

原發性 類澱粉症 1例*

啓明大學校 醫科大學 内科學教室

李仁奎 · 朴成培 · 鄭炳天 · 金玄徹

=Abstract=

A Case of Primary Amyloidosis

In Gyu Lee, Seong Bae Park, Byung Chun Joung, Hyun Chul Kim

Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Amyloidosis is a complex disorder associated with deposition of insoluble fibrillar proteins in various tissue of the body.

We are reporting a case of primary amyloidosis which was diagnosed in a 54 years male patient by means of rectal and skin biopsy and was presented with characteristic urine protein and immunoelectrophoretic pattern, and reactive plasmacytosis.

緒論

粉症 1例를 경험하였기에 文獻考察과 함께 이를 보고하는 바이다.

類澱粉症은 용해되지 않는 단백이나 단백과 다당류의 복합체가 여러 조직 및 장기의 세포 사이에 침착하는 질환이다. 19세기 초 이미 肝腫脹肝腫大가 많은 병리학자들에 의해 관찰되었으나 당시 그것이 무슨 질환인지 밝혀지지 않았으나 1842년 Rokitansky¹⁾는 이러한 병변이 간 뿐만 아니라 비장에서도 발견됨을 보고한 이래 이러한 병변을 일으키는 물질이 신체 어디에서나 침착될 수 있다는 것이 알려졌다. 그후 Virchow에 의해 이 침착물질은 澱粉이나 cellulose 와 비슷하다 하여 類澱粉이라 명명되었으며 그후 그 실체는 알부민과 같은 단백질임이 밝혀진 후에도 類澱粉症이라는 이름이 그대로 사용되어 왔다.

類澱粉症은 국내에서는 매우 희귀한 질환으로서 지금까지 피부에 발생하는 局限性 類澱粉은 數例 보고되었으나^{2~5)} 내부장기를 침범하였던 原發性 類澱粉症의 보고는 아직도 드문 형편이다.^{6~8)}

著者들은 최근 啓明大學校 東山病院 内科에 입원한 환자에서 形質細胞 異常을 동반한 原發性 類澱

症例

患者：이○우, 54세, 남자

主訴：顏面浮腫 및 운동시 呼吸困難

現病歴：입원 5개월 전부터 胸部壓迫感, 우측 肩胛疼痛이 있었으며 4개월 전부터는 腰痛과 활동시 呼吸困難, 경한 顏面浮腫, 舌痛 등의 증상이 있어서 漢醫院에서 치료를 받았으나 호전이 없었고 3개월 전 개인병원을 방문하여 腎臟炎으로 진단을 받았으며 兩側眼瞼에 出血性斑點이 처음으로 나타났다고 함. 2개월 전 시내 某綜合病院에 1개월간 입원하여 각종검사를 받았으나 확진을 받지 못한채 본원으로 이송되어 옴.

過去歴：10년 전 허리에 타박상을 받은적이 있음.

家族歴：特記事項 空缺.

理學的 所見：입원 당시 혈압 100/60mmHg, 막박 80/분, 체온 36.8°C, 호흡 22/분 였으며 전신상태 및 영양상태는 비교적 양호하였으며 의식은 명료하였고 結膜은 약간 창백하였다. 顏面浮腫와 兩側眼瞼

* 본 논문은 1984년도 啓明대학교 동산의료원 임상연구 보조비로 이루어졌음.

에 여러개의 出血班點이 있었으며 혀는 심한 乳頭의 소실과 舌背部에 투명한 白色 粘液樣物質이 덤혀있었다. 청진상 肺, 心臟에는 特記할 所見은 없었고 복부 촉진시 간이 右側 肋骨下에서 3~4橫肢정도 부드럽게 촉지되었으나 비장은 촉지되지 않았다. 사지의 浮腫은 판찰되지 않았으며 神經學的 檢查는 모두 정상이었다.

