

원발성 섬모운동 이상증 1례

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

강성훈 · 김재형 · 김현정 · 김태훈

A Case of Primary Ciliary Dyskinesia

Sung Hoon Kang, MD, Jae Hyung Kim, MD, Hyunjung Kim, MD and Tae Hoon Kim, PhD, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary ciliary dyskinesia is a disease characterized by unexplained neonatal respiratory distress, otitis media, chronic sinusitis, and chronic bronchiectasis. In approximately half of cases, situs inversus totalis or other laterality defects are found. The incidence ranges from 1 in 4,000 to 1 in 40,000 live births. Early diagnosis is important and the disease is finally confirmed by electron microscopic biopsy. The treatment of primary ciliary dyskinesia is based on appropriate procedures. We present a rare case of a 20-year-old male with bronchiectasis, chronic otitis media and chronic sinusitis.

KEY WORDS: Primary ciliary dyskinesia · Electron microscope · Ultrastructure.

서 론

우리 인체에 분포하는 섬모는 보통 감각섬모와 운동섬모로 나뉘게 된다.¹⁾ 감각섬모는 포유동물의 발달에 필요한 감각 및 신호의 중추 역할을 하게 되며,²⁾ 인체에서는 눈의 망막, 코의 후각 망울, 귀의 와우와 같은 감각기관에 분포한다.¹⁾ 운동섬모는 인체에서 상기도 및 하기도의 상피 표면, 중이, 중추신경계의 뇌실, 난관 및 정관에 분포하며 각각의 기관에서 섬모운동을 통한 수송작용 및 방어작용을 하게 된다.³⁾ 감각섬모와 운동섬모 모두 배아의 발생 초기에 배아 결절을 통해 인체가 좌우 편측성을 갖는 데에 관여한다.¹⁾

원발성 섬모운동 이상증은 운동섬모의 선천적인 구조적 결함으로 인한 기능장애를 보이는 질환으로, 1/4,000에서 1/40,000 사이의 유병률을 갖는다.⁴⁾ 이 질환은 만성 기관지염, 삼출성 중이염, 만성 부비동염의 병인이 될 수 있으며, 인

체 내의 섬모가 존재하는 뇌실, 난관 및 정관 등 어느 부위에도 병변이 나타날 수 있어 수두증, 불임의 원인이 되기도 한다.⁵⁾ 원발성 섬모운동 이상증 환자군의 약 50%에서는 내장 역위증이 동반될 수 있는 것으로 보고되고 있다.⁶⁾

원발성 섬모운동 이상증의 유전 방식은 상염색체 열성유전 방식이다.⁷⁾ 이 질환의 병인은 섬모를 이루고 있는 미세구조의 결손으로 알려져 있으며 이는 조직 전자현미경을 통하여 확인할 수 있다.⁷⁾

원발성 섬모운동 이상증은 환자군의 70%가 진단을 받기까지 50회 이상 진료를 받았다는 보고가 있었으며, 진단이 늦어지거나 진단할 기회를 완전히 놓치는 경우가 다른 질환보다 많은 것으로 알려져 있다.⁴⁾

최근 저자들은 10년 전부터 지속된 코 막힘을 주소로 내원한 20세 남자 환자에서 조직 검사상 원발성 섬모운동 이상증으로 최종 진단된 증례를 경험하였기에 이에 대하여 문

현고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

20세 남자 환자가 10년 전부터 지속되는 코 막힘 증상을 주소로 본원 이비인후과 외래를 내원하였다. 과거력 상 10년 전 본원 소아과에서 일주일간 기관지염에 중복된 폐렴으로 입원치료를 받았으며, 만성 중이염 및 만성 부비동염 기왕력이 있었다. 6년 전 타 병원에서 양측 내시경 부비동 수술을 받았으며, 그 이후에도 증상이 지속되어 치료를 위해 본원 이비인후과에 내원하였다. 그 외에 특별한 기저질환은 없었으며, 가족력상 특이사항은 없었다.

