

간암 환자에서 발생한 위장관 운동장애 및 소장내 세균과증식 1예

아주대학교 의과대학 내과학교실, 핵의학교실*

이은희 · 이광재 · 김도현 · 송현주 · 최준혁 · 송영준 · 김진홍 · 조성원 · 윤준기*

A Case of Gastrointestinal Dysmotility and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in a Patient with Hepatocellular Carcinoma

Eun Hee Lee, M.D., Kwang Jae Lee, M.D., Doh Hyun Kim, M.D., Hyun Ju Song, M.D., Joon Hyuck Choi, M.D.,
Young Jun Song, M.D., Jin Hong Kim, M.D., Sung Won Cho, M.D. and Jun Ki Yoon, M.D.*

Departments of Gastroenterology and Nuclear Medicine, Ajou University School of Medicine*, Suwon, Korea

Gastrointestinal (GI) symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea are common in patients with advanced liver disease. Changes of the GI function can be caused by malabsorption, GI motility disturbances, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), or various effects of metabolic derangement due to liver cirrhosis. Hepatocellular carcinoma (HCC) and liver cirrhosis often share similar symptoms and signs. However, it is still unknown whether GI complaints in patients with HCC result from GI dysmotility. Herein, we report a case of GI dysmotility and SIBO in a patient with HCC and chronic HBV hepatitis. A 52-year-old man came to our hospital presenting with postprandial epigastric discomfort and abdominal bloating. Abdominal computed tomography showed diffuse infiltrative HCC. GI dysmotility and SIBO were found through studies including gastric emptying time, electrogastrography, small bowel transit, antroduodenal manometry, and jejunal fluid culture. (**Kor J Neurogastroenterol Mot 2003;9:163-167**)

Key Words: Gastrointestinal dysmotility, Small intestinal bacterial overgrowth, Hepatocellular carcinoma

서 론

간경변 또는 간암 환자에서 오심, 소화불량, 복부 팽만감, 변비 등의 소화기 증상이 흔히 관찰되지만 그 원인은 불분명하다. 간경변 환자의 경우, 간경변으로 인한 흡수장애, 위장관 운동장애,^{1,2} 소장내 세균과증식,³ 여러 가지 대사이상 등이 위장관 기능을 변화시킬 수 있음이 알려져 있다. 위장관의 운동장애는 문맥전신 순환단락 또는 간부전으로 인한 대사이상의 정도와 관련이 있다고 보고되고 있으며^{1,2} 문맥압 증가와의 연관성도 제시되고 있고, 실제로 간경변에서 나

타나는 위장관 운동장애는 Child-Pugh 분류상 C 단계의 진행된 상태에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 간암 환자에서의 위장관 운동장애에 대해서는 문헌보고가 거의 없었으나, 최근에 Chen 등^{5,6}은 간암 환자에서도 간경변의 정도와 상관없이 진행된 간경변에서 나타나는 위배출시간과 구강 맹장 통과시간의 지연 등이 관찰됨을 보고하였지만 그 기전은 확실하지 않다.

저자들은 소화기 증상이 악화되어 내원한 환자에서 임상적으로 간경변 소견이 뚜렷하지 않은 만성 B형 간염 환자에서 문맥 혈전증을 보이는 진행된 간암이 있으면서 위장관 운동장애 및 소장내 세균과증식을 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다

접수: 2003년 10월 20일, 승인: 2003년 12월 2일
책임저자: 이광재, 아주대학교 의과대학 내과학교실,
경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 (442-721)
Tel: (031) 219-6939, Fax: (031) 219-5999
E-mail: kjleenu@hotmail.com

52세 남자 환자가 2개월 전부터 심해진 식후 심와부 불쾌감 및 복부 팽만감을 주소로 내원하였다. 환자는 10년 전 B형 간염보균자임을 진단 받았으며 이 당시부터 지속적인 소화불량으로 자주 병원에서 약물치료를 받았으나 호전이 없어서 항상 식사량을 적게 하였고, 최근 두 달 전부터 식후 심와부 불쾌감 및 복부 팽만감이 더욱 심해지면서 경구섭취가 힘들고 체중감소가 심해져 내원하였다. 과거력상 당뇨, 고혈압, 결핵 등의 질환은 없었으며, 흡연력은 10갑년이었고, 가끔 적은 양의 음주력이 있었다. 가족력은 어머니가 간경화, 간암으로 사망하였고, 남동생이 B형 간염 보균자였다.

