

Peutz-Jeghers 증후군 환자에서 발생한 췌장 두부의 관내 유두상 점액성 악성 종양 1예

충남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

고평곤 · 문희석 · 성재규 · 정현용 · 송규상*

A Case of Peutz-Jeghers Syndrome with Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma of Pancreas

Pyung Gohn Goh, M.D., Hee Seok Moon, M.D., Jae Kyu Sung, M.D.,
Hyun Yong Jeong, M.D., and Kyu Sang Song, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Peutz-Jeghers syndrome (PJS), which is characterized by multiple hamartomatous polyps of the gastrointestinal tract and mucocutaneous pigmentation, is a rare autosomal dominant disease. This syndrome is often represented as a surgical emergency with complications of the polyps such as intussusception, small bowel obstruction, bleeding, and volvulus. In particular, many studies have reported that patients with this syndrome have a high risk of gastrointestinal or extragastrointestinal malignancy including gastric, duodenal, jejunal, ileal, and colonic carcinoma as well as malignancies involving other organs such as the gallbladder, biliary tract, pancreas, tonsils, breast, and reproductive system. However, there are few reported cases of an association of this syndrome with extraintestinal malignancy. In addition to that, there is no reported case of this syndrome with malignant tumor or intraductal papillary mucinous tumor of pancreas in Korea. We experienced a case of PJS accompanying intraductal papillary mucinous carcinoma of the pancreas, therefore we report this case with literatures reviewed. (*Korean J Gastroenterol* 2010;55:73-77)

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; Intraductal papillary mucinous carcinoma

서 론

Peutz-Jeghers 증후군은 상염색체 우성으로 유전하고 점막과 피부의 멜라닌 색소 침착과 더불어 소화기계의 과오종성 용종증을 특징으로 하며 약 20만 명당 1명 꼴로 발생하는 흔하지 않은 질환이다.¹ 과오종성 용종은 90% 이상에서 전 위장관에 다발성으로 발생하며, 호발 장소로는 소장 특히

공장이며 그외 회장, 대장, 위장, 십이지장 순으로 발생한다.^{2,3}

용종 자체에 의한 합병증으로는 용종 크기의 증가에 따른 장폐색과 장증첩증, 장축염전증, 흡수 장애 및 급, 만성 위장관 출혈 등이 흔히 보고되고 있다.^{3,4} 또한 이 질환은 소화관의 선암의 발생뿐 아니라 담낭, 췌장, 유방, 난소, 폐, 생식기관, 갑상선, 방광, 비강 등 여러 장기의 악성 및 양성 종양

접수: 2009년 7월 8일, 승인: 2009년 8월 1일
연락처: 정현용, 301-721, 대전시 중구 문화로 33
충남대학교병원 소화기내과
Tel: (042) 280-7164, Fax: (042) 254-4553
E-mail: jeonghy@cnuh.co.kr

Correspondence to: Hyun Yong Jeong, M.D.
Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, 33, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7164, Fax: +82-42-254-4553
E-mail: jeonghy@cnuh.co.kr

의 발생과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다.⁴ 한 연구에서는 72예의 Peutz-Jeghers 증후군 중 17예에서 악성 종양이 발생하였는데, 그중 10예는 위장관에서 발생하였고, 정상인에 비해 종양발생의 위험도가 18배나 되는 것으로 보고하였다.^{5,6} 하지만 아직까지 국내에서는 Peutz-Jeghers 증후군에서 위장관계를 제외한 악성 종양의 발생은 드물게 보고되고 있고, 한 예로 유방과 생식기관에 악성 종양을 동반한 증례가 최근 보고되었다.⁷ 하지만 우리나라에서 췌장의 악성종양이 병발된 경우는 아직 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 복통을 주소로 내원한 50세 남자 환자가 Peutz-Jeghers 증후군으로 진단받고 동반된 악성 종양 유무를 확인하기 위해 시행한 복부 전산화단층촬영에서 췌장 두부에 종물이 확인되었고, 수술 후 최종적으로 Peutz-Jeghers 증후군에서 병발된 관내 유두상 점액성 악성 종양(intraductal papillary mucinous