検査所見：血液所見狀 입원 당시 혈색소 10.8gm %, 백혈구 10,300/mm³ 血小板 366,000 赤血球沈降速度 56mm/hr 있고 尿検査所見狀 尿比重 1.008, 尿蛋白(卅)였으며 尿顯微鏡検査狀 赤血球 1, 白血球 1個였다. 血清總蛋白量 6.2gm%(albumin 3.2 gm%) 血清 ALP 203 units (I.U), SGOT 23 unit SGPT 15 unit 있고 血清電解質은 Na 137mEq/L, K 5.7mEq/L, Ca⁺⁺ 8.5mg%, PO₄ 5.9mg%였다. BUN 27mg%, 血清 creatinine 3.1mg%, creatinine 清淨率 9.3~18.5ml/분였고 1日總尿蛋白量은 5.9~18gm 있다. Bence Jones 蛋白은 여러번 실시하여 모두 양성으로 나타났다. ASLO 12 Todd unit, CRP 甘였고 HBs Ag, VDRL, Cryoglobulin은 모두 음성이었다. C3 117mg/dl, C4 90mg/dl 있고 免疫글로불린 定量検査에서 IgA 5mg%, IgM 45mg%, IgD 5mg%, IgG 550mg%로 低免疫글로불린症을 나타내었다. 清蛋白電氣泳動検査에서 "M"蛋白頂點은 없었으나(圖 1). 尿蛋白電氣泳動検査

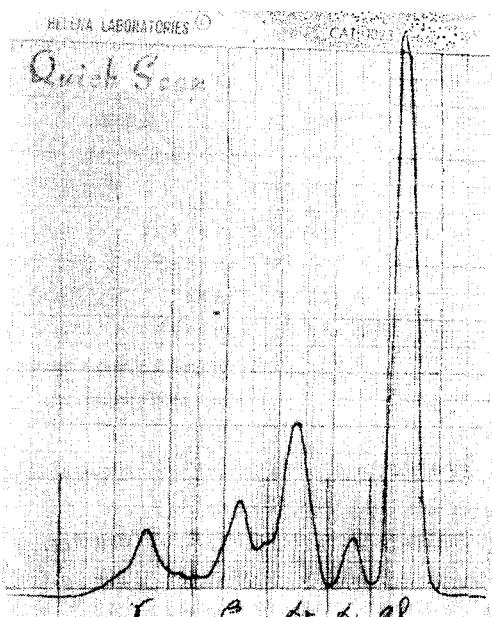


Fig. 1 Serum protein electrophoresis shows no M spike.

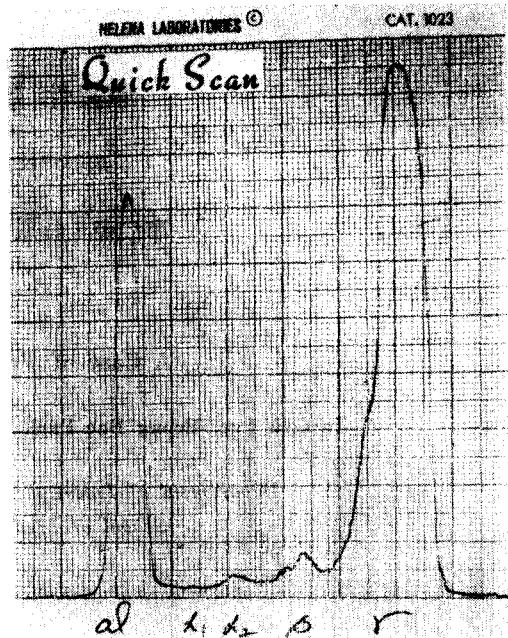


Fig. 2 Urine protein electrophoresis shows monoclonal increase of gamma globulin.

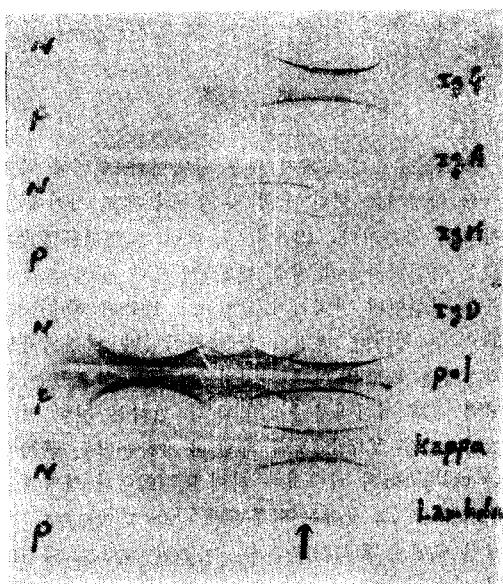


Fig. 3 Immunoelctrophoresis pattern of urine shows lambda light chain.