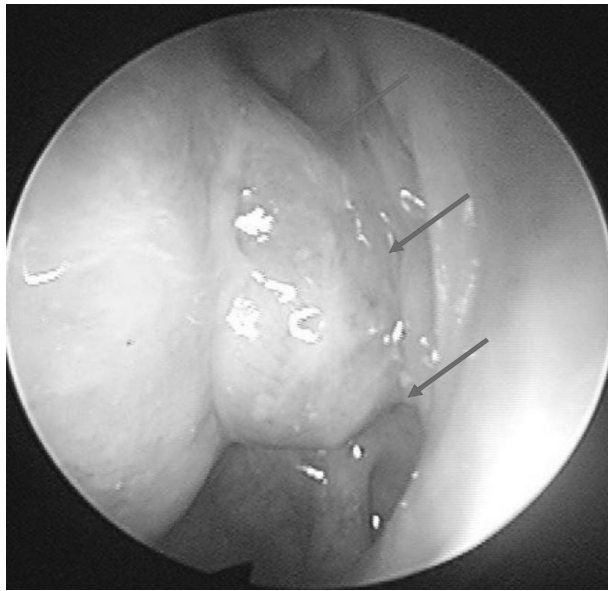


Fig. 1. Endoscopic view of the right nasal cavity. A nasal polyp arising from the left middle turbinate (Arrows).

환자는 내원 당시 양측 비강 내로 돌출된 비용종 소견(Fig. 1)과 함께 양측 고막은 만성 중이염으로 인한 함몰 소견이 관찰되었다. 부비동 개구 연합 컴퓨터 단층 촬영상 전체 부비동에 혼탁 음영이 관찰되었다(Fig. 2). 흉부 컴퓨터단층촬영 영상에서 양측 폐야에서 진행된 기관지확장증 소견이 보였으며(Fig. 3), 측두골 컴퓨터 단층촬영에서 양측 만성 중이염 소견이 관찰되었다(Fig. 4).

환자는 전신마취하에 양측 내시경 부비동 수술을 시행 받았으며, 비용종과 좌측 사골동 점막에 대하여 조직 검사를



Fig. 3. Chest CT scan (coronal view) shows bronchial wall thickening (arrow) and tram-track sign (arrowhead), suggesting bronchiectasis.



Fig. 2. OMU CT scan (coronal view) reveals soft tissue opacification in both frontal (A), ethmoid, maxillary (B), and sphenoid sinuses (C).

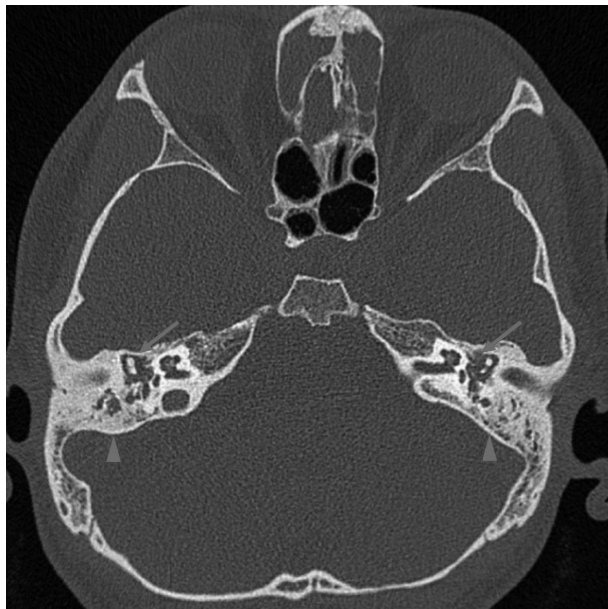


Fig. 4. Temporal bone CT scan (axial view) shows sclerotic changes of the mastoid cavities (arrowheads), normal ossicular chains, and soft tissue filling middle ear cavities (arrows), suggesting bilateral chronic otitis media.

시행하였고, 환자의 기왕력을 바탕으로 원발성 섬모운동 이상증으로 임시 진단한 후에 전자현미경 검사를 위한 검체를 하비갑개 점막으로부터 채취하였다. 조직 검사 결과에서 만성염증 소견을 보였으며(Fig. 5), 전자현미경 검사상 섬모의 inner dynein arm 결함 소견이 관찰되어 원발성 섬모운동 이상증으로 진단할 수 있었다(Fig. 6). 환자는 수술 후 본과 외래에서 부비동 세척 등의 보존적인 치료와 함께 추적 관찰 중이다.