carcinoma)으로 진단된 증례를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

어렸을 때부터 구강 내에 갈색조의 색소 침착이 있어왔고 나이가 들면서 점차 벌어지는 양상을 보여온 50세 남자가 약 6개월 전부터 간헐적으로 발생하였고, 최근 3개월 전부터는 빈도가 매우 잦아지는 복통으로 개인의원에서 시행한 위 십이지장경 검사에서 십이지장에 다수의 용종이 발견되어 정밀 검사를 위해서 본원 소화기 내과로 내원하였다. 당시 활력 증후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박수는 분당 80회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 37°C였다. 말초 혈액검사에서 백혈구 6,270/mm³, 혈색소 11.8 g/dL, 적혈구 용적 33.3%, 혈소판 230,000/mm³, 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 39/46 IU/L, 총 빌리루빈 0.32 mg/dL, 총 단백질과 알부민은 3.2 g/dL와 2.2 g/dL, Na/K/Cl 140/3.9/109 mEq/L, Amylase/Lipase 41/95 IU/L, HBs Ag와 Anti-HBs Ab 그리고 Anti-HCV Ab는 모두 음성이었으며 CEA와 CA 19-9는 각각 1.75 ng/mL와 5.85 U/mL로 정상범위 안에 있었다. 위십이지장경 검사에서 십이지장 제2부로부터 이행부위부터 그 이하로 0.2 cm에서 0.8 cm 크기의 적색조와 퇴색조를 떠면서 일부에서는 분엽상을 띠는 다양한 작은 용종들이 관찰되었다. 대장내시경 검사에서도 전체 대장에 셀 수 없이 많은 용종이 있었다. 맹장과 상행결장은 비교적 개수가 적으나 횡행결장에서부터 S자 결장까지 작은 것은 0.3 cm의 물방울상의 투명한 무경성 용종부터 큰 것은 약 2.5 cm 크기의 긴 경(stalk)을 가진 유경성 용종까지 다양한 모양과 크기를 보이는 용종들이 모두 관찰되었다. 당시에 올라미를 이용한 내시경 용종 절제술을 통해 검체를 채취하여 조직검사를 시행하였다. 조직소견에서는 중양에서부터 마치 나뭇가지 모양으로 배열된 평활근 섬유와 증식된 점액선 등의 전형적인 파오종성 용종(harmatomatous polyp)의 소견이 관찰되었다. 이어서 소장의 병변을

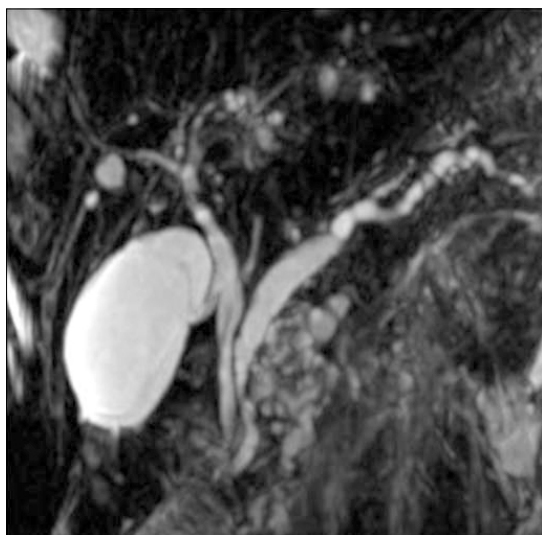


Fig. 1. MRCP finding. Complex mass with multiple cluster like cystic lesions suggesting mixed type of IPMN (focal main duct and branch duct) and moderate dilatation of main pancreatic duct with smooth tapering at ampulla of Vater were observed.