에서는 單一클론감마病症(monoclonal gammopathy)을 나타내었다(圖 2). 이의 확인을 위해 시행한 尿免疫電氣泳動検査에서는 lambda型의 Bence Jones 蛋白尿임을 확인할 수 있었다(圖 3). 骨髓穿刺検査에서는 形質細胞가 22%로 증가되어 있었으며 頭

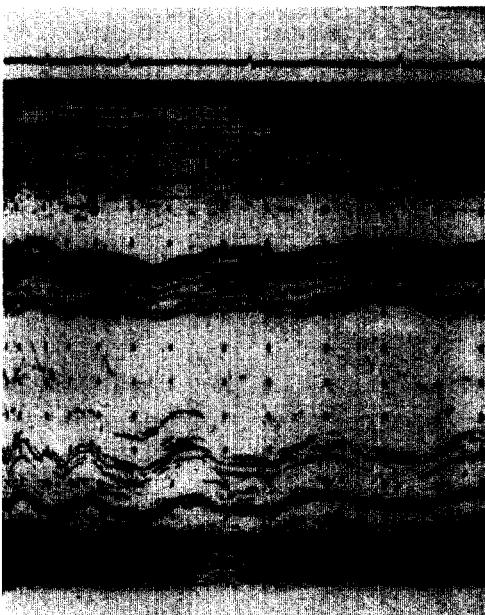


Fig. 4 M-mode echocardiogram shows decreased motion of all chamber walls and hypertrophy of the posterior LV wall, RV wall and interventricular septum,

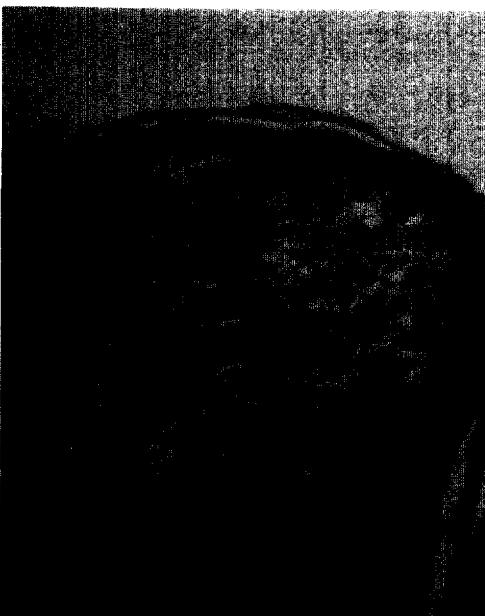


Fig. 5 Skin biopsy shows round, homogeneous, fissured masses of amyloid in the upper most dermis.



Fig. 6 Rectal biopsy shows amyloid deposition in the wall of blood vessels, forming so-called "amyloid vascular rings."

蓋骨, 肋骨, 骨盤 및 脊椎X線検査에서는 多發性骨髓腫을 의심케 할 만한 骨溶解 소견은 없었다. 胸部X線上 心臓은 肥大되어 있었으며 氣管枝陰影의 증가와 양쪽의 肋橫隔膜角의 純感이 있었다. 心電圖에서는 低電位가 全誘導에서 있었으나 ST, T 變化는 없었다. 超音波心音圖에서 左心室後壁右, 心室壁 및 心室中隔이 肥厚되어 있었고 이들의 運動도 감소되어 있어 制限性心筋病症에 일치하는 소견을 보여 주었다(圖 4). 左眼瞼 근처에서 실시한 皮膚生檢에서는 均質性의 好酸性物質의 침윤으로 貫皮上部는 균열되어 있었으며(圖 5), 直腸生檢에서도 血管壁 주위에 好酸性物質의 침윤으로 頭澱粉症의 특징적인 소견인 소위 血管輪을 볼 수 있었다(圖 6).

臨床經過: 입원 13일째 腎生檢을 시도하였으나 신위치를 확인하기 어려워 실패하였고 입원 26병일째 肺水腫이 발생하여 이뇨제 및 강심제 투여로 이내회복되었으나 전신쇠약감 및 식욕부진은 입원내 계속되었다. Melphalan 및 Prednisolone을 시도하였으나 환자는 모든 치료를 거부하고 자퇴하였다.