고 찰

정상적인 구조의 섬모는 subfiber A와 subfiber B로 구성된 9개의 외미소이중관과 가운데에 2개의 중심미소단관(central tubule)으로 축사(axoneme)를 이루고, nexin이 외미소이중관(outer microtubular doublet)을 서로 연결해 준다.⁵⁸⁾ Subfiber A에서 뺄어나간 2개의 선구조를 dynein arm이라 하며 inner dynein arm과 outer dynein arm으로 나뉜다.⁵⁸⁾ 섬모운동 이상증 환자에서 발견된 섬모의 초 미세구조 이상은 1976년에 Azelius가 처음으로 보고하였으며,⁵⁾ 이후 구조 이상으로 인한 비정상적인 섬모운동이 발생하는 것이 관찰되었으나 구조 이상이 없더라도 비정상적인 섬모운동 이상이 발견되어 이에 대해 부동 섬모 증후군에서 섬모운동 이상증으로 다시 명명하게 되었다.⁵⁷⁾

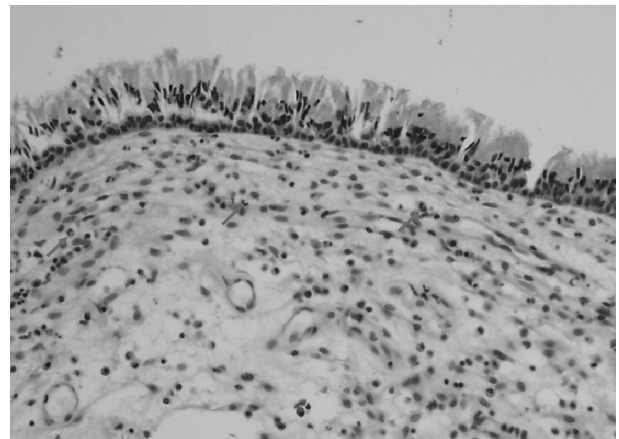


Fig. 5. Microscopic finding of the nasal polyp shows the lining of ciliated columnar cells and infiltrating inflammatory cells (arrows) (H-E stain, ×200).

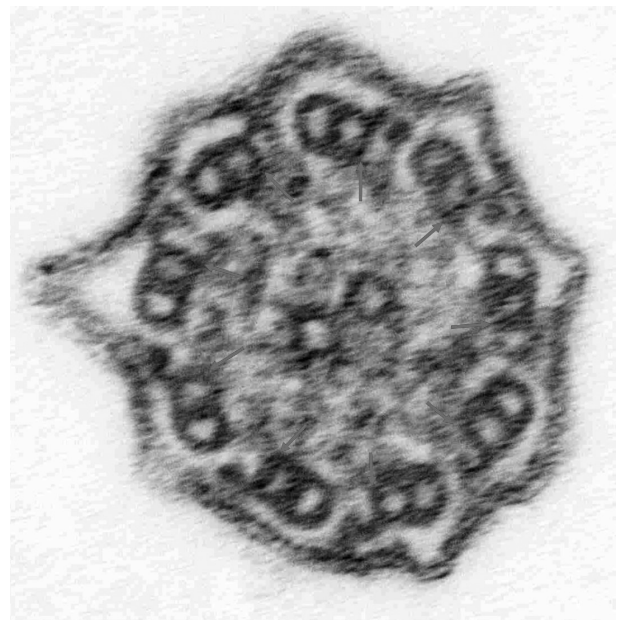


Fig. 6. A cross-sectioned nasal cilia shows the absence of inner dynein arms under transmission electron microscopy (arrows).

