

유방 관내상피암의 세침흡인생검 소견 *

계명대학교 의과대학 병리학교실,
포천중문외과 대학 구미차병원 병리학 교실[†]

권선영 · 정혜라 · 강유나 · 김상표 · 박관규 · 권건영 · 이상숙 · 전지민[†]

Fine Needle Aspiration Cytology of Breast Ductal Carcinoma in situ

Sun Young Kwon, M.D., Hye Ra Jung, M.D., Yu Na Kang, M.D., Sang Pyo Kim, M.D.,
Kwan Kyu Park, M.D., Kun Young Kwon, M.D., Sang Sook Lee, M.D., Ji Min Jeon, M.D.[†]

*Department of Pathology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea
Department of Pathology, Kumi CHA Hospital,
College of Medicine, Pochon University[†], Kumi, Korea*

Abstract : With widespread use of mammographic screening, ductal carcinoma in situ (DCIS) is more frequently detected. Fine needle aspiration cytology (FNAC) is a reliable method for confirming diagnosis of the breast cancer. To distinguish the cytologic findings between DCIS and invasive ductal carcinoma is important to decide the surgical management of patients, because the surgical management of DCIS differs from that of invasive ductal carcinoma. DCIS is unnecessary axillary lymph node dissection or aggressive chemotherapy. The authors retrospectively reviewed 13 breast FNACs that were confirmed histologically as being exclusive DCIS. On slides review, eleven cases (84.6%) showed a necrotic background. Ten cases (76.9%) had the presence of myoepithelial cells overlying clusters of tumor cells. Nine cases (69.2%) revealed a cribriform, papillary or micropapillary patterns of clusters of tumor cells. We have founded these cytologic criteria that are suggestive of a DCIS.

Key Words : Breast ductal carcinoma in situ, Fine needle aspiration, Invasive ductal carcinoma

* 이 논문은 2003년도 계명대학교 대학원 학생학술연구비 지원에 의한 것임.

서론

최근 선별검사인 유방조영술의 사용 증가로 인해 유방 관내상피암의 진단율을 빠르게 증가하고 있다[1]. 그리고 유방의 세침흡인검사는 민감도와 특이도가 높은 검사법으로 양성 질환과 악성 질환의 감별 및 유방암의 확진을 위해 폭넓게 사용되고 있다[2]. 그러나 현재 침윤성 관상피암과 관내상피암의 감별진단에 도움을 줄 수 있는 세포학적인 진단기준은 정립되어 있지 않다. 세침흡인세포검사에서 침윤성 관상피암과 관내상피암을 구별해서 진단해야 하는 이유는 종양세포의 침윤 유무에 따라서 환자의 치료 방향과 예후가 달라지기 때문이다[3,4]. 따라서 세침흡인검사를 통해서 관내상피암의 존재를 예측할 수 있다면 이후 조직생검을 시행하여 확진을 한 후 불필요한 항암치료나 겨드랑 림프절절제술 등을 포함하는 보존근치적절제술(modified radical mastectomy) 등을 피할 수 있을 것이다.

이 연구에서는 조직생검 결과 관내상피암 또는 관내상피암이 전체 종양의 90% 이상을 차지하는 관내상피암 우선암종으로 확진된 예 중 생검을 하기 전에 세침흡인검사를 먼저 시행한 13례의 세침흡인검사 소견을 후향적으로 분석하여 관내상피암으로 예측, 진단할 수 있는 세포형태학적인 기준을 정리해보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 및 방법

2000년부터 2002년까지 3년간 계명대학교 동산의료원 병리과에서 관내상피암으로 진단된 69례 중 순수한 관내상피암 및 관내상피암이 전체 종양 세포의 90% 이상을 차지하는 관내상피암성분 우선암종으로 진단된 경우 중 수술 전 세침흡인검사를 시행한 13례를 연구대상으로 선정하였다. 모든 세침흡인검사는 병리의사가 직접 시행했으며, 23 게이지 주사바늘을 장착한 10 mL 주사기를 일

반적으로 구입할 수 있는 주사기 받침통에 끼워서 사용했다. 촉진되는 병변은 세침흡인검사를 바로 시행했으며, 촉진되지 않는 병변에서는 초음파 유도 하에서 흡인검사를 시행했다. 각 흡인검사는 평균 2-4회 정도 시행하였다. 각 증례마다 도달한 슬라이드는 평균 6.7장이었다. 검사물의 정확도를 평가하기 위해서 흡인 도달 후 즉시 공기 중 건조를 시켜서 Diff-Quick 염색을 실시했으며, Papanicolaou 염색을 위해 흡인검사물 중 일부는 슬라이드에 도달 후 즉시 95% 알코올 용액에 고정하였다. 대부분의 슬라이드에서 세포 수는 진단에 적절하다고 평가되었다.

2. 슬라이드 판독

먼저 슬라이드의 판독은 크게 도달 슬라이드의 배경 및 세포들의 구조적 형태, 그리고 세부적으로 세포 하나하나의 세포질 및 핵의 모양 순으로 정리해보았다. 첫 번째, 도달 슬라이드의 배경은 크게 혈성 성분의 정도, 흩어져 있는 근육 상피 세포의 유무, 괴사성 성분의 정도, 낭포액과 포말 큰포식 세포의 유무로 평가했다. 두 번째, 세포의 응집력은 삼차원 군락을 형성하는지 또는 조직력이 영성한 군락을 형성하는지 아니면 개개의 흩어져 있는 종양 세포가 있는지 세 가지 항목을 관찰하여 평가했다. 이때 삼차원 군락은 슬라이드에서 전체 세포의 50% 이상이 군락을 형성할 때를 기준으로 했으며, 조직력이 영성한 군락과 흩어져 있는 단일 종양세포는 전체 세포의 10% 이상 관찰될 때 의미있다고 판단하였다. 보다 더 세부적인 사항으로 군락 중 체 모양 또는 유두 모양의 구조, 그리고 침윤성 관상피암에서 관찰되는 관 모양 군집의 유무도 기록하였다. 그리고 침윤성 관상피암에서 자주 관찰되는 세포질 내 공포의 유무도 기록하였다.

이상에서 언급된 각각의 소견들이 관찰되는 정도를 전체 13례에 대한 비율로 정리해보았다. 그 중 75% 이상에서 관찰된 항목들을 두 가지씩 조합하여 다시 이 조합을 몇 예에서 관찰할 수 있는지 조사해보았다.

성 적

13례의 세침흡인검사 결과 6례에서 악성으로 진단하였으며, 1례에서는 악성 의심, 3례는의심은 되나 악성 여부는 명확하지 않음(suspicious, but not definite malignancy)으로 판정했고 나머지 3례에서는 비정형세포가 있다고 판정하였다(Table 1).

