

전신성 경화증에 동반된 소장의 거짓폐쇄를 Octreotide와 Erythromycin 병합요법으로 치료한 1예

건국대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

윤현성 · 서태호 · 조한수 · 이응준 · 김범성 · 김해림 · 이상헌

= Abstract =

A Case of Intestinal Pseudoobstruction Associated with Systemic Sclerosis Successfully Treated with Erythromycin and Octreotide

Hyun Sung Yoon, M.D., Tae Ho Seo, M.D., Han Soo Jo, M.D., Eung Jun Lee, M.D.,
Byum Sung Kim, M.D., Hae-Rim Kim, M.D., Sang-Heon Lee, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea*

Systemic sclerosis is an autoimmune disease, characterized by inflammation, microangiopathy and fibrosis in the skin and various intestinal organs. Gastrointestinal involvement is one of the major causes of serious morbidity, and next to the skin, the gastrointestinal tract is the most commonly involved organ. While esophageal involvement is most common gastrointestinal manifestation, the involvement of the small intestine and colon is less common but may lead to life-threatening complications like chronic pseudoobstruction or pneumatosis cystoides intestinalis. Here, we describe a case of progressive systemic sclerosis associated with intestinal pseudoobstruction. 28 year-old male presented abdominal pain and vomiting and he was diagnosed as having intestinal pseudoobstruction. His symptoms were well managed using the combination of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, and erythromycin.

Key Words: Systemic sclerosis, Intestinal pseudoobstruction, Octreotide, Erythromycin

< 접수일 : 2007년 6월 15일, 심사통과일 : 2007년 7월 27일 >

※통신저자 : 이 상 헌

서울시 광진구 화양동 1번지

건국대학교 의과대학 류마티스내과

Tel : 02) 2030-7541, Fax : 02) 2030-7748, E-mail : shlee@kuh.ac.kr

본 연구는 과학기술부/한국과학재단 우수연구센터육성사업의 지원으로 수행되었음(R11-2002-098-05007-0).

서 론

전신성 경화증은 명확한 원인이 밝혀지지 않은 전신성 결합조직 질환으로 피부 및 위장관, 폐, 심장, 신장 등의 여러 내장 기관에 섬유화를 유발하여 장기 기능을 손상시키는 질환이다. 그 중 위장관 증상으로는 연하곤란, 흉통, 흡수장애, 변비 등이 있으며, 가장 흔하게 식도 침범을 일으키지만 그 외에 위장관의 섬유화는 위, 소장, 대장운동의 지연 및 가성 폐쇄 등 심각한 합병증이 발생 할 수 있다 (1). 저자들은 간질성 폐질환과 역류성 식도염으로 치료 중이던 미만형 전신성 경화증 환자가 복통과 구토로 내원하여 소장의 거짓폐쇄(pseudoobstruction)로 진단하고 octreotide와 erythromycin 병합 요법으로 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

28세 남자가 3일 전부터 발생한 복통과 구토로 응급실에 내원하였다. 이 환자는 5년 전 레이노현상과 손가락 끝 피부 궤양, 근위부 사지 및 몸통을 포함한 전신의 피부 경화가 있어 미만형 전신성 경화증을 진단 받았다. 치료를 시작한 후에도 레이노현상 및 수지 궤양의 악화와 호전을 반복하며 입원 치료 및 경부 교감신경 절제술을 시행하였다. 마른 기침과 호흡 곤란으로 내원 2개월 전 시행한 흉부 전산화단층촬영과 폐기능 검사에서 간질성 폐질환을 진단하고 사이클로포스파마이드 충격 요법을 2회 시행하던 중이었다. 또한 1년 전부터 위식도 역류증세와 소화불량으로 시행한 상부위장관 내시경 검사 및 식도내압검사를 통해 역류성 식도염을 진단하고 mosapride를 투여 중이었다.

신체 검사상 내원 당시 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C로 활력 징후는 정상이었다. 전신 소견상 만성병색을 보였으며, 결막은 창백하였다. 구강과 피부는 건조한 상태였고, 흉부 진찰에서 호흡음은 감소되어 있고 양하엽에서 수포음이 청취되었다. 복부 진찰에서 복부 팽만과 탁진시 공명음이 청취 되었고, 장음은 감소되어 있

었고 복부 전체에 걸쳐 압통이 관찰되었다. 손가락 피부 중 왼쪽 검지와 중지 끝에 부종을 동반한 함몰 상처 및 피부 궤양이 보였다. 손등, 전완, 상박, 흉부 및 족부 등 전신에 걸친 피부 경화가 관찰되었고, 전체피부점수(simplified total skin score, modified Rodnan skin thickness score)는 총 29점이었다 (2).