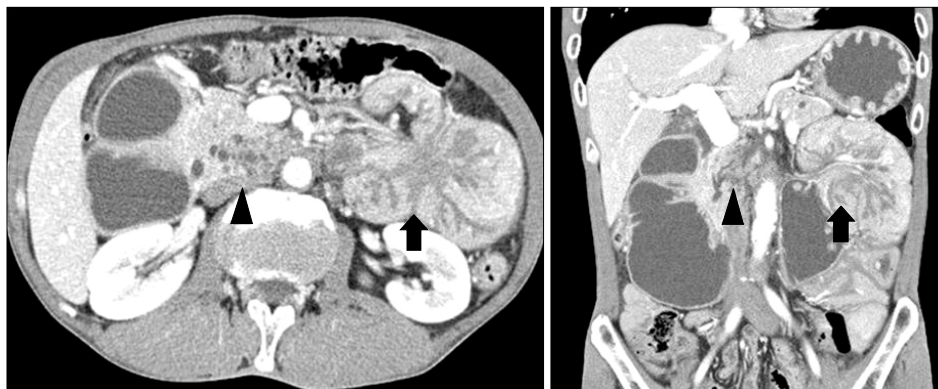


Fig. 2. Abdominal CT finding. Cystic lesions (about 4 cm) in uncinate process of pancreatic head were observed (head arrows) and jejunojejunal intussusception (about 10 cm) due to jejunal polyps was observed (arrows).

확인하기 위해 시행한 소장 조영술에서도 회장과 공장 부위에 다수의 용종이 보였다. 이 질환에서 동반된 악성 종물의 여부를 확인하기 위해 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 췌장의 갈고리 돌기(uncinate process) 부위에 약 4 cm 크기의 포도송이 모양의 일부 낭성 변화도 있는 병변이 관찰되었다. 이에 대한 추가 정보를 얻기 위해 자기 공명 담관이자 조영술(magnetic resonance cholangio-pancreatography, MRCP)을 시행하였고, 영상학적으로 관내 유두상 점액성 종양의 나뭇가지(branch)형으로 진단하였다(Fig. 1). 이후 추적관찰을 해오던 중에 환자가 지속되는 복부통증을 주소로 응급실에 다시 내원하게 되었다. 당시 응급으로 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 공장 부근에 용종에 의한 장중첩증이 관찰되었

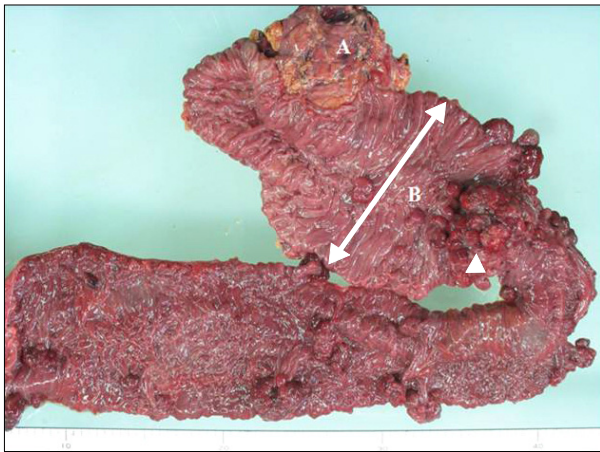


Fig. 3. Macroscopic view of surgical resection specimen. (A) Cluster like mass of pancreatic head was observed. (B) Marked dilatation of proximal jejunum (intussusception site) due to jejunal polyp (head arrow) was noted.