도말 슬라이드를 재판독한 결과 (Table 2), 13례 중 4례(30.8%)에서 혈성 배경의 소견을 보였고, 1례(7.7%)에서 낭성 배경을 보였으며 8례(61.5%)에서 포말 큰포식세포를 관찰할 수 있었

다. 그리고 13례 중 11례(84.6%)에서 괴사성 도말 배경을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 또한 13례 중 10례(76.9%)에서 증식된 종양세포 군집을 둘러싸는 근육상피세포를 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 그러나 근육상피세포가 주변에 흩어져 있는 경우는 3례(23.1%)에 불과했다. 13례 중 6례(46.2%)에서 전체 도말 슬라이드의 50% 이상을 차지하는 삼차원 군집을 관찰할 수 있었고, 10례(76.9%)에서 조직력이 영성한 군집을 확인할 수 있었다. 개개의 흩어진 종양세포가 전체 도말슬라이드의 10% 이상에서 관찰되는 경우는 4례(30.8%)였다.

Table 1. Diagnosis of breast lesions according to cytology and tissue biopsy

Case	Cytopathologic diagnosis	Histopathologic diagnosis
1	Malignant cells present	DCIS, clinging type, intermediate grade
2	Malignant cells present	DCIS, cribriform and micropapillary type
3	Malignant cells present	DCIS, comedo type
4	Malignant cells present	DCIS, comedo type
5	Atypical cells present	Apocrine DCIS, cribriform and solid type, micropapillary type
6	Atypical cells present	DCIS, cribriform and solid type with stromal microinvasion
7	Atypical cells present	DCIS, cribriform type
8	Suggestive of malignancy	Invasive ductal carcinoma with extensive intraductal component (cribriform and solid type)
9	Malignant cells present	Ductal carcinoma, minimally invasive DCIS (more than 95% of tumor volume) (cribriform and solid type, papillary, micropapillary, and comedo type)
10	Suspicious of malignancy	DCIS, cribriform and solid type
11	Malignant cells present	Ductal carcinoma with microinvasion DCIS with comedo type (more than 95% of tumor volume)
12	Suspicious of malignancy	DCIS, comedo type
13	Suspicious of malignancy	DCIS, comedo and cribriform type

DCIS : ductal carcinoma in situ.

Table 2. Fine needle aspiration cytology findings

Cytologic findings	Number	%
Necrotic background	11	84.6
Bloody background	4	30.8
Cystic background	1	7.7
Foamy macrophage	8	61.5
Three dimensional cell clusters	6	46.2
Loosely dispersed cell clusters	10	76.9
Scattered single tumor cells	4	30.8
Cribriform, papillary or micropapillary pattern	9	69.2
Intracytoplasmic vacuole	1	7.7
Scattered myoepithelial cells	3	23.1
Tumor cell clusters surrounded by myoepithelial cells	10	76.9
Adipose tissue or stroma invasion	7	53.8

도말 소견에서 체 모양이나 유두 모양 또는 미세 유두 형상을 보이는 경우는 전체 13례 중 9례(69.2%)였다(Fig. 3). 그러나 분화가 좋은 관상피암에서 볼 수 있는 관 모양 군집은 관찰할 수 없었다. 또한 1례(7.7%)에서 세포질 내 공포를 관찰할 수 있었다.

이상에서 피사성 도말 배경, 조직력이 형성한 군락, 종양세포 군집을 둘러싸고 있는 근육 상피세포의 소견이 각기 전체 13례 중 75%이상에서 관찰되었으며, 체 모양이나 유두 모양 또는 미세 유두 모양이 관찰된 경우도 69.2%였다. 그리고 종양세포의 침습성 여부의 확인을 위해 지방세포를 침윤하는 종양세포를 관찰한 결과 순수한 관내상피암 중 3례, 그리고 침윤성관세포암을 가지는 4례 전체에서 지방세포를 침윤하는 종양세포의 군집을 관찰할 수 있었다(Fig. 4).

위에서 제시된 여러 가지 세포학적 소견들을 조합하여 관찰한 결과 전체 13례 중 9례(69.2%)에서 피사성 도말 배경과 조직력이 형성한 군락이 함께 동반되었다. 또한 8례(61.5%)에서 조직력이 형성한 군락과 종양세포의 군집을 둘러싼 근육상피세포를 함께 관찰할 수 있었다. 피사성 도말 배경과 종양세포 군집을 둘러싼 근육상피세포가 동반된 경우도 8례(61.5%)였다.

고 찰

최근 유방암의 선별검사로 유방 조영술의 사용이 급격히 증가함에 따라 관내상피암의 진단율도 높아지고 있다[1]. 과거 관내상피암은 전체 유방암의 1%에 불과했으며, 대부분의 경우 유방의 촉진되는 종괴나 유두 분비물 등의 증상으로 인해 발견되는 경우가 많았다[5]. 그러나 유방조영술의 발달에 의해 방사선학적으로 만져지지 않는 병변에서도 병변의 석회화 특징에 따라 종양의 악성과 양성을 구별할 수 있게 되었고, 악성을 의심하는 석회화 병변 중 조직생검을 시행하여 많은 경우 관내상피암으로 진단되었다. 이런 이유로 현재 관내상피암은 전체 유방암 중 약 20%를 차지하게 되었다[6].

세침흡인검사는 촉진되는 종괴 뿐 아니라 정위 고정 또는 초음파 유도 하에서 촉진되지 않는 병변에서도 시행되고 있으며, 이로 인해 많은 경우에서 관내상피암이 흡인될 것이다. 따라서 침윤성관상피암과 관내상피암의 감별 진단에 도움이 되는 세포 형태학적인 기준이 정립될 필요가 대두하게 되었다.

최근 유방암의 치료는 조직학적인 진단 및 각각의 병기에 따라 여러 가지 다른 치료적 접근방법이

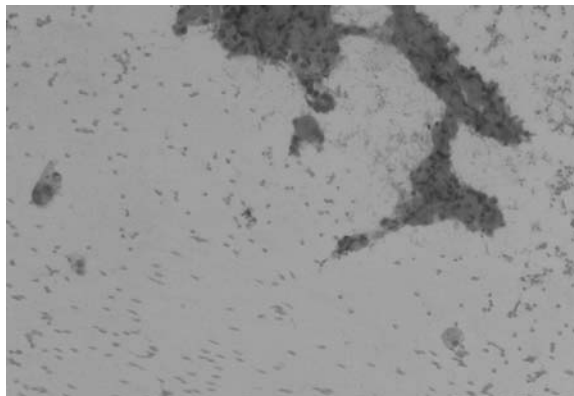


Fig. 1. Fine needle aspiration cytology finding. The air-dried smear shows a dirty necrotic background with a few of atypical cells (H&E stain, $\times 100$).

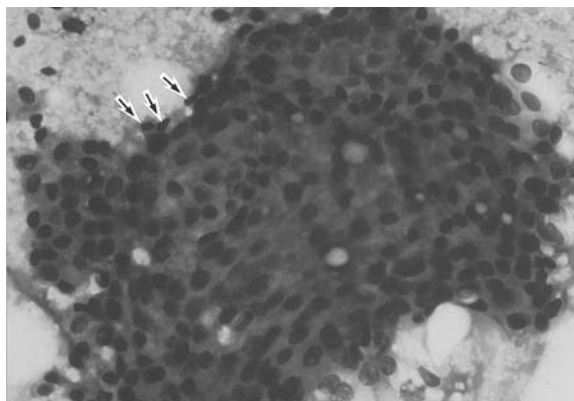


Fig. 2. Fine needle aspiration cytology finding. Small, hyperchromatic myoepithelial cells (arrow) are seen overlying these clusters of malignant cells (Diff-Quik stain, $\times 400$).