검사실 소견으로 말초혈액검사상 백혈구 7,840/mm³, 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 208,000/mm³, 적혈구 침강속도 2 mm/hr, C-반응 단백 0.09 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사상 공복혈당 110 mg/dL, 혈중요소질소 12.9 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 총단백 5.3 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, 총빌리루빈 0.6 mg/dL, AST/ALT 27/23 IU/L, 나트륨 138 mmol/L, 칼륨 3.6 mmol/L이었으며, 소변 검사상 특이 소견은 없었다. 면역항체 검사에서 항핵항체 양성(1 : 80, speckled pattern)이었고, 항 Scl 항체, 항 centromere 항체, 항 Sm 항체, 항 Ro/La 항체, 항 nRNP 항체, 항 Jo-1 항체 모두 음성 소견이었다.

본원에 전원 전에 시행한 타병원에서의 상부위장관 내시경 검사에서는 역류성 식도염의 악화 소견은 보이지 않았고, 본원에서 시행한 단순 복부촬영상 소장과 대장에 복부 가스가 팽만한 장폐색 소견을 보였고(그림 1), 복부 전산화단층 촬영상 소장의 전



Fig. 1. Abdominal plain radiograph showed diffuse profound gas on the small and large bowels.

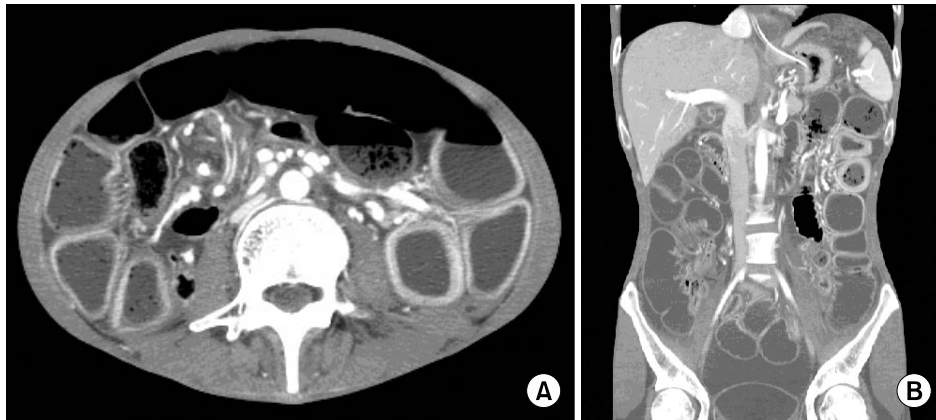


Fig. 2. Abdominal CT scan showed that diffuse dilatation of small bowel loops and collapsed large bowel without definite obstruction. (A) Transverse scan and (B) coronal scan.



Fig. 3. Abdominal plain radiograph showed that decreased diffuse gas on the small and large bowels compared with previous study.

반적인 팽창과 대장의 허탈 양상을 보였으나 뚜렷한 국소적 창자 막힘증 소견은 없어 거짓폐쇄(pseudoobstruction)을 의심할 수 있었다(그림 2). 임상 증상과 영상검사 소견으로 전신성 경화증으로 인한 합병증의 하나인 소장의 거짓폐쇄로 진단하였고, 비위장관 삽입과 erythromycin 750 mg/일 정주 및 octreotide 50 μ g/일을 피하 주사 하였다. 두 약제 병합치료 후 3

일째부터 환자의 증상이 호전되었고 추적 복부 단순 촬영상 소장의 전반적인 팽창 소견은 남아있으나 어느 정도 호진된 소견을 보여 비위관을 제거하면서 경구 식이를 시작하였다(그림 3). 그 후 경구용 프레드니솔론 10 mg을 유지하면서, erythromycin은 10일간 정주 후 경구로 전환하였고 octreotide는 피하 주사를 지속 하였다. 환자는 더 이상 복통과 구토를 호소하지 않고 증상의 호전을 보여 퇴원 후 1년째 특별한 위장관 증세 없이 경과 관찰 중에 있다.