내원 당시 계통적 문진에서 2개월간 10 kg의 체중감소가 있었으며 식욕감퇴, 소화불량, 심와부 불쾌감 및 복부 팽만감의 증상을 호소하였다. 신체 검사상 신장 162 cm, 체중 42 kg이었고, 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분, 체온은 36.8℃였다. 의식은 명료하였지만 만성병색을 보였으며 두경부 소견에서 결막은 창백하지 않았으며 공막의 황달 소견도 없었다. 흉부청진소견에서 호흡음 및 심음은 정상 범주였다. 복부는 부드럽고 편평하였으며 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 압통은 없었으며 장음은 정상범주였다.

말초혈액검사에서 백혈구 5,670/mm³, 혈색소 12.2 g/dl, 혈소판 145,000/mm³이었고, albumin 3.5 g/dl, AST/ALT 123/233 IU/L, total bilirubin 1.1 mg/dl, alkaline phosphatase 117 U/L, amylase 77 U/L, PT/PTT 11.8/28 sec, sodium 140 mEq/L, potassium 4.0 mEq/L, calcium 9.4 mg/dL, HBs Ag (+), αFP 328.3 ng/mL이었으며 갑상선 기능검사는 정상 범주였다. 내원시 시행한 단순복부촬영에서 소장 및 대장의 가스 축적소견이 관찰되었으며, 상부위장관내시경검사에서 경미한 만성

표재성 위염 소견 외에 특이 소견은 없었다. 복부초음파검사 및 복부전산화단층촬영에서 좌엽과 우엽에 걸친 미만성 침습성 간암 및 문정맥 혈전이 관찰되었다(Fig. 1).

환자는 입원 후에도 증상의 호전없이 복부 팽만이 더욱 심해지면서 추적 단순복부촬영에서 소장 및 대장의 가스 축적 및 팽창이 현저하게 악화된 소견을 보여서 비위관을 삽입하였으며, 비위관을 통한 흡인으로 일시적인 호전을 보였으나, 식후 심와부 불쾌감 및 복부 팽만으로 인한 경구섭취의 불량은 지속되어 위배출시간 및 소장통과시간검사, 위전도검사, 전정부 및 십이지장내압검사, 심혈관계 자율신경검사, 그리고 근위부 공장 분비물에 대한 호기 및 혐기성 균과 진균에 대한 배양검사를 실시하였다. 6시간 이상 금식 후 각각 ^{99m}Tc sulfur colloid 2 mCi와 5 mCi를 계란에 섞어 빵과 함께 샌드위치를 만들어 요구르트 2캔을 먹고 위배출시간 및 소장통과시간 검사를 시행하였다. 촬영은 위배출시간은 시험식 후 0분, 15분, 30분, 45분, 60분, 90분, 120분에 시행하였고, 소장통과시간검사는 시험식 후 0분, 15분, 30분, 45분, 60분, 90분, 2시간, 4시간 촬영하고, 이후 1시간 간격으로 4시간 동안 시행하였다. 위배출시간은 반감기가 159분으로 본 교실의 정상 한계치인 105분 보다 현저하게 지연되어 있었고, 계속하여 시행한 지연영상 소견에서 6시간 후에도 맹장 및 상행결장에 방사선 활동이 검출되지 못하였다(Fig. 2). 6시간에 대장에서 관찰되는 방사선 활동치가 정상인의 경우 10% 이상이어서 소장통과시간도 지연되어 있음을 알 수 있었다. 위전도 검사에서 식전 및 식후의 위의 부정맥 비율이 각각 14%, 12.5%였다. 4시간의 공복기 동안의 전정부 및 십이지장내압검사에서 migrating motor complex (MMC) phase II의



Fig. 1. Abdominal computed tomography. It shows diffuse infiltrative and multinodular hepatocellular carcinoma in left lobe and anterior segment of right lobe of liver with portal vein thrombosis.

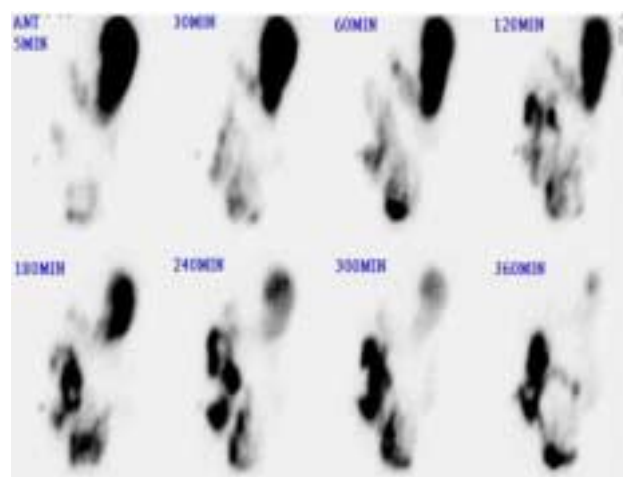


Fig. 2. Small bowel transit. Small bowel transit using ^{99m}Tc sulfur colloid reveals no visualization of cecum and ascending colon up to 6 hours.