제시되고 있다. 현재 순수한 관내상피암은 종양의 파급 정도와 조직학적인 분류에 따라 여러 가지 치료 방법이 적용되고 있으나, 대부분의 경우 충분한 경계를 두고 절제하는 것이 표준화된 방법으로 사용되고 있다[7]. 관내상피암의 경우 림프절로의 전이 빈도는 아주 낮기 때문에 겨드랑 림프절절제술은 불필요하다고 생각되어진다. 또한 침윤성관상피암의 경우 종양의 종류와 호르몬수용체 존재 여부에 따라 항암치료와 호르몬요법이 필요하지만, 관내상피암은 대개 이러한 치료법이 불필요하다[8]. 과거에는 세침흡인검사를 통해 관내상피암과 침윤성관상피암을 구별하는 것은 불가능하다고

생각했으나[8], 최근 발표된 여러 문헌들은 두 종양을 구별할 수 있는 다양한 세포 형태학적인 진단 방법을 다루고 있다. Venegas 등[9]은 19례의 관내상피암의 슬라이드를 재판독한 결과 관내상피암과 침윤성관세포암을 구별할 수 있는 세포학적인 진단 기준을 설명했다. 이들이 제시한 기준은 개개의 종양세포와 함께 응집되어 있는 비정형적인 관상피들 또는 괴사성 배경, 종양세포 또는 괴사와 함께 증식되어있는 관상피들 그리고 체 모양의 구조를 보이는 조직 파편 등의 소견이었다.

본 연구에서 13례의 관내상피암의 세포 도말슬라이드를 재판독한 결과(Table 2) 13례 중 11례(84.6%)에서 괴사성 도말 배경을 관찰할 수 있었다. 또한 13례 중 10례(76.9%)에서 종양 세포 군락을 둘러싸는 근육상피세포들이 관찰되었다. 이때 근육상피세포들이 둘러싸는 군락의 세포들은 반드시 세포학적으로 악성이어야 하며 주위의 양성 상피세포들과 혼동되지 않아야 한다. 한 가지 주의할 점은 종양세포 군락을 둘러싸는 자멸사의 소견을 보이는 세포가 자주 나타날 수 있다는 점이다. 이런 세포들은 근육상피세포들로 착각을 일으킬 수 있지만, 일반적으로 농축핵과 세포질의 존재로 확인할 수 있다고 한다[10]. 종양세포의 응집 정도를 평가했을 때 6례(46.1%)에서 삼차원 군락을 50% 이상 보였고, 10례(76.9%)에서 조직력이 영성한 군락을 보였다. 또한 종양세포들 중 10% 이상이 흩어져 있는 개개의 종양세포들로 나타난 경우는 4례(30.8%)였다. 전체 13례 중 9례(69.2%)에서 조직력이 영성한 군락과 괴사 소견이 함께 동반되었다. 도말슬라이드에서 체 모양이나 유두 모양 또는 미세 유두 모양의 조직 파편을 보이는 경우는 13례 중 9례(69.2%)였다. 조직력이 영성한 군락과 근육상피세포가 종양세포 군락을 둘러싸는 소견이 동반되는 경우는 8례(61.5%)에서 관찰되었다. 괴사 소견과 근육상피세포가 종양세포 군락을 둘러싸는 소견이 동반되는 경우 역시 8례(61.5%)에서 관찰되었고, 조직력이 영성한 군락과 괴사 소견, 그리고 근육상피세포가 종양세포 군락을 둘러싸는 소견이 모두 관찰되는 경우는 전체 증례의 절반 정도인 7례(53.8%)에서 관찰할

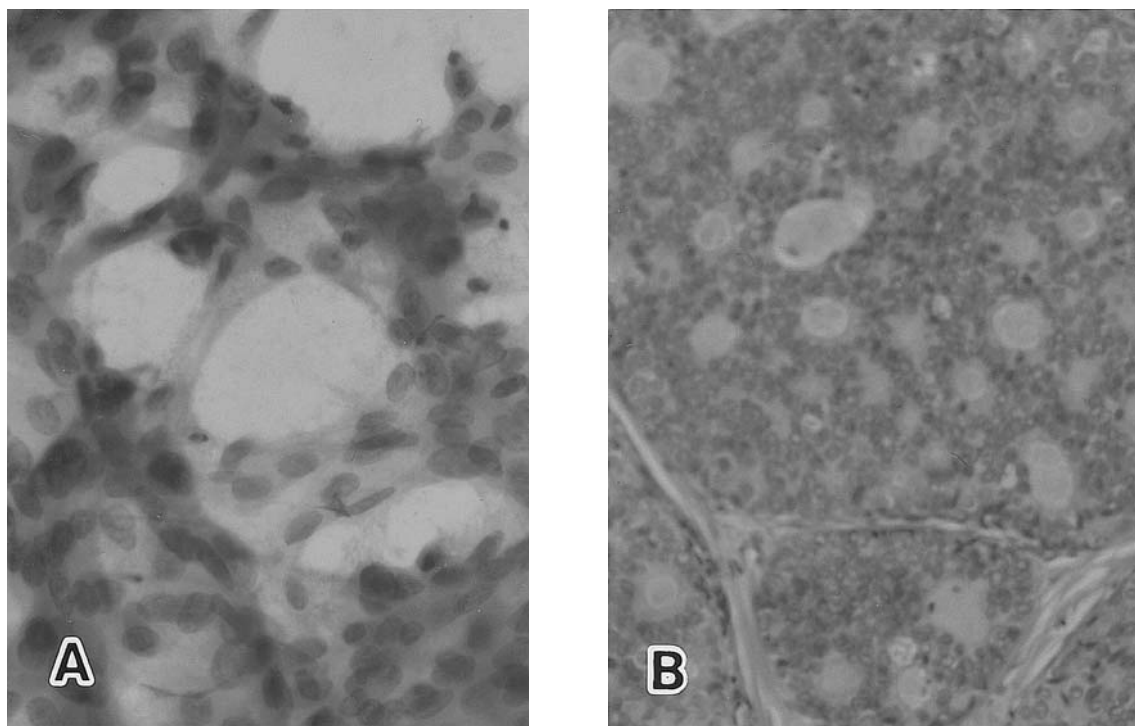


Fig. 3. A. Fine needle aspiration cytology finding: the smear shows scattered tumor cells with cribriform pattern (Papanicolaou, $\times 200$). B. Histologic finding: cribriform ductal carcinoma in situ (H&E, $\times 100$).

수 있었다.

McKee 등[10]은 칼슘과 포말 큰포식세포는 관내상피암에서 더 자주 발견되는 소견인 반면, 세포질 내 공포와 종양세포의 관 모양 군집은 침윤성 관상피암에서 더 자주 관찰되는 소견이라고 보고했다. 또한 Shin과 Sneige[11]도 35예의 세침흡인 슬라이드를 후향적으로 재판독한 결과 종양세포로 구성된 관 모양 구조와 기질 파편은 관내상피암보다는 침윤성관상피암을 시사하는 세포형태학적인 소견이라고 기록했다. 본 연구에서도 세포질 내 공포는 13례 중 1례(7.7%)에서 관찰되었고, 관 모양 군집은 발견되지 않았다. 따라서 본 연구에서도 이 두 소견은 관내상피암에서는 흔히 관찰되지 않는 소견임을 확인할 수 있었다.

