 사용 후 증상 호전되었고 이후 rabeprazole 20 mg으로 유지하였다. 1년 간격으로 추적관찰 내시경(Fig. 1B and 1C) 시행하였고 이전 내시경과 차이가 없는 상태로 약 15 cm 길이의 장분절 바렛식도가 관찰되었으며 이형성여부 확인을 위하여 각 5 cm마다 1-2개의 조직 검사 시행하였고 조직 검사 결과 이형성은 없는 바렛식도 상태로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

복합 교원성 질환(MCTD)은 전신성 홍반성 루푸스, 전신 경화증 및 다발성 근염의 임상양상을 동시에 가지고 있는 전신 염증성 질환이다[7]. 인구 10만 명 당 2-3명 정도 발생하는 아주 드문 질환으로 1972년 Sharp 등에 의하여 처음 기술되었으며 소화기계 침범은 식도 침범이 가장 흔한 것으로 되어 있다[3,4]. 식도를 침범했을 경우 40-50% 정도의 환자

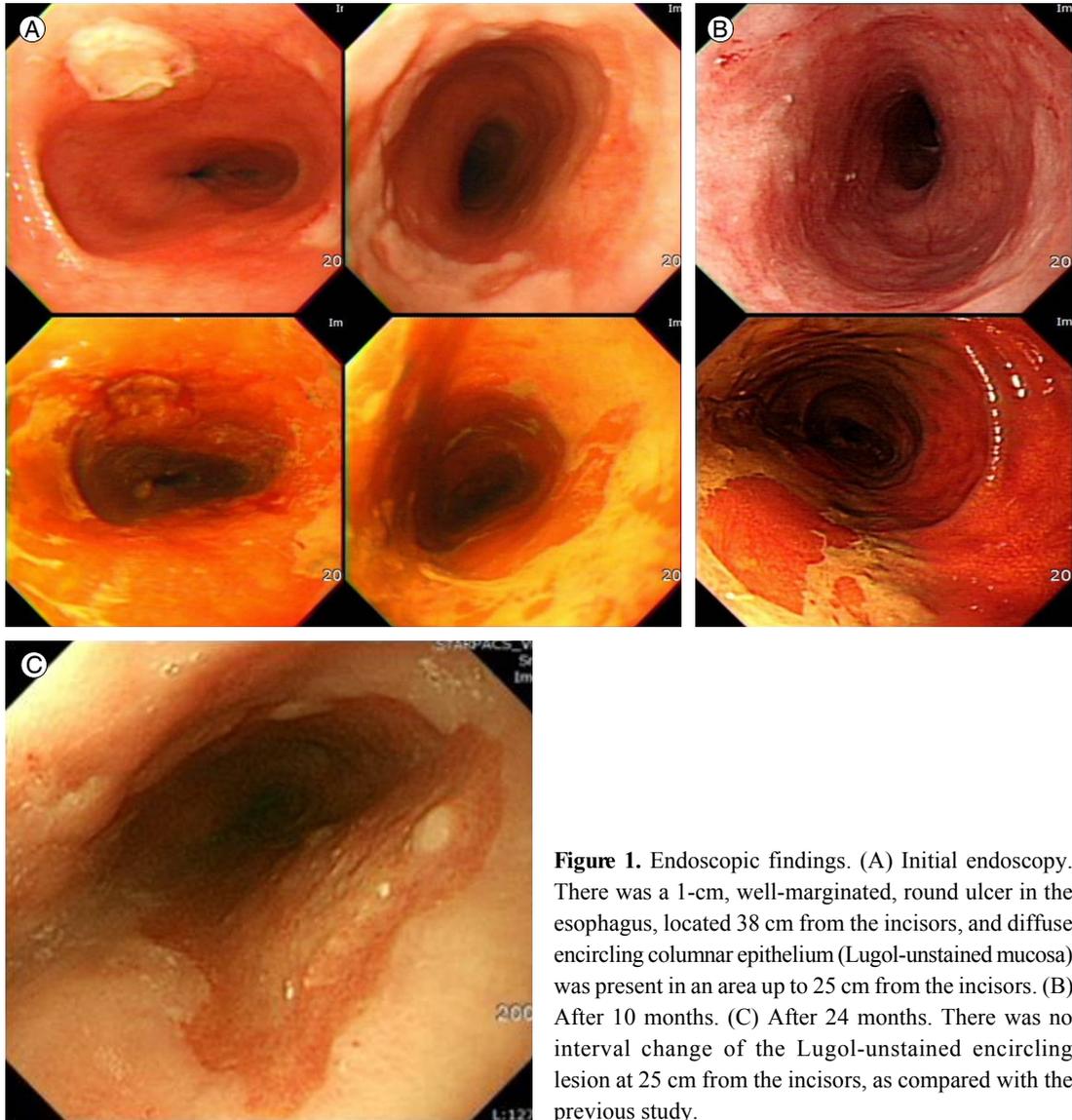


Figure 1. Endoscopic findings. (A) Initial endoscopy. There was a 1-cm, well-marginated, round ulcer in the esophagus, located 38 cm from the incisors, and diffuse encircling columnar epithelium (Lugol-unstained mucosa) was present in an area up to 25 cm from the incisors. (B) After 10 months. (C) After 24 months. There was no interval change of the Lugol-unstained encircling lesion at 25 cm from the incisors, as compared with the previous study.