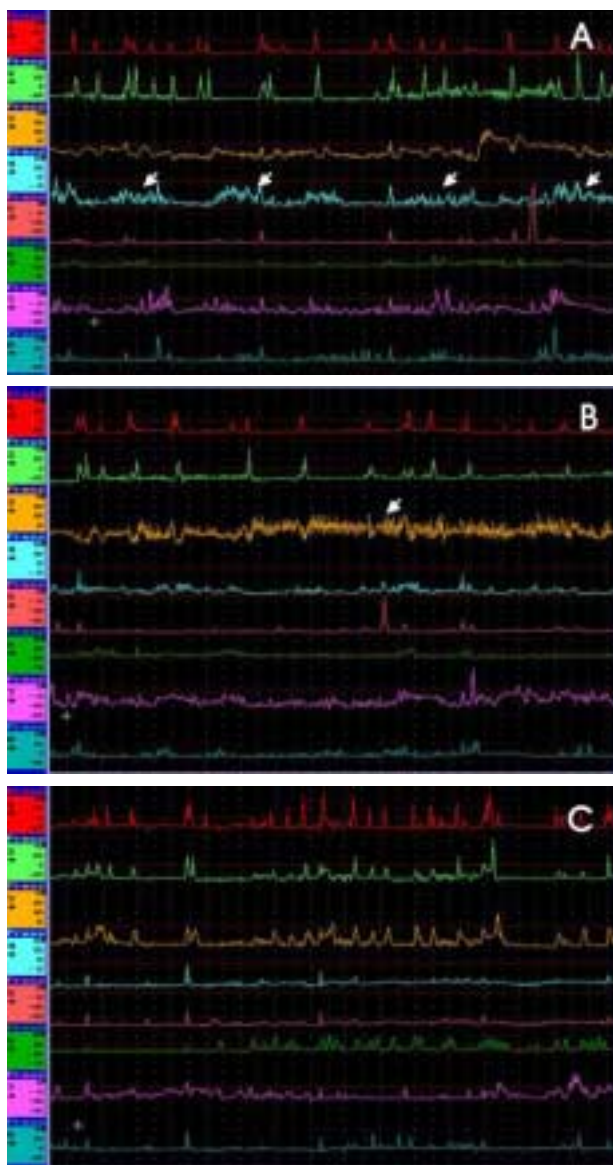


Fig. 3. Antroduodenal manometry. Antroduodenal manometry using 8 channel pneumohydraulic catheter demonstrates frequent clusters (A) and burst activities (B) during fasting period and no postprandial increase of small bowel motility (C).

소견만 관찰되었고, phase III가 나타나지 않았으며, 공복시 cluster 수축과 burst 운동의 빈도가 증가된 소견을 보였고, 식 후 운동지표의 증가가 공복시와 비교하여 뚜렷하지 않았다 (Fig. 3). 자율신경검사상 심호흡시의 R-R간격의 변화가 비정상소견을 보였고, 기립 직후의 심박동의 변화는 경계선이었으며, 발살바조작시의 심박동의 변화, 기립시와 지속적인 손잡기에 따른 혈압의 변화는 정상소견으로 경한 부교감신경 기능의 이상소견을 보였다. 소장내시경을 통해 시행한 공장

분비물에 대한 배양검사상 *Enterobacter cloacae*와 *Klebsiella pneumoniae*가 다수($>10^5$ cfu/ml jejunal fluid) 배양되었다. 환자는 내원 후 진단된 간암으로 경동맥색전술을 시행하였고 위와 소장의 운동장애 및 소장내 세균과증식은 5-HT₄ 수용체 작용제인 mosapride, motilin 수용체 작용제인 erythromycin, 그리고 광범위 항생제인 ciprofloxacin을 투여하였으며 이후 증상이 서서히 호전되어 외래에서 추적관찰 중에 있다.