원발성 섬모운동 이상증에서의 섬모의 미세구조 결함은 4개의 타입으로 분류되며 I형은 dynein arm의 결함, II형은 radial spoke 결함, III형은 미소관 전위(microtubule transposition), 그리고 IV형은 정상 섬모 미세구조를 가지면서도 기능적인 이상을 보이는 경우이다.⁶⁾ 한 보고에 의하면 4가지 타입 중 I형의 발생 빈도가 가장 높으며 그중에서도 outer dynein arm defect가 30~43%로 가장 높은 빈도를 보였다.⁷⁾ 본 증례의 경우인 inner dynein arm defect는 11~30% 정도의 빈도로 보고되고 있다.^{7,8,11,17)}

섬모운동 이상증 환자의 증상은 점액섬모 청소율의 감소로 발생하는 만성적인 염증 손상에 기인한다.⁹⁾ 증상은 개개

인마다 연령별로 다양할 수 있지만 신생아기에 설명되지 않는 빈호흡, 원인이 뚜렷하지 않은 폐렴, 만성 비염, 내장 역위증, 수두증이 있을 때에는 원발성 섬모운동 이상증의 진단을 고려해볼 수 있다.⁹⁾ 이 외에도 정자의 운동성 장애로 인한 남성 불임증, 만성 호흡기 감염, 기관지 확장증 등의 흔한 합병증과 최근에는 류마티드 관절염, 색소성 망막 병증, 악성종양까지 동반하는 경우가 보고되고 있다.¹⁰⁾ 본 증례의 경우에서도 소아기 때부터 시작된 반복적인 폐렴, 기관지확장증, 만성중이염과 재발되는 비부비동염의 기왕력을 바탕으로 원발성 섬모운동 이상증을 의심해 볼 수 있었다.

원발성 섬모운동 이상증을 진단하는 검사 방법에는 비강 내 아산화질소 농도 측정, 투과전자현미경을 이용한 섬모의 미세구조 관찰, 고속 비디오 현미경을 이용한 섬모운동 빈도 측정 및 패턴 분석법, 유전자 검사 등이 있다.^{10,11)}

비강 내 아산화질소 농도 측정법은 비침습적인 검사법이라는 장점이 있고 선별검사로 쓰이고 있으나, 진단을 내리기 위한 공통된 기준이 없으며, 장비가 비싼 단점이 있다.¹²⁾ 원발성 섬모운동 이상증을 진단하기 위한 비강 내 아산화질소의 측정값을 105 ppb 미만으로 하였을 때, 아산화질소 농도 측정법의 특이도는 88%, 민감도는 100%로 보고 되었다.¹³⁾

투과전자현미경을 이용한 섬모의 미세구조 관찰법은 비교적 정확도가 높은 검사법으로 알려져 있으며, 유럽에서 시행된 전향적 연구에서 민감도 79%, 특이도 100%로 보고 되었다.¹⁴⁾ 그러나 원발성 섬모운동 이상증 환자의 3~30%는 구조가 명확하지 않거나 정상 미세섬모 구조를 가진다는 보고가 있으며, 염증이나 이차적인 감염으로 인한 섬모 손상의 경우에도 구조적인 결함이 있을 수 있다는 점에서 투과전자현미경만을 이용한 검사 방법으로는 진단을 내리기가 어려운 경우도 있다.^{4,7,9,11)} 최근에는 일차 세포배양을 통하여 염증이나 감염과 같은 이차적인 인자들을 제거하는 방법이 개발되었으나 아직까지는 기술 적용이 어려운 실정이다.⁷⁾

고속 비디오 현미경을 이용한 섬모운동 빈도수 측정 및 패턴 분석법도 민감도 100%, 특이도 93%로 높은 정확도를 가지고 있는 검사법으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 그러나 원발성 섬모운동 이상증으로 확진된 환자의 섬모도 정상적인 섬모운동 빈도수를 가지는 경우가 있으며, 전문가의 패턴 분석에 있어서 주관적인 면이 개입되기 때문에 검사법의 표준화가 어려운 단점이 있다.¹⁴⁾

유전자 검사법은 최근 섬모의 발생과 기능 이상에 영향을 주는 유전자들이 밝혀짐에 따라 유용한 검사법이 될 것으로 기대되고 있다.¹⁵⁾ 현재 원발성 섬모운동 이상증을 일으키는 유전자가 21개가 보고되었으며, 이에 대해 200명의 원발성

섬모운동 이상증 환자로부터 유전자 검사를 시행하여 약 65%의 환자가 이중 대립 형질 돌연변이를 가지고 있음을 밝혀 내었으나 아직 표준화 되어 있지는 않다.¹⁵⁾