에서 연하 곤란, 속쓰림 등의 증상을 호소하며 50%의 환자들에서 역류성 식도염을 동반하는 것으로 되어 있고 이런 환자들 중 5-15% 정도의 환자들만 바렛식도로 진행된다고 한다[4-6]. 그리고 약 50-80%의 환자가 식도 내압 검사상 이상소견을 보인다고 하며 전신 경화증 환자에서 식도 침범이 있을 경우 식도 선암의 발생은 일반적인 경우보다 높은 7%에 이른다는 보고도 있어[7] 복합 교원성 질환 환자에서도 높을 것으로 판단된다. 우리나라의 복합 교원성 질환 환자들을 대상으로 한 보고에 의하면 연하 곤란의 경우 15%, 식도 압 저하의 경우 37% 정도로 보고되었을 뿐 병발한 본 증례와 같은 장분절 바렛식도에 대한 보고는 없었다[7]. 복합 교

원성 질환 환자의 식도 침범시의 특징은 전신 경화증에서의 식도 침범 소견과 비슷하다. 식도 평활근층이 섬유화 조직으로 대체되면서 식도 내압 검사상 하부식도 체부의 수축파의 압력 저하 또는 수축파 및 연동파의 소실을 가져오게 되고 하부 식도 괄약근 기능의 이상을 보인다고 한다[4]. 이는 본 증례의 식도 압력 소견과 일치하는 것을 보여주고 있으며, 하부 식도압력이 저하되면서 발생한 위식도 역류질환과 동반된 장분절 바렛식도 증례이다.

국내에서 생활습관의 서구화 및 위식도 역류질환이 증가로 바렛식도에 대한 관심이 고조되고 있다. 바렛식도는 일반적으로 배세포를 포함한 특수 장상피화생이 조직학적으로

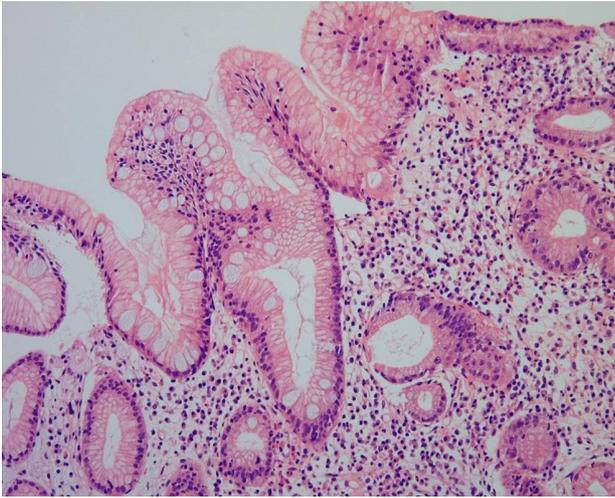


Figure 2. Pathologic findings (H&E stain, $\times 400$). Columnar epithelium with specialized intestinal metaplasia with goblet cells, no dysplasia.