고 찰

간경변 환자에서 위배출시간의 지연 또는 단축, 소장통과 시간의 지연, 위소장내압검사의 이상소견이 흔히 관찰된다는 사실은 이미 알려져 있다.^{9,12} 간경변 환자에서 간의 대사 기능의 저하와 문맥전신순환단락 등으로 인해 secretin, glucagon이 증가되고, 이로 인해 위배출시간이 지연될 것이라는 보고가 있으며,⁹ 또한 간 손상이 심할수록 자율신경의 이상이 동반되어 부교감신경 반응의 저하로 인해 위배출능이 떨어진다는 설명이 있다.¹⁰ 하지만 오히려 위배출시간이 빨라진다는 보고도 있으며, 그 기전은 문맥 고혈압 환자에서 위 점막하 부종으로 인해 위벽의 순응도가 낮아지고 위 내압이 증가하기 때문으로 설명되고 있다.^{11,12} 간경변 환자에서 소장통과시간 역시 지연되어 있으며, 이는 간부전의 정도와 연관성이 있다고 알려져 있다.¹³ 그러나 본 환자는 복부초음파검사, 말초혈액검사, 간기능검사 및 신체검진에서 간경변을 시사하는 임상소견이 없어서 위장관 운동장애 및 소장내 세균과증식이 간경변 환자에서와 같이 간부전의 정도에 비례하여 나타나는 것은 아닌 것으로 보인다. 간암과 연관되어 발생된 운동장애가 간암이 진행하면서 간경변과 비슷한 대사이상 및 호르몬 이상을 초래한 것인지, 아니면 간암 자체에서 분비되는 매개물에 의한 효과인지는 알 수 없다.

간경변 환자에서 나타나는 위소장내압 검사소견은 4가지 양상으로 구분되는데 첫째 양상은 정상 MMC를 보이는 경우로 Child-Pugh 분류상 A인 환자에서 가장 흔한 소견이다. 둘째는 주기적 수축을 보이나, Phase II 동안 cluster 수축이 우세한 양상을 보이는 경우이고, 셋째는 주기적인 수축 없이 phase II 수축만이 지속되는 경우이다. 넷째 양상은 검사시간 내내 주기적인 수축 없이 cluster 수축이 우세한 양상으로 Child-Pugh 분류상 C 환자에서 가장 흔하게 보이는 소견이다.¹ 본 환자에서는 비록 임상적으로 간경변 소견이 없어서 Child-Pugh 분류상 A에 가까우나 위소장내압검사는 Child-Pugh 분류상 C 환자에서 주로 나타날 수 있는 소견이 관찰

되었다.

본 환자의 공장 분비물에서 *Enterobacter*와 *Klebsiella*가 다수 배양되었는데, 소장내 세균과증식은 위장관 운동장애와 함께 동반되는 경우가 많다. 그렇지만 이들의 연관성은 확실하지 않다. 위장관의 운동장애와 세균과증식 두 가지를 모두 가진 환자에서 항생제 단기 치료 후에도 위장관 운동장애가 호전되지 않는 점으로 보아 소장의 운동장애가 소장내 세균과증식에 의한 것이 아님을 시사한다.^{14,15} 또한 문맥압이 높을수록 소장내 세균과증식의 빈도가 의미있게 높다는 보고도 있다.⁴

간암에서는 보고된 바가 없지만 몇몇의 암, 특히 폐의 소세포암 환자에서의 위장관 운동장애는 자가면역반응과 호르몬에 의한 중앙성 내장 신경병증으로 설명되어지고 있다.^{7,8} 이외에도 암 환자에서 볼 수 있는 위장관 운동장애의 원인으로 갑상선기능저하증 또는 부갑상선기능저하증 등의 내분비 계통의 이상, 중추신경계 종양, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), herpes simplex virus (HSV) 등의 감염, 약물(opiate, anticholinergics, vinca alkaloid), 방사선 치료 등이 있다.⁷ 최근의 연구에서 Chen 등^{5,6}은 간암 환자에서 위배출시간과 소장통과시간이 지연됨을 보고하였다. 간암 환자가 정상 대조군에 비해 유의하게 위배출의 반감기가 지연되어 있고, 이는 간경변의 동반 또는 문맥고혈압의 유무와는 연관성이 없었으며, 특히 정체기(lag time)의 비교에서는 오히려 간경변을 동반한 간암 환자가 간경변이 없는 간암 환자보다 빠르다는 결과를 보고하였다. 이는 아직 알려지지 않은 어떤 물질이 암 자체에서 분비되어 위장관 운동에 영향을 주기 때문인 것으로 추정하였다.⁵ 간암 환자에서 소장통과시간에 대한 연구⁶에서는 간암 환자, 간암이 발생하지 않은 간경변 환자, 그리고 정상 대조군을 비교하였는데 간암 환자와 간경변 환자 모두에서 정상 대조군보다 소장통과시간이 지연되었으며, 이는 Child-Pugh 분류와는 연관성이 없었다. 간암 환자와 간암이 발생하지 않은 간경변 환자를 비교하였을 때, 간암 환자는 간경변 환자보다 간기능 손상의 정도는 적었으나 소장통과시간은 오히려 지연되는 경향을 보였다. 따라서 간경변이 아닌 간암에 의해서도 위장관 운동장애가 유발될 수 있음을 시사하고 있다.