考 察

amyloid는 일반적인 단백분해 효소에 용해되지 않는 纖維性蛋白物質로서 X線回折로는 β 주름진 板

狀 구조를 가지며 전자현미경으로 보면 7.5~10nm 폭의 無分枝性 纖維로 구성되며⁹⁾ 이를 물질은 신체의 여러 조직 및 장기 특히 腎, 肝, 脾臟, 心臟, 피부, 腸管, 그의 관절 및 호흡기등 전신 어느곳에나 침착하여 정상조직을 파괴함으로써 다양한 임상증상을 내게된다. 類澱粉症의 分類에 대해서는 아직도 만족할만한 것이 없으나 현재는 類澱粉纖維의 생화학적 구조에 따라 免疫글로불린의 light chain으로 구성된 免疫글로불린型(AL)과 protein A로 구성된 非免疫글로불린型(AA)로 분류되고 있으며¹⁰⁾ 이중 免疫글로불린型의 대부분은 骨髓腫이나 形質細胞異常과 유관한 原發性 類澱粉症에서 발견되나 非免疫글로불린型은 여러 만성질환과 유관한 繼發性 類澱粉症에 발견된다고 보고된다. 그러나 “原發性” 및 “繼發性”的 분류는 이용어를 종전에는 類澱粉纖維의 침착되는 장기에 따라 그 후에는 痘因論의 機轉을 설명하는데 사용함으로써 많은 혼란을 초래하여 왔으나 지금은 痘型에 따른 臟器分布나 痘理學的 및 臨床狀에도 별다른 차이가 없기 때문에¹¹⁾ 일반적으로 原發性 類澱粉症 및 免疫글로불린 유관 類澱粉症은 함께 간주되어 繼發性 類澱粉症은 대개 慢性炎症病變을 앓은 후 2차적으로 발생하는 類澱粉症을 칭하고 있다.¹²⁾

類澱粉症의 發生機轉이나 痘因에 대해선 아직도 확실히 모르나 Glenner 는¹³⁾ 免疫글로불린型의 類澱粉物質의 아미노산 配列을 분석한 결과 kappa 또는 lambda light chain의 可變部와 동일함을 발견하고 이는 입파구나 形質細胞에 의해 합성된 light chain 免疫글로불린의 분해 또는 파괴에 의하여 형성된다고 하였다. 한편 非免疫글로불린型의 類澱粉物質의 구성성분인 AA蛋白은 分자량이 8,5000 dalton의 76개의 아미노산으로 구성되어 있으며¹⁴⁾ 헐청내에는 AA보다는 분자량이 더 크고 항원적으로 AA蛋白과 유사한 serum AA(SAA)라는 물질이 있으며 특히 慢性炎症性 疾患에서는 SAA가 과다 생성되어 조직에 AA의 침착을 일으킨다고 한다. SAA의 과다 생성외에도 SAA의 파괴 및 異化作用도 痘因에 중요한 역할을 하는것으로 알려져 있으며 Levie 등¹⁵⁾은 정상인의 單核球은 SAA를 잘 파괴하나 類澱粉症患者의 單核球는 SAA를 파괴하지 못함을 관찰하고 單核球의 기능장애가 類澱粉症의 형성에 중요한 역할을 할것으로 시사하였다. Scheinberg 등¹⁶⁾은 類澱粉物質의 조직내 침착에는 T細胞의 기능저하와 B細胞의 기능항진이 관여하며 실험적으로 thymosin을 투여하여 T細胞 기능

을 증강시킨 결과 類澱粉症의 발현빈도나 증상의 정도가 감소함을 관찰하고 T細胞의 기능저하가 이질환을 유발할 것이라 주장하였다. 그러나 내분비기관이나 노쇠함에 따라 발생되는 類澱粉症에도 免疫機轉이 관여하는지는 아직도 의문의 여지가 많다고 한다.

著者들의例에서는 여러차례 실시한 검사에서 Beance Jones蛋白尿는 모두 양성이었으며 尿蛋白電氣泳動 및 尿免疫電氣泳動에서 單一클론성 gammaglobulin病症이 있었고 특히 lambda型의 light chain이 증명되었으며 骨髓에서 形質細胞가 22%로 증가되었던 점등으로 보아著者들의例는 形質細胞異常을 동반한 原發性 類澱粉症으로 생각된例였다.