이전의 연구들 중 세포 형태학적으로 지방 조직을 침윤하는 종양세포가 조직에서의 침윤 소견의 표지자가 될 수 있을 것이라고 주장한 경우도 있었다[8,12,13]. 그러나 최근 Maygarden 등[14]은 지방조직과 함께 나타나는 종양세포의 소견은 흡

인 또는 도말 과정에서 생기는 인공산물로 생각되며 유방의 샘증이나 섬유낭성 변화와 같은 양성 병변의 흡인 도말에서도 흔히 관찰되기 때문에 믿을 만한 조직 침습의 표지자가 아니라고 보고하였다. 이번 연구에서 대상이 된 13례 중 생검 결과 침습 소견을 보인 4례 모두와 순수한 관내피암 중 3례에서 지방섬유조직 내 종양세포의 침윤이 관찰되었다. 본 연구에서 지방조직 침윤이 조직학적인 침습을 예견하는 데 있어 민감도는 100%, 특이도는 67%였고, 양성 예측률은 57%였다. 따라서 본 연구 결과 종양성 상피세포들이 세포학적으로 지방 세포 사이 또는 기질 사이에 침윤하는 경우 침윤성 관상피암의 소견으로 의미있을 것으로 생각되며, McKee 등[10]의 보고와 유사한 결과임을 확인할 수 있었다.

본 연구는 증례의 수가 13례에 불과하다는 제한점이 있으나 체 모양이나 유두 모양 또는 미세 유두 모양의 구조를 동반한 엉성한 조직을 보이는 종양 세포 군락이 세포학적으로 관내상피암으로

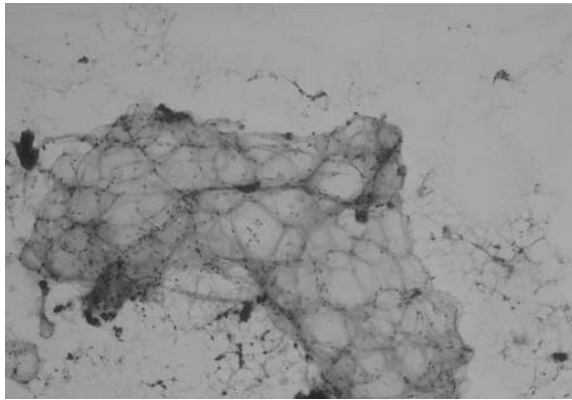


Fig. 4. Fine needle aspiration cytology finding. The tumor cells are closely attached to the fragment of adipose tissue (Papanicolaou stain, $\times 200$).

진단하는데 도움을 주는 세포형태학적인 기준으로 생각되며, 또한 괴사성 도말 배경이 진단에 도움을 주는 세포학적 소견임을 확인할 수 있었다. 그 외에도 종양세포의 군집을 둘러싸는 근육상피세포들이 진단에 도움을 주는 또 다른 기준이 될 수 있다고 생각한다. 이상의 세포형태학적인 소견들은 최근 여러 논문들에서 보고된 관내상피암의 세포형태학적인 기준과 유사하였다. 위와 같은 세포형태학적인 진단 기준에 근거해 세포 흡인 검사에서 관내상피암의 가능성을 제시함으로써 임상 의사들이 확정적인 치료를 시행하기 이전에 생검 등을 통해 확진을 할 수 있는 기회를 제공할 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

세침흡인생검을 통한 유방의 관내상피암의 세포학적인 진단기준을 알아보기 위해서 계명대학교 동산의료원 병리과에서 조직생검을 통해 관내상피암으로 진단된 환자들 중 생검시행 전 세침흡인검사를 시행한 13례를 대상으로 했다. 통상적인 세침흡인검사를 시행했으며 염색법은 Diff-Quick염색과 Papanicolaou염색을 사용했다. 판독 기준은 도말 슬라이드의 배경의 특징 및 세포들의 구조적인 형태, 그리고 종양세포 각각의 세포질 및 핵의 특

징적인 모양 등으로 정리해보았다. 첫 번째 슬라이드의 괴사성 도말 배경이 84.6%에서 관찰되었으며, 두 번째로 양성한 삼차원 군락을 보인 경우가 76.9%였다. 또한 세 번째 종양세포의 군락을 둘러싸는 근육상피세포들을 관찰할 수 있었던 경우가 76.9%였다. 이런 세 가지의 세포학적인 특징을 모두 관찰할 수 있었던 경우는 13례 중 7례(53.8%)로 상기 세포학적인 소견이 관찰되는 경우 관내상피암의 가능성이 높으므로 조직학적인 생검을 통해 확진을 한 후 적절한 치료방향을 결정하는 것이 좋을 것으로 생각한다. 또한 위에서 제시한 세포학적인 진단 기준의 검증을 위해 앞으로 보다 많은 증례를 통한 조사가 반드시 시행되어야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, Connolly JL, Harris JR. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1988;**318**:898-903.
2. Kline TS. Survey of aspiration biopsy cytology of the breast. *Diagn Cytopathol* 1991;**7**:98-105.
3. Somers RG, Young GP, Kaplan MJ, Bernhard VM, Rosengerg M, Somers D. Fine needle aspiration biopsy in the management of solid breast tumors. *Arch Surg* 1985;**120**:673-7.
4. Wolberg WH, Tanner MA, Loh WY. Fine-needle aspiration for breast mass diagnosis. *Arch Surg* 1989;**124**:814-8.
5. Rosner D, Bedwani R, Vana J, Baker H, Murphy G. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;**192**:139-47.
6. Lagios MD. Ductal carcinoma in situ. Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990;**70**:853-71.
7. Bonzanini M, Gilioli E, Brancato B. The cytopathology of ductal carcinoma in situ of the breast. A detailed analysis of fine needle aspiration cytology of 58 cases compared with 101 invasive

- ductal carcinomas. *Cytopathol* 2001;**12**:107-19.
8. Wang HH, Ducatman BS, Eick D. Comparative features of ductal carcinoma in situ and infiltrating ductal carcinoma of the breast on fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1989;**92**:736-40.
9. Venegas R, Rutgers JL, Cameron BL, Vargas H, Butler JA. Fine needle aspiration cytology of breast ductal carcinoma in situ. *Acta Cytol* 1994;**38**:136-9.
10. McKee GT, Tambouret RH, Finkelstein D. Fine needle aspiration cytology of the breast: invasive vs. in situ carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2001;**25**:73-7.
11. Shin HJ, Sneige N. Is a diagnosis of infiltrating versus in situ ductal carcinoma of the breast possible in fine-needle aspiration specimens? *Cancer* 1998;**84**:186-91.
12. Lilleng R, Hagmar B. The comedo subtype of intraductal carcinoma: cytologic characteristics. *Acta Cytol* 1992;**36**:345-52.
13. Murad TM, Snyder ME. The diagnosis of breast lesions from cytologic material. *Acta Cytol* 1973;**17**:418-22.
14. Maygarden SJ, Brock MS, Novotny DB. Are epithelial cells in fat or connective tissue a reliable indicator of tumor invasion in fine-needle aspiration of the breast? *Diagn Cytopathol* 1997;**16**:137-42.