위장관 운동장애 및 소장내 세균과증식이 동반된 환자의 치료로 소장의 MMC를 자극하는 5-HT₄ 수용체 작용제 cisapride, motilin 수용체 작용제 erythromycin, somatostatin 유도제 octreotide, 광범위 항생제인 tetracycline, doxycycline,

ampicillin, ciprofloxacin 등이 도움이 될 수 있을 것으로 알려져 있다. Madrid 등¹⁶은 간경변 환자에서 cisapride와 항생제인 norfloxacin, 또는 neomycin을 6개월간 치료 후 각각 치료 전, 그리고 치료 후 3개월과 6개월에 소장통과시간, 위소장 내압검사, 수소호흡검사를 통한 소장내 세균검사를 시행하여 위약 치료군과 비교하였다. 그 결과 cisapride와 항생제로 치료한 환자에서 6개월 후 위약군과 비교하여 현저하게 소장의 MMC 주기적 수축의 호전, 소장통과시간의 단축을 보였으며, 소장내 세균증식도 감소된 것을 확인할 수 있었다.¹⁶ 현재 cisapride는 심혈관계 부작용으로 인해 사용이 안되고 있으므로, 본 환자에서는 ciprofloxacin, mosapride, 그리고 erythromycin을 투여하였고, 이후 증상의 호전을 보였다.

진행된 간경변 환자에서는 위장관 운동장애 및 소장내 세균과증식으로 인한 증상이 나타날 수 있고 이는 간부전의 정도와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 본 증례는 간경변의 임상적 증거가 없는 간암 환자에서 위장관 운동장애 및 소장내 세균과증식이 발생한 경우로 간경변의 정도와 상관없이 간암에 의해서도 진행된 간경변증에서 나타나는 위장관의 이상 소견이 나타날 수 있음을 보여주고 있으며 향후 간암과 관련되어 발생된 위장관 운동장애의 기전에 대한 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci* 1997;42:738-742.
2. Madrid AM, Brahm J, Buckel E, et al. Orthotopic liver transplantation improves small bowel motility disorders in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1044-1055.
3. Morencos FC, de las Heras Castano G, Martin Ramos L, et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1252-1256.
4. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1362-1370.
5. Chen CY, Lu CL, Chang FY, et al. Delayed liquid gastric emptying in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3230-3237.
6. Chen CY, Lu CL, Chang FY, et al. Delayed gastrointestinal transit in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1254-1259.
7. DiBaise JK, Quigley EM. Tumor-related dysmotility: Gastrointestinal dysmotility syndromes associated with tumors. *Dig Dis Sci* 1998;43:1369-1401.
8. Lennon VA, Sas DF, Busk MF, et al. Enteric neuronal antibodies in pseudo-obstruction with small cell lung carcinoma. *Gastroenterology* 1991;100:137-142.

9. Usami A, Mizukami Y, Onji M. Abnormal gastric motility in liver cirrhosis: roles of secretin. *Dig Dis Sci* 1998;43:2392-2397.
10. MacGilchrist AJ, Reid JL. Impairment of autonomic reflexes in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:288-292.
11. Balan KK, Grime S, Sutton R, Critchley M, Jenkins SA. Abnormalities of gastric emptying in portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 530-534.
12. Reilly JA Jr, Forst CF, Quigley EM, Rikkens LF. Gastric emptying of liquids and solids in the portal hypertensive rat. *Dig Dis Sci* 1990;35: 781-786.
13. Chesta J, Lillo R, Defilippi C, et al. Patients with liver cirrhosis; mouth to cecum transit time and gastric emptying of solid foods. *Rev Med Chil* 1991;119:1248-1253.
14. Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:828-832.
15. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, et al. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977;59:1158-1166.
16. Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F, Defilippi C. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1251-1255.