다(Fig. 2). 일반외과에서 상기 병변의 절제와 더불어 췌장의 병소에 대한 제거를 하기로 하였다. 수술은 고식적인 방법을 시행하였고 동시에 수술장에서 소장에 결장경을 진입하여 소장의 내시경적 용종절제술을 시행하였다. 적출한 조직의 전체적인 형태를 보면 췌장의 갈고리 돌기 부위에 마치 포도송이 모양의 분엽상을 띠는 돌출형 병변이 관찰되고 근위부 공장에는 아마도 3형의 분엽상을 보이는 거대한 용종이 관찰되며 그 상방으로 장기간 장폐색으로 인한 장관의 확장이 있었다(Fig. 3). 소장에서 절제된 용종의 조직소견 역시 과오종성 용종 소견을 보였고(Fig. 4A), 췌장의 조직학적인 형태에서는 정상적인 췌장의 Islet gland는 거의 소실되어 있으면서 다량의 점액이 가득하며 확대상에서는 유두상의 핵이 분명하고 길쭉한 비정상적인 세포가 길게 나열되어 있었다(Fig. 4B). 환자는 수술 후에 순조롭게 회복하였고 현재는 본원 소화기내과에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

Peutz-Jeghers 증후군은 구강 점막 및 입술의 색소 침착과 위 장관에 다발성 용종을 가지는 유전적인 질환으로 처음 Peutz에 의하여 1921년 보고되었으며 1949년 Jeghers 등이 상염색체 우성으로 유전됨을 보고한 뒤 1954년 Bruwer 등에 의해서 Peutz-Jeghers 증후군으로 명명되었다.⁸⁻¹⁰ 본 증후군은 거의 모든 인종에서 발견되고 남녀의 발생 빈도도 거의 유사하며 유전 양상은 Mendelian Dominant로 이는 McAllister와 Richards의 한 가족, 5세대, 20명의 환자를 대상으로 한 연구를 통하여 확인되었다.¹¹ Peutz-Jeghers 증후군에서의 주된 증상은 용종과 밀접한 관련이 있고, 이러한 용종은 주

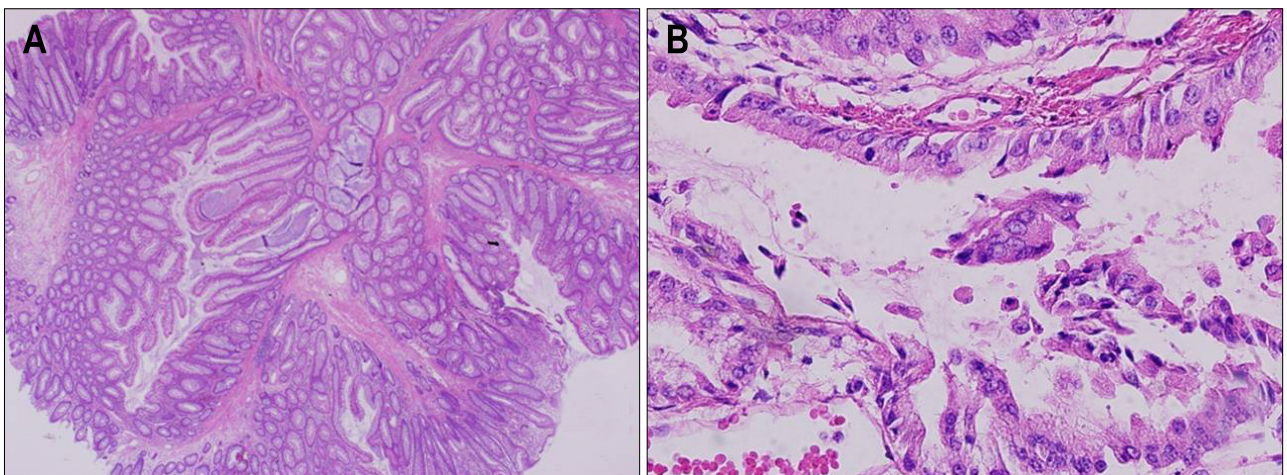


Fig. 4. Histologic features of jejunal polyp & pancreatic mass. (A) Arborizing bundles of smooth muscle surrounded by small intestinal glandular epithelium was noted (H&E stain, ×40). (B) Papillary ingrowing malignant cell with mucin secreting was found and normal pancreatic islet structure was destroyed (H&E stain, ×400).