고 찰

전신성 경화증은 미세 혈관 손상으로 인하여 피부 및 위장관 등을 포함한 신체내 여러 장기의 섬유화를 특징으로 하는 만성적인 자가면역 질환이다. 전신성 경화증의 병인은 아직까지 뚜렷하게 밝혀지지 않은 상태이며, 대부분 35세에서 65세 사이의 여성에게서 흔하다. 전신성 경화증은 피부 병변의 분포 정도에 따라 미만형 또는 제한형으로 분류하는데, 피부 경화가 팔꿈치 또는 무릎 위로 진행되는 경우 미만형이며, 얼굴과 팔꿈치, 무릎 이하에 국한된 경우를 제한형이라 한다. 이 중 미만형 전신성 경화증은 피부 증세가 빠른 속도로 진행할 뿐 아니라, 위장관, 폐, 심장 및 신장 등 여러 내부 장기로 영향을 미칠 수 있는데, 병의 경과와 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 인자는 관련 장기의 침범 여부와 범위

이다 (1).

전신성 경화증 환자의 90% 이상에서 상부 또는 하부 위장관 침범과 관련된 임상 소견을 보이며, 위장관 증상은 일차적으로 운동 및 통과 시간의 장애로 인하여 생기고, 증상이 없는 경우부터 심한 불완전 마비까지 다양하게 식도부터 항문까지 영향을 미칠 수 있는데, 이중 80%가 식도와 항문, 직장의 장애로 나타난다 (3). 심한 경우는 흡수 장애와 재발성 위장관 거짓폐쇄, 심한 체중 감소 등으로 나타나며 경한 증상을 보이는 경우보다 사망률이 증가하게 된다 (3). 병인론적인 관점에서는 레이노 현상과 연관된 신경 기능장애로 인한 내장 평활근의 위축에 의한 비가역적 근 섬유화에 기인한다 (4). Mittag와 Haustein은 전신성 경화증 환자에서 식도와 소장의 운동 장애는 방사선학적 소견 또는 식도내압검사 검사 결과 각각 85%와 45% 정도로 나타난다고 보고하였다 (5). 식도 운동 감소와 하부 식도 괄약근 압력 저하는 위식도 역류, 식도염 및 식도 협착 등을 야기하고, 소장에서는 세균의 과다 증식에 의한 정체 또는 장 섬유화의 결과로 인한 투과성의 감소로 지방변과 흡수 장애 등을 야기할 수 있다 (6). 이러한 현상의 병인에 대해선 아직까지 완전히 밝혀지지 않았으나, Cohen 등은 소화관의 기능 장애는 초기엔 신경병증에서 후기엔 근육병적인 성격으로 진행한다고 추정하였다 (7). 본 증례의 경우처럼 위장관의 심한 운동 저하로 인한 위장관 거짓폐쇄는 전신성 경화증의 합병증 중 흔하지 않으며, 때로는 생명을 위협하는 창자벽 공기낭증으로 진행되는 경우도 있다 (8).

거짓폐쇄에 대한 치료 방법으로 여러 증례 연구가 보고되었는데, Emmanuel 등은 만성 위장관 가성폐쇄 환자의 치료에서 erythromycin이 거짓폐쇄를 예방하고 증상을 완화시키는 효과가 있었다고 보고하였고, erythromycin의 경구 투여 또는 정주가 초기 단계에서 가성폐쇄를 피하고 빈도를 줄일 수 있는 방법으로 제시 하였다 (9). Itou 등은 65세의 거짓폐쇄를 보이는 남자 환자에서 소장의 세균 과다 증식에 초점을 맞추어 kanamycin, metronidazole과 levofloxacin을 사용 후 복부 증상이 호전됨을 보고하였다 (10). 또 다른 치료제인 octreotide는 위장관 질환의 치료에 사용이 점차 늘어나고 있는 소마토스타틴의 합성 펩

티드 유사체로서, 생리적 환경에서 장상피세포의 흡수 수용체를 활성화 시키며, 병적 환경에서는 혈관에 직접 작용하여 장혈류를 감소시켜 장내액과 장표면적을 줄이는 역할을 하는 약제이다 (11). 또한 octreotide는 장 운동을 억제하는 효과가 있어 장내액과 장점막의 접촉 시간을 늘린다 (11). Kobayashi 등은 거짓폐쇄와 창자벽 공기낭증이 있는 26세 여자 환자에서 octreotide를 하루 50 μ g/day을 피하로 3주간 투여 하였을 때 위장관 운동을 자극하였고 오심, 구토 증상을 개선시켰다 (12). Perlemuter 등은 장관 거짓폐쇄를 보이는 원발성 쇼그렌 증후군, 전신홍반루푸스, 전신성 경화증의 각각의 결체조직질환을 가진 환자에서 octreotide 사용 후 거짓폐쇄 증상의 호전을 보고하였다 (13). Verne 등은 octreotide와 erythromycin의 병합 치료는 전신성 경화증과 연관된 거짓폐쇄에서 효과가 있음을 보고 하였다 (14). 우리나라의 경우 거짓폐쇄로 내원한 전신성 경화증 환자에서 erythromycin과 octreotide 투여 후 증상이 호전되었다는 보고가 한 예 있었다 (15).