폐경 후 골다공증 여성에서 여성호르몬과 알렌드로네이트 치료약제에 따른 골밀도와 골대사 표지물질의 변화

대구파티마병원 내과, 계명대학교 의과대학 내과학교실*

박동희 · 김의현 · 김원호 · 김성재* · 김희경* · 이상원* · 이인규*

Changes of BMD and Bone Turnover Marker after Estrogen and Alendronate Therapy in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Dong Hee Park, M.D., Eui Hyun Kim, M.D., Won Ho Kim, M.D., Sung Jae Kim, M.D. *,
Hee Kyoung Kim, M.D. *, Sang Won Lee, M.D. *, In Kyu Lee, M.D. *

Department of Internal medicine, Fatima Hospital, Daegu, Korea
*Department of Internal medicine, Keimyung University School of Medicine *, Daegu, Korea*

Abstract : The aim of this study was to investigate the effect of different classes of drugs, which are currently available for the treatment of osteoporosis. Forty nine postmenopausal women with osteoporosis participated in this study. Subjects were divided into IV groups: Group I was treated with activated vitamin D, Group II with estrogen, Group III with alendronate, and Group IV with estrogen and alendronate. Treatment duration was one year. The levels of serum calcium, phosphorous and alkaline phosphate (ALP) and urine deoxypyridinoline (DPD), osteocalcin and bone mineral densities (BMD) were determined before and after the treatment. The total serum ALP and osteocalcin were significantly decreased, and BMD was significantly increased in Group IV. However, significant difference in the markers to indicate bone metabolism was not found among Group I, II and III. The present study showed the combination therapy of alendronate and estrogen to be the most effective in improving BMD and bone chemical marker.

Key Words : Alendronate, Biochemical marker, Hormone replacement therapy, Osteoporosis

서 론

골다공증은 골 형성의 감소 및 골 흡수의 증가로 전반적으로 골량이 감소되는 질환이다[1,2]. 최근 노령 인구의 증가에 따라 골다공증과 이로 인한 골절의 발생이 급속도로 증가하고 있어 골다공증의 예방과 치료는 사회적 문제로 대두되고 있다. 골다공증 치료제는 칼슘제제, 비타민 D, 칼시토닌, 에스트로겐, SERM제제, 비스포스포네이트, 이프리플라본, 비타민K, 플루오라이드, 부갑상선호르몬 등 다양하며, 사용하는 약제에 따라 골밀도 증가율이 2-9%로 다양하게 보고되고 있다[3]. 이 중 에스트로겐과 알렌드로네이트는 골 흡수 억제제로 작용하여 골 흡수의 감소를 일으켜 골밀도를 증가시키는 효과가 뛰어나 골다공증의 치료에 적극 활용되고 있다. 그러나 최근 에스트로겐(conjugate equine estrogen)과 프로세스테론(medroxyprogesterone acetate)의 병합요법은 유방암과 심혈관질환의 위험때문에 여성 호르몬을 4년 이상 장기간 사용하는 것은 추천 되지 않는다[4].

현재 골다공증의 진단과 치료에 골밀도검사가 널리 사용되고 있고, 이 밖에 골대사 표지물질의 측정이 약물 치료에 따른 효과를 판정하는데 도움을 주고 있다. 골대사 표지물질 중 뼈의 재형성 과정에서 뼈가 흡수되는 과정에서 분비되는 물질을 골 흡수 지표로, 뼈가 생성되는 과정에서 분비되는 물질을 골 형성 지표로 분류한다. 이러한 골대사 지표로는 osteocalcin, 소변 hydroxyproline, 혈청 alkaline phosphatase(ALP)가 있다[5,6]. 저자들은 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 각각의 골다공증 치료제가 골밀도와 골대사 지표에 어떠한 영향을 미치는 지를 알아보고자하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2001년 7월에서 2003년 4월까지 계명대학교

동산의료원과 대구과티마병원을 방문한 폐경 후 여성을 대상으로 일년간 지속적으로 골다공증 치료 받은 49명을 대상으로 하였다. 대상자들은 활성비타민D 사용군(I군, 12명), 여성호르몬 사용군(II군, 13명), 알렌드로네이트 사용군(III군, 11명), 여성호르몬과 알렌드로네이트 병합사용군(IV군, 13명)의 4개군으로 나누어서 각각의 골밀도, 골대사 표지인자, 혈중 칼슘 및 인의 변화를 측정하였다.

I군에서는 1-hydroxyvitamin D(one-alpha, 1.0 g/day), II군에서는 conjugated equine estrogen(premarin, 0.625 mg/day), medroxy progesterone acetate(provera, 5 mg/day)를 병용 투여하였다. III군에서는 알렌드로네이트(marvil, 10 mg/day)를 1년간 복용하였고, IV군에서는 conjugated equine estrogen, medroxy progesterone acetate, 알렌드로네이트를 1년간 병용 투여하였다. 모든 군에서 칼슘(elementary calcium, 500 mg/day)을 기본적으로 같이 투여하였다.

2. 방법

1) 골밀도 측정

Dual energy x-ray absorptiometry 골밀도 측정기인 Prodigy모델(Lunar, Madison, USA)을 이용하여 치료 전과 치료 1년 후 요추 1번에서 요추 4번까지 각각의 골밀도를 측정하였다.

2) 골 생화학 표지인자의 측정

대상 환자로부터 공복 시 혈액을 치료 전과 치료 후에 채취하고 혈청 칼슘, 무기인, ALP, osteocalcin을 측정하였고, 24 시간 뇨 deoxypyridinoline(DPD)을 측정하였다. Osteocalcin은 환자의 혈액을 방사면역측정법으로 osteocalcina myria-C(Techo Genetics, Milano, Italy)를 사용하였고, 뇨 DPD는 Gamma-BCT DPD RIA kit(Immunodiagnostic System, Boldon, USA)를 사용하여 측정하여 요중 크레아티닌으로 교정하였다. 혈청 칼슘, 무기인,

ALP는 자동분석기 Hitachi 747 (Hitachi, Japan)을 이용하여 분석하였고, 무기인은 COBAS Integra 700 (Roche Diagnostic System, Somerville, USA)을 이용하여 측정하였다.

3) 통계처리

모든 결과는 평균과 표준오차로 표시 하였고, 통계프로그램은 SPSS(version 11.0)을 이용하여 분석하였다. 각 군에서 치료 전과 후의 비교는 비모수 검사 방법인 Wilcon singed rank test로 하였고, 각 군 간의 비교는 General Linear Model 방법으로 하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

성 적

1. 대상 환자의 일반적 특성

대상 환자 49명은 모두 골밀도검사결과 T 값이 2.5 이하인 골다공증 환자였다. 환자들의 연령은 64.3 ± 7.2 세였고 신장은 153.3 ± 5.2 cm, 체중은 56.7 ± 6.98 kg, BMI는 24.0 ± 2.48 kg/m²였다. 각 군 간의 각 인자의 기저치는 유의한 차이

가 없었다(Table 1).