로 소화관에 발생하나 그 외에 방광, 요도, 기관지 및 비강과 같은 장기에도 발생할 수 있다. 드물게는 대장에 용종 없이 위나 십이지장에 단독으로 용종이 발생하기도 하는 것으로 알려져 있다. 본 증후군의 주된 합병증으로 용종과 연관된 장중첩증, 장폐색증, 출혈이 보고되고 있는데, 이 중 장폐색은 환자의 86% 정도에서 보고될 정도로 흔하다.¹² 장중첩증의 경우에는 여러 곳에서 발생할 수 있고 자연적으로 호전되나, 반복해서 발생하거나 증상이 심해지는 경우 또는 오래 지속되어 감돈이나 괴사가 발생하는 경우에는 이번 증례에서처럼 수술 치료가 고려되고 있다.¹³ Peutz-Jeghers 증후군이 보고된 이래로 이 질환에 동반된 악성질환에 대한 많은 고찰이 있어 왔다. Peutz-Jeghers 증후군은 소화기관의 선암 발생이 높으며, 평균 나이 50세에 암이 약 2-20%까지 발생하는 것으로 알려져 있다.^{14,15} 이러한 소화기관의 선암 중 대장에서의 종양 발생이 가장 빈번하며 십이지장, 위의 순으로 보고되고 있다. 하지만 이러한 소화관 선암의 발생에 대해서는 과오종성 용종의 악성 변화인지 일부 공존하는 선종의 악성화 또는 de novo에 의한 것인지 아직은 불명확한 실정이다.^{16,17} 또한 Peutz-Jeghers 증후군은 위장관의 선암 외에도 췌장과 담낭과 같은 담, 췌관 종양의 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다.¹⁵ Bowlby¹⁸이 젊은 Peutz-Jeghers 증후군 환자에서 췌장암의 발생을 처음 보고한 이래로, Peutz-Jeghers 증후군에서 담낭암, 담도암 같은 췌담도 내에 악성 종물의 발생 위험도가 정상인에 비해 매우 높고 그 중에서도 췌장암의 경우에는 발생 위험도가 130배나 높다고 알려져 있다.¹⁹ Peutz-Jeghers 증후군에서 췌장암의 발생 기전에 대해서는 아직 알려진 바가 적으나, Peutz-Jeghers 증후군의 약 절반에서 발견되어 종양 억제 유전자로 알려져 있는 SKT 11/LKB1 (19P13.1)의 germline gene mutation이 최근 췌장암의 발생과도 밀접히 연관성이 있다고 보고되었다.²⁰ 이 외에도 Peutz-Jeghers 증후군에서 동반되는 비위장관 악성 종양에 대해서 양측성 유방암, 난소 및 자궁경부암, 고환의 악성 종양 등이 증례로 보고된 바 있다.

이번 증례는 처음 Peutz-Jeghers 증후군으로 진단된 환자의 동반 악성 질환에 대한 검사에서 우연히 악성 종양을 발견하게 된 경우이다. 이처럼 이 질환을 가지고 있는 환자들에게 동반 질환을 확인하기 위한 적극적인 검사는 중요하다고 할 수 있다. 그리고 처음 진단 당시에 악성 질환이 진단되지 않았더라도, 정기적인 추적관찰을 통해 조기 발견을 위한 노력이 또한 중요하다고 할 수 있을 것이다. Peutz-Jeghers 증후군에서 위장관계의 과오종성 용종에 관해서는 용종 자체의 이형성증이나 선암의 발생의 증거가 미약하여 악성화 자체에 대해서는 논란이 매우 많은 실정이지만, 용종 자체에 의한 장폐색, 출혈 및 흡수 장애에 따른 개복술의 예방을 위하여 2년 간격으로의 정기적인 상부 및 하부 위장