類澱粉症의 호발년령은 50~60代로서 여자에서보다 남자에서 다소 빈도가 높으며 임상증상은 침범된 장기에 따라 다르나 Kyle 등¹⁷⁾의 보고에 의하면 일반증상으로는 피로감, 체중감소가 가장 많아 약번수에서 나타났으며 그 다음은 紫斑症(16%), 疼痛(15%), 出血(8%)등의 순이었으며 理學的所見으로는 肝腫大가 1/3에서 나타나 가장 많았고 그 다음은 大舌症(22%), 脾臟腫大(4%), 텁프절증(4%)등의 순이었다고 하였다. 類澱粉症患者에서는 類澱粉纖維의 침착되는 장기에 따라 특이한 임상증후군을 나타내는데 Kyle 등¹⁷⁾의 보고에 의하면 腎臟候群이 가장 많아 全例의 32%에서 있었고 그 다음은 carpal tunnel syndrome(24%), 心不全(23%), 大舌症(22%), 末梢神經病症(17%), 起立性 低血壓(14%)등의 순이었다.著者들의例에서는 54세 남자로서 피로감, 요통 및 우측 견갑부 통증, 紫斑症 등의 일반증상과 制限性心筋病症에 의한 心不全과 1日 尿蛋白 배설이 5.9~18gm에 달하는 腎症候群등의 임상증상이 있었다.

類澱粉症의 진단은 Congo red染色後 偏光顯微鏡下에 특징적인 軟綠色으로 반짝이는 물질을 관찰함으로써 가능하다. 조직검사는 의심되는 장기 어디에서나 가능하나 肝生檢은 出血의 위험때문에 피하는 경향이 있으며 類澱粉纖維의 침착이 있는 부위의 生檢을 할 수 없는 경우에는 直腸이나 잇몸에서 시행하는 것이 용이하고도 안전한 뿐만아니라 진단율도 85~90%로 높아 많이 권장되고 있다.¹⁸⁾ 生檢시 장기에 따른 조직양성률은 肝이 96%로 가장 높으며 다음이 carpal tunnel(94%), 腎臟(90%), 피부(55%)의 순이며 染色方法으로는 Congo red 외에도 Methyl violet, Crystal violet, Thioflavin T 등이 사용되고 있으나 染色法만으로는 완전하지 못하-

므로 전자현미경으로 특징적인 無分枝性纖維를 확인하는 것이 무엇보다 중요하다.

豫後는 原發性인 경우 거의 항상 腎不全이나 心不全으로 사망하게 되는 치명적인 질환으로서 Mayo Clinic 의 1935~59사이의 81례의 原發性 頸部纖維症患者의 평균수명은 진단후 4.9개월이었고¹⁹⁾ 1960~72년 사이의 193례의 평균수명은 14.7개월로 다소 증가된 것으로 보고되었으나 骨髓腫에 병발된 경우는 평균수명이 4개월에 불과했다고 보고하였다.²⁰⁾ 최근 1970~1980년 사이의 229례의 진단후 평균수명은 12개월이었고 骨髓腫에 병발된 경우는 평균수명이 5개월이었음에 의해 骨髓腫과 무관하였던 경우는 평균수명이 13개월로 다소 연장되었음을 보고하였다.²¹⁾

續發性 頸部纖維症의豫後는 그原因疾患에 따라 다르나 Brandt 등¹¹⁾은 頸部纖維症으로 진단받은 후 24개월 이상 생존한 9례 가운데 8례가 繼發性이었음을 보고하고 原發性보다 繼發性에서豫後가 더 좋다고 하였으며 Dikman 등²²⁾은 繼發性인 경우 그原因疾患을 치료함으로써 頸部纖維症의 임상증상이 회복되었음을 보고하였다.

치료는 아직도 만족할 만한 것이 없으며 頸部纖維가 單一클론 light chain과 동일한 물질임에 밝혀짐에 따라 이를 생산하는 形質細胞를 억제하기 위해 melphalan과 스테로이드 등이 사용되어왔으나 이를 억제의 치료효과에 대해서 아직도 논란이 많다.^{17), 20), 22), 23)} 최근 지속적인 colchicine 투여로 家族性地中海熱에 동반된 頸部纖維症患者에서 急性發作의 빈도와 정도를 감소시킬 수 있음을 보고하였으나²⁴⁾ 다른 원인에 의한 頸部纖維症에는 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

要 約

顔面浮腫과 호흡곤란을 주소로 입원하였던 54세 남자환자에서 直腸 및 피부 생검에서 頸部纖維物質의 침착이 있었고 특징적인 尿蛋白電氣泳動 및 尿免疫電氣泳動 所見과 反應性 形質細胞增多症을 동반한 原發性 頸部纖維症 1例를 경험하였기에 文獻考證과 아울러 이를 보고하는 바이다.