증명된 경우에 한하여 정의되고 있으며 식도샘암종의 전암 병변으로 간주되기 때문에 발견 시 이에 대한 관리 및 치료가 중요한 상태이다[1]. 바렛식도는 그 침범길이에 따라 3 cm 이하의 경우는 단분절 바렛식도, 3 cm 이상 침범 시에는 장분절 바렛식도로 분류하며 이형성이 발생한 확률은 단분절 바렛의 경우 7%, 장분절 바렛의 경우 20% 정도로 발생한다고[8]하며 식도선암의 발생확률은 서구의 경우 1년에 0.5% 정도로 평가되고 있으며 단분절 바렛에 비하여 장분절 바렛에서 2배 높다고 한다[9]. 우리나라에서 바렛식도의 유병률이 매우 낮은 상태로 2005년에 보고된 서울의 4개 대학병원에서 다양한 적응증으로 시행한 상부위장관 내시경 환자에서 조직학적으로 확인된 단분절 바렛식도는 3.5%, 장분절 바렛식도는 0.1%였으며, 2006년 1월부터 7월까지 전국 40개 병원에서 건강검진 수검자를 대상으로 한 연구에서는 바렛식도 유병률은 0.82%였다[10,11]. 그리고 우리나라에서는 바렛식도와 합병된 식도선암에 대한 보고도 드문 상태로 아직까지 바렛식도에 대한 감시내시경 및 약물치료에 대한 의사들 사이에 의견이 다양하며 연구가 부족한 상태로 관련 가이드라인이 없는 상태이다.

미국의 경우 Updated Guideline 2008 for Barrett's Esophagus by the American College of Gastroenterology에 따르면 바렛식도의 이형성에 따라 이형성이 없을 경우 1년 내에 조직 검사를 통하여 이형성 없는 것을 확인하고 매 3년마다 내시경하는 것을 권고하고 있고 저도 이형성의 경우에는 6개월 내에

내시경 조직 검사를 시행하고 이후로 2번의 연속된 내시경 조직 검사에서 이형성이 없어질 때까지 매년 검사를 권고하고 있다. 고도이형성의 경우에는 3개월 내의 내시경 조직 검사를 필요로 하며 내시경 시술 및 수술, 매우 짧은 간격의 감시내시경을 권유하였다[12]. 조직 검사의 경우 서구에서는 Seattle protocol로 알려져 있는 4분엽 조직 검사법이 추천되고 있다. 이 방법은 위식도접합부위부터 편평상피원주세포 접합부까지 각 2 cm 마다 4분엽에서 하나씩 조직 검사를 시행하는 것을 말한다. 그러나 출혈 및 통증 등의 합병증이 발생할 수 있으며 아무리 많은 조직 검사를 한다고 하더라도 전체를 대변할 수 없어 실제 임상에서 Seattle protocol에 따라 조직 검사가 시행되는 경우는 많지 않다. 우리나라의 경우에도 Seattle protocol에 따라 조직 검사를 하는 경우는 10%를 넘지 않는 것으로 보고된 바 있다[11]. 우리나라의 경우 아직 바렛식도에 대한 치료 및 추적관찰에 대한 확립된 가이드라인이 없고 장분절 바렛식도가 단분절 바렛식도에 비하여 선암 발생 확률이 높다는 것만 알고 있을 뿐 본 증례와 같은 15 cm 정도의 장분절 바렛식도에 대한 경험 및 길이에 따른 식도선암 발생확률에 대한 자료는 없는 상태로 바렛식도의 길이가 길수록 선암발생 위험도가 높아질 가능성이 있고 일부분 병변에서 시행하는 조직 검사가 전체 장상피화생을 대변할 수 없기 때문에 이형성이 동반이 되지 않았지만 1년마다 추적관찰을 하였다. 또 조직 검사의 경우에도 5 cm 간격으로 내시경상 이형성이 가장 의심되는 부위에서 1-2개의 조직 검사만 시행하였다.