관 내시경을 권고하며 이에 따른 용종절제술을 권하고 있다.⁵ 그리고 이런 주기적인 상부 및 하부 내시경 검사를 통한 용종제거술 뿐만 아니라, 여성 Peutz-Jeghers 증후군 환자의 경우에는 각각의 장기에 따른 선별검사를 추천하고 있는데, 유방암의 경우에는 25세부터 정기적인 검진 시작과 더불어 35세 이상에서는 매년 유방촬영을 시행하고 난소암과 자궁암의 경우 1년마다 골반 초음파 및 2년마다 자궁경부도말법을 권고하고 있다.³ 남성의 경우에도 사춘기 이전에 발생하는 고환암의 발생률이 높은 것으로 보고되고 있어 이에 대한 정기적인 검사가 필요하다. 그리고 이번 증례에서처럼 Peutz-Jeghers 증후군 환자에서 췌담도 악성 질환 역시 발생 가능성이 크기 때문에 복부 초음파를 통한 정기 검사를 시행하는 것이 필요하겠다.

참고문헌

1. Spigelman AD, Arese P, Phillips RK. Polyposis: the Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Surg* 1995;82:1311-1314.
2. Chang MS, Kim H, Kim WH, et al. Gastrointestinal polyposis in Koreans: a nationwide survey of clinicopathologic analysis of 112 surgically resected cases. *Korean J Pathol* 1998; 32:404-412.
3. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997;34:1007-1011.
4. Buck JL, Harned RK, Lichtenstein JE, Sobin LH. Peutz-Jeghers syndrome. *Radiographics* 1992;12:365-378.
5. Spigelman AD, Phillips RK. Management of Peutz-Jeghers patient. *J R Soc Med* 1989;82:681.
6. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-1590.
7. Song SH, Lee JK, Saw HS, et al. Peutz-Jeghers syndrome with multiple genital tract tumors and breast cancer: a case report with a review of literatures. *J Korean Med Sci* 2006; 21:752-757.
8. Peutz JDA. Over een zeer Merkwaaide, gecombineerde familiare polyposis van der de slimmvliezen van den tracts intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigennaardige pigmentaties van huid en slijmvliessen. *Nedri Tijdschr Geneesk* 1921;10:134-146.
9. Jeghers H, Mckusick VA, Kata KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *N Engl J Med* 1949;241:1031-1036.
10. Bruwer A, Bargen JA, Kierland RR. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis (Peutz-Jeghers syndrome). *Mayo Clin Proc* 1954;29:168-174.
11. Mcallister AJ, Richards KF. Peutz-Jeghers syndrome: experience with twenty patients in five Generations. *Am J Surg*

- 1977;134:717-720.
12. Choi HS, Park YJ, Park JG. Peutz-Jeghers syndrome: a new understanding. *J Korean Med Sci* 1999;14:2-7.
13. Park KS, Jung BY, Cheong SK. A case of Peutz-Jeghers syndrome with intussusception after colonoscopy. *Korean J Gastrointest Endosc* 1993;25:676-680.
14. Foley TR, McGarrity TJ, Abt AB. Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic survey of the "Harrisburg family" with a 49-year follow-up. *Gastroenterology* 1998;95:1535-1540.
15. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in Peutz-Jegher syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511-1514.
16. Niimi K, Tomoda H, Furusawa M, Hayashi I, Okumura Y. Peutz-Jeghers syndrome associated with adenocarcinoma of the cecum and focal carcinoma in hamartomatous polyps of the colon: a case report. *Jpn J Surg* 1991;21:220-223.
17. Laughlin EH. Benign and malignant neoplasms in a family with Peutz-Jeghers syndrome: study of three generations. *South Med J* 1991;84:1205-1209.
18. Bowlby LS. Pancreatic adenocarcinoma in an adolescent male with Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Pathol* 1986;17:97-99.
19. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996;23:251-275.
20. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-187.