현재 완벽한 표준이 되는 원발성 섬모운동 이상증의 진단법은 없지만, 여러가지 검사법을 조합하여 진단율을 높이려는 방법이 계속해서 시도되고 있는 실정이다.¹⁵⁾

원발성 섬모운동 이상증의 평균 진단 연령은 5.3세로 환자에게 내장 역위증이 동반된 경우는 이보다 더 낮은 연령인 3.5세이다.⁴⁾ 원발성 섬모운동 이상증의 치료는 각 질환에 대한 치료에 따르며 대중적으로 시행되나 증상이 지속될 경우, 만성 부비동염의 경우 내시경 부비동 수술과 지속적인 비강세척이 효과적인 치료로 알려져 있으며, 기관지 확장증이나 만성 기관지염의 치료에는 적절한 수액 요법, 체위성 배액 요법과 물리요법, 거담제, 기관지 확장제 등이 있으며, 재발성 삼출성 중이염의 치료에는 환기관 삽입술을 시행하게 된다.^{5,10,16,17)}

본 증례에서는 기관지 확장증, 만성 부비동염, 만성 중이염을 진단받은 병력이 있는 환자가 원발성 섬모운동 이상증을 진단받기까지 10년이란 시간이 걸렸다. 본 증례를 통하여 환자의 질환이 지속적인 치료에도 만성적인 경과를 가지며, 반복되는 폐렴, 재발성 만성 부비동염, 기관지 확장증, 만성 중이염과 같이 타 장기의 질환이 동반될 때에는 본 질환을 의심하여 볼 수 있으며, 이에 대하여 전자현미경 검사와 같은 정확한 검사를 통하여 환자의 경과 예측과 예후 설명에 도움이 되고자 본 증례를 발표하는 바이다.

중심 단어 : 원발성 섬모운동 이상증 · 전자 현미경 · 초 미세구조.

Acknowledgments

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Science and Technology and the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2016R1E1A2020731, 2017R1A2B2003575) and a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI17C0387).

This research was also supported by a grant of Korea University Medical Center and Anam Hospital, Seoul, Republic of Korea (O1700021).

REFERENCES

- 1) Horani A, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia and associated sensory ciliopathies. *Expert Rev Respir Med* 2016;10(5):569-76.
- 2) Lewis WR, Malarkey EB, Tritschler D, Bower R, Pasek RC, Porath JD, et al. Mutation of Growth Arrest Specific 8 Reveals a Role in Motile Cilia Function and Human Disease. *PLoS Genet* 2016;12(7):

- e1006220.
- 3) Mitchison HM, Valente EM, Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes. *J Pathol* 2017;241(2):294-309.
 - 4) Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2014;99:850-6.
 - 5) Park CW, Koh JS, Kim KR, Lee HS. A Clinical Study on Primary Ciliary Dyskinesia. *Korean J Otolaryngol* 1997;40:8.
 - 6) Shin SA, Yang S, Oh JW, Lee HB, Park CE, Kwan JK. Ultrastructure of nasal cilia in children with recurrent or persistent respiratory diseases. *Korean J Pediatr* 2006;49:4.
 - 7) Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:44-50.
 - 8) Popatia R, Haver K, Casey A. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on New Diagnostic Modalities and Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014;27(2):51-59.
 - 9) Storm van's Gravesande K, Omran H. Primary Ciliary Dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med* 2005;37(6):439-49.
 - 10) Ryu JS, Jeong DW, Park YK, Kim KS. A Case of Kartageners Syndrome Combined with Congenital Nystagmus. *Korean J Otolaryngol* 2001;44:657-61.
 - 11) Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(5):434-7.
 - 12) Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2012;40(4):1024-32.
 - 13) Corbelli R, Bringolf-Isler B, Amacher A, Sasse B, Spycher M, Hammer J. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2004;126(4):1054-9.
 - 14) Jackson CL, Behan L, Collins SA, Goggin PM, Adam EC, Coles JL, et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016;47(3):837-48.
 - 15) Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. Recent Advances in Diagnostics, Genetics, and Characterization of Clinical Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(8):913-22.
 - 16) Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998;12:982-8.
 - 17) el-Sayed Y, al-Sarhani A, al-Essa AR. Otological manifestations of primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22(3):266-70.