2. 골밀도의 변화

I군과 II군에서 요추 골밀도가 호전 양상을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. III군에서 요추 1~3번의 골밀도가 호전을 보였으나, 통계적 유의성은 없었고, 요추 4번의 골밀도가 치료 전과 후에 T score 2.91 ± 0.26 에서 2.28 ± 0.24 로 유의한 호전을 보였다($p < 0.005$). IV군에서 요추 1번과 3번은 호전 경향을 보였으나 유의성은 없었고, 요추 2번의 골밀도가 치료 전 2.52 ± 0.23 에서 1년 치료 후 1.94 ± 0.24 , 요추 4번의 골밀도가 2.73 ± 0.22 에서 2.21 ± 0.15 로 유의한 호전을 보였다 ($p < 0.05$). 각 군 간에는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3. 골 생화학 표지자의 변화

치료 전과 치료 1년 후의 비교한 혈중 ALP는 모든 군에서 감소되는 경향을 보였으나, IV군에서만 통계적으로 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.01$). 혈중 osteocalcin 또한 모든 군에서 치료 전에 비해 감소되는 경향을 보였으나, IV 군에서만 통계적

Table 1. Characteristics of the Patients

	Group I (n=12)	Group II (n=13)	Group III (n=11)	Group IV (n=13)
Age (yr)	61.8 ± 4.5	62.1 ± 1.9	64.3 ± 3.3	63.1 ± 1.8
Height (cm)	151.0 ± 1.2	154.4 ± 1.5	151.2 ± 1.3	154.2 ± 2.0
Weight (kg)	56.3 ± 3.9	57.8 ± 1.7	55.9 ± 3.7	55.8 ± 2.0
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 1.4	24.2 ± 0.6	24.3 ± 1.3	23.3 ± 0.8
Calcium (mg/dL)	8.6 ± 0.5	8.7 ± 0.1	8.9 ± 0.2	8.8 ± 0.1
Phosphorus (mg/dL)	3.3 ± 0.3	3.3 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.4 ± 0.7
ALP (IU/L)	74.6 ± 10.9	72.7 ± 6.7	78.6 ± 11.9	86.6 ± 11.7
Osteocalcin (ng/mL)	7.9 ± 0.4	5.8 ± 1.1	7.5 ± 3.4	5.4 ± 0.9
UDP (nmol/mmolCr)	5.2 ± 0.9	8.5 ± 3.5	6.1 ± 0.6	5.5 ± 0.7

Group I; active vitamin D therapy; Group II: hormone replacement therapy; Group III: alendronate therapy; Group IV: hormone replacement therapy + alendronate therapy. ALP: alkaline phosphatase; UDP: urine deoxypyridinoline.

Table 2. Changes of bone mineral density in each group between baseline and after therapy

Spine level	Time	Group I	Group II	Group III	Group IV
L1	Baseline	-3.33 ± 0.35	-2.84 ± 0.20	-3.55 ± 0.23	-3.01 ± 0.24
	12 months	-2.96 ± 0.38	-2.67 ± 0.16	-2.80 ± 0.42	-2.86 ± 0.23
	P value	NS	NS	NS	NS
L2	Baseline	-3.34 ± 0.37	-2.89 ± 0.21	-3.32 ± 0.22	-3.55 ± 0.26
	12 months	-3.11 ± 0.34	-2.83 ± 0.17	-3.30 ± 0.273	-3.00 ± 0.28
	P value	NS	NS	NS	0.01
L3	Baseline	-2.86 ± 0.41	-2.54 ± 0.18	-3.10 ± 0.42	-2.91 ± 0.26
	12 months	-2.36 ± 0.41	-2.25 ± 0.29	-2.73 ± 0.35	-2.28 ± 0.24
	P value	NS	NS	NS	0.003
L4	Baseline	-2.44 ± 0.41	-2.52 ± 0.23	-2.59 ± 0.49	-2.73 ± 0.22
	12 months	-2.07 ± 0.30	-1.94 ± 0.24	-2.31 ± 0.39	-2.21 ± 0.15
	P value	NS	0.01	NS	0.013

Group I; active vitamin D therapy; Group II: hormone replacement therapy; Group III: alendronate therapy; Group IV: hormone replacement therapy + alendronate therapy. NS: not significant.

으로 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.05$). 소변 중의 UDP는 II군, III군과 IV군에서 감소하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구는 폐경 후 여성 골다공증 환자에서 활성 비타민D, 여성호르몬, 알렌드로네이트, 여성호르몬과 알렌드로네이트 병합요법으로 1년간 치료 후 요추 골밀도와 골 형성의 생화학 표지자인 혈청 ALP, osteocalcin, 골 흡수 생화학적 표지자인 뇨 중 deoxypyridinoline를 측정하여 변화를 관찰하였다.

골다공증의 예방과 치료를 위하여 칼슘, 비타민D, 에스트로젠, 칼시토닌, 비스포스포네이트, SERM 등이 사용되고 있으며, 부갑상선호르몬 치료에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 이 중 에스트로젠은 골밀도의 증가와 골절의 예방에 효과가 있으나, 최근 에스트로젠과 프로게스테론의 병합요법이 유방암과 혈전색전증의 위험에 대한 보고로 여성 호르몬의 4년 이상 장기간 사용은 추천

되고 있지 않다[4,7]. 알렌드로네이트의 골다공증에 대한 효과가 많이 보고되고 있는데, Greenspan 등[8]은 집안에서만 거주하는 고령의 여성에서 알렌드로네이트 10 mg을 2년간 사용 시 골밀도가 척추는 4.4% 증가되었고 고관절은 3.4%에서 골밀도가 증가하였음을 보고하였다. Rizzoli 등[9]은 2년간 알렌드로네이트 10mg을 370명의 환자에게 투여 시 척추 골밀도가 7.4%, 고관절 골밀도가 4.3% 증가함을 보고하였다.

알렌드로네이트는 파골세포에 의한 골 흡수 작용이 일어날 때 세포 내로 흡수되어 세포 고사(apoptosis)를 유발하고 파골세포의 분화를 억제하는 작용을 가지고 있다[10,11]. 본 연구에서는 요추 골밀도가 모든 군에서 호전 경향을 보였고, 알렌드로네이트 단독치료군과 여성 호르몬과 알렌드로네이트 병합치료군에서 유의한 호전을 보였다. 이것은 다른 보고들과도 유사한 결과이며, 오한진 등[12]도 여성 호르몬 단독치료군보다 여성 호르몬과 알렌드로네이트 동시 투여 시에 골밀도의 더 많은 증가를 보였다고 보고한 바 있다.