바렛식도의 치료는 우선 위산 등 역류에 따른 증상을 완화시키고 점막 병변을 치유 및 유지하여 이형성 또는 식도 선암이 발생하는 것을 예방하는데 있다. 이에 내과적 치료로는 양성자펌프억제제를 사용할 수 있겠으며 고도이형성이 동반된 경우 내시경절제술, 내시경소작술 등 시행할 수 있다. 또 수술적 치료로는 위산 역류를 줄이기 위하여 위저추벽성형술(fundoplication)을 고려할 수 있으며 고도이형성이 동반되면 식도절제술도 시행할 수 있다[12]. 그러나 현재까지 산분비억제가 식도암 발생을 줄인다는 직접적인 증거는 없는 상태로 미국 2008년 가이드라인에서도 산분비억제 치료의 목적을 역류증상 개선으로만 한정하고 있다[12]. 또 본 증례와 같은 복합 교원성 질환 환자의 경우 스테로이드 등으로 기저 질환의 활성도를 떨어뜨리면 하부 식도 괄약근의 압력이 호전될 수 있어[13] 복합 교원성 질환에 대한 치료도

중요하다.

본 증례는 복합 교원성 질환 환자에 있어서 발생한 15 cm의 장분절 바렛식도의 발생과 2년간의 추적관찰한 증례이며 추후 식도선암의 발생여부에 대하여 지속적인 조직 검사를 포함한 내시경 추적관찰 및 복합 교원성 질환에 대한 약물요법이 필요하다.

요 약

바렛식도는 정상 식도편평상피가 배세포를 동반한 특수 원주상피로 이행성 된 것을 말한다. 바렛식도는 식도 선암의 발생에 있어 가장 중요한 위험요인으로 정확한 진단 및 주기적 감시가 중요하다. 그러나 한국에서의 바렛식도 유병률은 아직까지 높지 않고 이에 대한 연구가 부족한 현실이다. 복합교원성 질환은 전신성 홍반성 루푸스, 전신성 경화증 및 다발성 근염의 임상증상을 함께 가지는 전신 질환이다. 복합 교원성 질환에서 위식도 역류증은 흔한 것으로 알려져 있으나 본 증례와 같이 장분절 바렛식도가 동반된 보고는 한국에서 없었다. 저자들은 복합교원성 질환과 함께 근위부 식도까지 연결되어 있는 15 cm 정도의 긴 장분절 바렛식도를 가지고 있는 여성 환자를 경험하고 2년 동안 추적관찰하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 바렛식도; 복합교원성 질환; 전신성 경화증

REFERENCES

1. Singh R, Ragunath K, Jankowski J. Barrett's esophagus: diagnosis, screening, surveillance, and controversies. *Gut Liver* 2007;1:93-100.
2. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassi-

- fication in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-146.
3. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15:132-137.
4. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:519-533.
5. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med* 2009;103:854-860.
6. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52: 2882-2888.
7. Kim KC, Yoo DH, Eun CS, et al. Clinical and serologic characteristics of mixed connective tissue disease in Korea. *Korean J Med* 1999;57:933-940.
8. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2037-2042.
9. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999;116:277-285.
10. Park JJ, Kim JW, Kim HJ, et al. The prevalence of and risk factors for Barrett's esophagus in a Korean population: a nationwide multicenter prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:907-914.
11. Lee JH. Barrett's Esophagus-with emphasis on endoscopic diagnosis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009;39:185-198.
12. Wang KK, Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-797.
13. Sheehan NJ. Dysphagia and other manifestations of oesophageal involvement in the musculoskeletal diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:746-752.