參 考 文 獻

- Von Rokitansky, C. F.: Handbuch der pathologischen anatomie. Vol. 3, Vienna, Braumüller u. seidel, 1846.

- 李惟信: Lichen amyloidosis 1예. 대한피부과 학회지, 5: 58, 1966.
- 崔東燮, 趙吉衍, 禹泰河: 아토피성 皮膚炎으로 因한 局限性 피부 amyloidosis. 대한피부과 학회지, 11: 81, 1973.
- 李正馥, 朴旭和, 金麗性, 禹泰河: Lichen amyloidotis 2예. 대한피부과 학회지, 8: 51, 1970.
- 朴英珠, 河龍馬, 金相元: 全身部位에 発생된 amyloid 苦難症 1例. 대한피부과 학회지, 17: 355, 1979.
- 李重根, 閔榮日, 崔昌根, 康晰榮: 原發性 아미로이드症 1例. 한국의현대의학, 1: 545, 1969.
- 박용건, 유지홍, 민영일, 이창홍, 지현숙: 원발성 amyloidosis 중 1예. 대한내과학회집지, 24: 1118, 1981.
- 高行日, 金明津, 姜永錫, 金皓守, 李賢淳: 原發性 頸部纖維症. 대한신장학회집지, 61, 1982.
- Shirahama, T., and Cohen, A. S.: High-resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. J. Cell Biol., 33: 679, 1967.
- Franklin, E. C., and Calkins, E.: Amyloidosis. In Samter, M. Ed., Immunological disease. Vol. 2. Boston, Little-Brown, p. 1158, 1978.
- Brandt, K., Cathcart, E. S., and Cohen, A. S.: A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. Am. J. Med., 44: 955-69, 1968.
- Kyle, R. A., and Baryd, E. D.: Primary systemic amyloidosis and myeloma. Arch. Intern. Med., 107: 344, 1961.
- Glenner, G. G.: Amyloid deposits and amyloidosis. New Engl. J. Med., 302: 1283, 1980.
- Levin, M., Franklin, E. C., Frangione, B., and Pras, M.: The amino acid sequence of a major nonimmunoglobulin component of some amyloid fibrils. J. Clin. Invest., 51: 2773, 1972.
- Levie, G., Zucker-Franklin, D., and Franklin, E. C.: Degradation of serum amyloid A protein by surface-associated enzyme of human blood monocytes. J. Exp. Med., 148: 1020, 1978.

16. Scheinberg, M. A., Goldstein, A. L., and Cathcart, E.S.: Thymosin restores T-cell function and reduces the incidence of amyloid disease in casein-treated mice. *J. Immunol.*, 116 : 156, 1976.
17. Kyle, R. A., and Greipp, P. R.: Amyloidosis: Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin. Proc.*, 58 : 665, 1983.
18. Franklin, E.C.: Immunopathology of the amyloid disease. *Hospital Practice* september, 70, 1980.
19. Kyle, R. A., and Bayrd, E.D.: Primary systemic amyloidosis and myeloma: Discussion of relationship and review of 81 cases. *Arch. Intern. Med.*, 107 : 344, 1961.
20. Kyle, R. A., and Bayrd, E.D.: Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine*, 54 : 271, 1975.
21. Dikman, S.H., Kahn, T., Gribetz, D., and Churg, J.: Resolution of renal amyloidosis. *Am. J. Med.*, 63 : 430, 1977.
22. Schwartz, R.S., Cohen, J.R., and Schrier, S.L.: Therapy of primary amyloidosis with melphalan and prednisolone. *Arch. Intern. Med.*, 139 : 1144, 1979.
23. Jones, N.F., Hilton, P.T., Tighe, J.R., and Hobbs, J.R.: Treatment of primary renal amyloidosis with melphalan. *Lancet*, II : 616, 1972.
24. Ravid, M., Robson, M., and Keizman, I. K.: Prolonged colchicine treatment in four patients with amyloidosis. *Ann. Intern. Med.*, 87 : 568, 1977.