골다공증의 진단과 치료 효과 판정에는 골밀도의 측정뿐만 아니라, 골 형성이나 골 흡수를 반영

Table 3. Changes of biochemical markers between baseline and after therapy

	Time	Group I	Group II	Group III	Group IV
Ca	Baseline	8.6 ± 0.5	8.7 ± 0.1	8.9 ± 0.2	8.8 ± 0.1
	12monh	8.5 ± 0.4	8.9 ± 0.2	9.1 ± 0.2	8.7 ± 0.1
	P value	NS	NS	NS	NS
P	Baseline	3.3 ± 0.3	3.3 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.4 ± 0.2
	12month	3.6 ± 0.1	3.3 ± 0.2	3.3 ± 0.2	3.0 ± 0.2
	P value	NS	NS	NS	NS
ALP	Baseline	74.6 ± 10.9	72.7 ± 6.7	78.6 ± 11.9	86.6 ± 11.2
	12 month	95.3 ± 23.6	60.0 ± 4.2	57.8 ± 22.6	54.6 ± 4.5
	P value	NS	NS	NS	0.003
Osteocalcin	Baseline	7.9 ± 0.4	5.8 ± 1.1	7.5 ± 3.4	5.4 ± 0.9
	12 months	5.9 ± 1.5	4.5 ± 0.9	3.4 ± 0.7	2.8 ± 0.6
	P value	NS	NS	NS	0.047
UDP	Baseline	5.2 ± 0.9	8.5 ± 3.5	6.1 ± 0.6	5.5 ± 0.7
	12 months	6.0 ± 1.3	4.9 ± 0.7	2.6 ± 0.8	4.6 ± 0.9
	P value	NS	NS	NS	NS

Group I; active vitamin D therapy; Group II: hormone replacement therapy; Group III: alendronate therapy; Group IV: hormone replacement therapy + alendronate therapy. ALP: alkaline phosphatase; UDP: urine deoxypyridinoline; NS: not significant.

하는 생화학적 표지 물질들이 진단과 치료 반응에 이용되고 있다. 혈청 osteocalcin은 조골 세포체에서 생성되는 비교원성 단백질로서 조골세포의 기능을 잘 반영한다고 보고 되고 있으며, 폐경 여성에서 골 감소율을 예측하는데 가장 좋은 단일 골표지자로 알려져 있고, 다른 생화학적 표지자와는 달리 채혈 시간에 크게 영향을 받지 않고 측정해 되는 것으로 되어 있다[5]. DPD는 골 흡수를 반영하는 표지물질로써 콜라겐을 형성하는 pyridinium의 공유결합 물질이며 파골세포에 의한 골의 파괴 시 분비된다[6]. 본 연구에서는 여성 호르몬과 알렌드로네이트 병합투여군에서 혈청 ALP와 osteocalcin이 유의한 변화를 보였다. Pols 등[13]은 알렌드로네이트 치료 후 혈청 ALP가 52%로 유의하게 감소함을 보고했고, Kress 등[14]의 연구에서는 알렌드로네이트 치료 후 ALP가 45.7%로 유의하게 감소되었다고 보고한 바 있다. 김효정 등[15]도 알렌드로네이트 1년간 투여 시

골밀도의 호전과 혈중 ALP와 요중 DPD의 감소를 보고한 바 있다.

Cranney 등[16]이 보고한 폐경 후 골다공증 치료에 대한 대규모 연구에 의하면 현재까지 폐경 후 여성 골다공증 환자에서 사용되는 약의 종류는 골 흡수 억제제에는 칼슘, 비타민D, 알렌드로네이트, 에티드로네이트, 리세드로네이트, 칼시토닌, 탈록시펜, 여성호르몬, 플루오라이드 등이 있고 골형성 제제로서 부갑상선 호르몬이 FDA에서 인정을 받고 있다. 최근까지 나온 보고들 통계처리에 있어서 blinding, concealed allocation, intention to treat 등을 고려하여 정리하면 relative risk P value 0.05 기준으로 척추 골절예방에 있어서는 비타민D, 비스포스포네이트, 칼시토닌, 탈록시펜이 의의가 있었고, 칼슘, 플루오라이드, 여성호르몬은 유의하지 않았다. 척추 외 골절의 예방에서는 비스포스포네이트제제 중 알렌드로네이트 10 mg과 리세드로네이트를 투여한 군에서만 유의하게

효과가 있었고 다른 약제들은 통계적으로 유의하지 않았다. 요추 골밀도 증가에 있어서는 비타민D를 제외한 다른 약들은 유의하게 요추 골밀도가 증가 하였다. 고관절의 골밀도는 칼시토닌을 제외하고 다른 약에서 유의성이 있었다. 전완부의 골밀도는 리세드로네이트, 에티드로네이트, 탈록시펜 사용 군에서 유의하지 않았다. 신체 전반에서는 알렌드로네이트, 에티드로네이트, 탈록시펜, 여성호르몬 사용군에서 유의성이 있었다. 여성호르몬 사용군에서 위약군에 비하여 고관절 골절이 25-50%까지 감소한 것으로 나타나나 2002년 7월 미국 NIH 발표에 따르면 여성호르몬 복합요법을 시행한 환자 군에서 5년 이상 사용 시 유방암의 발병도가 유의하게 증가한 것으로 나타나서 여성 호르몬은 4년 정도에서 사용하는 것이 좋을 듯 하다[16].

2002년 Canada에서의 Osteoporosis treatment guideline에 따르면 비스포스포네이트 제제가 골다공증 치료에 있어서는 1차 선택이고, 여성호르몬 치료는 골다공증을 예방하는데 있어서는 1차 치료제이나 골다공증의 치료에서는 2차 선택약으로 권 하였고, 비강에 분무하는 칼시토닌은 통증이 있는 골다공증 환자에서 1차 선택 약으로 권하고 있다[17].

이 연구는 골절의 발생 유무에 대한 조사가 없으며, 각 군에 대상 환자 수가 적어 치료군 간에 통계적 유의성을 비교할 수 없는 문제점이 있다. 향후 대상 환자를 늘리고 장기간의 치료 시의 골밀도 검사와 골대사 표지물질의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되며, 약제의 선택은 환자의 약에 대한 반응과 부작용, 경제력, 선호도와 생활습관 등 모든 것을 고려해서 선택하여야 할 것으로 생각 된다.

요 약

대구 지방의 폐경후 여성 42명을 대상으로 폐경후 골다공증 치료약중 여성 호르몬 요법과 알렌드로네이트 단독 치료군과 복합 치료군에 있어서 1년간 치료후 골밀도의 변화와 골 생화학 표지자

의 변화를 관찰하였다.

대상 환자의 골밀도는 Dual energy x-ray absorptiometry 골밀도 측정기를 이용하여 요추 골밀도를 치료전과 치료 1년 후에 측정하고, 혈액 내 Osteocalcin, alkaline phosphatase, Calcium과 소변내 Deoxypyridinoline 을 측정하였다.

골다공증 치료의 단독 약제 치료군 들에 비하여 병합 요법으로 치료한 군에서 골밀도가 더 많이 증가 하였다.