본 증례의 환자는 간질성 폐질환, 역류성 식도염 등 폐와 위장관 침범을 보이면서 피부 경화가 지속적으로 진행되는 미만형 전신성 경화증 환자이었으며, 내원 전에도 위식도역류 증상과 관련하여 mosapride를 사용하고, 간질성 폐질환에 대해 사이클로포스파마이드 치료 중이던 환자이었다. 이러한 치료에도 불구하고 소장의 거짓폐쇄가 발생하였고, 비위장관 삽입과 octreotide 50 μ g/일을 4일간 단독으로 피하 주사하였으나 증상 호전 없어 추가로 erythromycin 750 mg/일 정주하였다. 총 8일간 octreotide, 4일간 erythromycin병합 투여후 환자의 증상 및 복부 호전되어 비위관을 제거하였고 식이를 시작한 후 호전된 양상이 유지되어 두 가지 약물의 병합요법이 이 질환에 효과적임을 알 수 있었다. 현재까지 이 두 약제의 병합요법이 다른 요법에 비해 우수한 효과를 보이는지 여부에 대한 대단위 임상연구나 표준화된 의견은 없는 상태이나 국내의 다른 보고 및 외국의 여러 보고를 종합해 볼 때 이러한 병합요법이 단독 요법에 비해 더욱 효과적임을 예상해 볼 수 있다. 앞으로 전신성 경화증 환자에서 발생한 거짓폐쇄에서의 octreotide와 erythromycin 두 약제의 장기적인 유용성에 대해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

요 약

전신성 경화증에서 위장관 장애는 가장 흔한 침범 중 하나이며, 이중 소장 운동 장애는 식도 침범에 비해 흔하지 않고 대개 무증상인 경우도 많지만, 드물게 거짓폐쇄 등 심각한 양상으로 나타날 수 있다. 저자들은 미만형 전신성 경화증 환자에서 소장의 거짓폐쇄가 발생하여 octreotide와 erythromycin 병합 요법으로 치료하여 증상이 호전된 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Kreig T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma(systemic sclerosis):classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202-5.
- 2) Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter- and intraobserver variability of the total thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. J Rheumatol 1995;22:1281-5.
- 3) Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). Aliment Pharmacol Ther 2006;23:691-712.
- 4) Ponge T, Bruley des Varannes S. Digestive involvement of scleroderma. Rev Prat 2002;52:1896-900.
- 5) Mittag M, Hausteil UF. Progressive systemic scleroderma-prognosis determining involvement of internal organ systems. Hautarzt 1998;49:545-51.
- 6) Folwaczny C, Voderholzer W, Riepl RL, Schindlbeck N. Clinical aspects, pathophysiology, diagnosis and therapy of gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma. Z Gastroenterol 1996;34:497-508.
- 7) Cohen S, Fisher R, Lipshutz W, Turner R, Myers A, Schumacher R. The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease. J Clin Invest 1972;51:2663-8.
- 8) Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, Warner EA. Pneumatosis cystoides intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. Am J Med Sci 1995;310:252-5.
- 9) Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:687-94.
- 10) Ito H, Iizuka M, Shindo K, Konno S, Watanabe S. A case of pseudoobstruction of the intestine associated with scleroderma dramatically responding to antibiotics. J Gastroenterol 2006;41:711-2.
- 11) Harris AG. Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. Gut 1994;35(3 Suppl):S1-4.
- 12) Kobayashi T, Kobayashi M, Naka M, Nakajima K, Momose A, Toi M. Response to octreotide of intestinal pseudoobstruction and pneumatosis cystoides intestinalis associated with progressive systemic sclerosis. Intern Med 1993;32:607-9.
- 13) Perlemuter G, Cacoub P, Chaussade S, Wechsler B, Couturier D, Piette JC. Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases. Arthritis Rheum 1999;42:1545-9.
- 14) Verne GN, Eaker EY, Hardy E, Sninsky CA. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. Dig Dis Sci 1995;40:1892-901.
- 15) 김채기, 류현모, 권중구, 이창형, 송용호, 최정윤. Systemic sclerosis sine scleroderma 1예. 대한류마티스학회지 2000; 7: 313-8.