본 연구에서 골다공증 치료는 여성 호르몬, 알렌드로네이트 단독이나 2가지 약의 병합 요법 모두에서 1년 치료 후 치료군에 따른 차이는 있으나 모든 군에서 골밀도가 증가 했으며 또한 골다공증은 장기간의 치료를 요하고 골절이 일어나지 않게 하는 것이 목적이므로 환자의 여러 가지 상황에 따라 각 개인에서 적절한 약을 선택해 주는 것이 중요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Riggs BL, Melton LJ III. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Eng J Med* 1992; **327**(9):620-7.
2. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich RD, Ross P, *et al.* Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years old age. *N Eng J Med* 1998;**338**(8):485-92.
3. Horsman A, Gallagher JC, Simpson M, Nordin BEC. Prospective trial of estrogen and calcium in postmenopausal women. *BMJ* 1977;**2**(6090):789-92.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**(3):321-33.
5. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: methodology and clinical use in osteoporosis. *Am J*

- Med* 1991;**91**(5B):59S-63S.
6. Robins SP, Black D, Paterson CR. Evaluation of urinary hydroxypyridinium cross-like measurement as resorption markers in metabolic diseases. *Eur J Clin Invest* 1991;**21**(3):310-5.
 7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, *et al.* Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;**290**(13):1729-38.
 8. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, *et al.* Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;**136**(10):742-6.
 9. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, *et al.* Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;**17**(11):1988-96.
 10. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des*. 2003;**9**(32):2643-58.
 11. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003;**5**(1):65-74.
 12. 오한진, 임창훈, 정호연, 한기옥, 장학철, 윤현구 외. 갱년기 골다공증 환자의 HRT와 Alendronate 1년 병합치료 효과. *대한폐경학회지* 2000;**6**(1):18-24.
 13. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, MunozTorres M, Wilkin TJ, *et al.* Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999;**9**(5):461-8.
 14. Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, Marcus R, Emkey RD, Santora AC II. Use of bone alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. *Clin Chem* 1999;**45**(7):1009-17.
 15. 김효정, 박지원, 이수진, 이관우, 김현만, 정윤석. 골다공증 환자에서 Alendronate(Marvil)의 1년간 치료효과. *대한내분비학회지* 2003;**18**(1):56-62.
 16. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Osteoporosis Methodology Group and Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;**23**(4):570-8.
 17. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;**167**(10 Suppl):S1-34.

초음파 유도하 대구경 생검침을 이용한 Mammotome 생검술의 유용성

계명대학교 의과대학 진단방사선과 학교실,
포천중문 의과대학 구미차병원 방사선과 *

우성구 · 김갑철 · 이진희 *

Usefulness of Ultrasonography-Guided Mammotome Biopsy using 8-Gauge Probe

Seong Ku Woo, M.D., Kab Chul Kim, M.D., Jin Hee Lee, M.D. *

*Department of Diagnostic Radiology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea
Department of Radiology, Kumi CHA Hospital
Pochon CHA University *, Kumi, Korea*

Abstract : The purpose of this study is to evaluate the clinical usefulness of ultrasonography (US)-guided Mammotome biopsy by a new large 8-gauge biopsy probe. Seventeen cases were included in this study: 14 cases of ultrasonically benign-looking nodules of breasts and three cases of extensive microcalcifications by film mammography. We analyzed the safety and patient acceptance of Mammotome biopsy and the results of short-term follow-up US study. Pathological results of breast nodules revealed 12 cases of fibroadenoma and two cases of fibrocystic change, and the results of microcalcifications showed two cases of invasive ductal carcinoma and one case of ductal carcinoma in situ. We removed the targeted nodule completely in 9 cases (64%). Adverse events included mild-to-moderate pain during or after biopsy, ecchymosis, and some bleeding. Patient satisfaction and acceptance were high. Concerning short-term follow-up US study, there were four cases of hematoma (24%). We conclude that US-guided Mammotome biopsy using a large 8-gauge biopsy probe is feasible and safe diagnostic modality. This procedure would be diagnostic as well as therapeutic in the management of breast nodules and in the evaluation of mammographically visible extensive microcalcifications.

Key Words : Breast biopsy, Breast ultrasonography

서론

최근 생활수준의 향상과 사회 전반적인 인식의 변화로 유방암의 조기진단을 위한 검사가 보편화됨에 따라 유방 병변의 발견율이 높아지고 있으며, 이 병변들의 조직학적 진단을 위해 주로 생검이 실시되고 있다. 종래에는 고식적인 수술에 의한 절제 생검이 시행되었으나 근래 영상기기 및 생검기구의 발달로 인하여 비침습적인 경피적 생검으로 대체되고 있다[1-3]. 경피적 생검방법으로는 크게 세침흡입검사와 핵생검(core biopsy)이 있으며, 촉진 또는 필름유방촬영술 및 초음파 유도하에 시행되고 있다. 특히 자동생검총을 이용한 경피적 생검은 환자의 불편을 줄이고 병리조직학적 진단을 내리기에 충분한 조직을 빠른 시간내에 얻을 수 있어 많이 이용되고 있다[1-4]. 초음파 유도하에 시행할 경우 정위(stereotactic) 핵생검보다 방사선의 노출없이 생검침의 경로를 추적 관찰하면서 정확하게 조직을 얻을 수 있어[1,5], 종괴의 경우에는 초음파 유도 방법을, 그리고 석회화의 경우에는 유방촬영술 유도 방법을 선호하고 있으며 좋은 결과를 보이고 있다[6,7]. 이들 생검법에서 쓰이는 바늘은 그 크기가 클수록, 생검 횟수가 많을수록 진단의 정확도는 높아진다[8,9]. 따라서 바늘의 크기도 점차 커지고 있고 조직적출을 용이하게 하기 위한 진공기술법이 도입되어 좋은 결과를 내고 있다. Mammotome은 90년도 후반에 개발된 장비로서 11-gauge의 큰 침경과 진공기술의 효과적인 도입으로 구미에서 급속히 보급되고 있으며, 최근에 더욱 큰 8-gauge 대구경 침경을 개발하였다. 저자들은 초음파 유도하에 8-gauge 침경을 이용한 Mammotome 사용 경험을 보고하고 임상적 유용성을 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

1. 대 상

2002년 1월부터 동년 6월까지 6개월 동안 계

명대학교 동산의료원에 내원하여 초음파검사에서 고형 병변이 발견되어 생검이 필요했던 환자들 중에서 Mammotome을 이용한 생검에 동의한 환자들 중 11-gauge 대신에 8-gauge 침경을 이용하여 생검을 시행한 14명과 필름유방촬영술상 군집성 석회화 양상을 보인 3명을 조사대상으로 선정하였다. 초음파검사상 category 2 혹은 3의 양성으로 판단되는 증례들만 Mammotome 생검을 시행하였다.

2. 방 법

모든 환자에서 초음파 유도하에 8-gauge directional vacuum assisted biopsy (Mammotome, Biopsy/Ethicon Endosurgery INC., Johnson & Johnson Co., Cincinnati, USA)를 이용하여 생검하였다. 초음파 기기는 Sequoia 512(Acuson, USA)의 8-14 MHz 선형탐촉자를 사용하였다. 시술 전 초음파검사로 병변의 위치를 확인한 후, 통중에 예민한 유륜 부위를 피해 바늘을 삽입할 위치를 정하였다. 이 때 피부 삽입 지점에서부터 병변까지의 거리는 발사과정 없이므로 기존 생검총의 경우보다 짧게 잡았다. 병변 부위를 소독한 후 방포로 덮고 바늘이 들어갈 부위의 피부와 병변까지의 유방조직, 병변을 약간 지나 바늘의 끝이 위치할 부위의 조직까지를 2% lidocaine 10-20 mL로 마취한 후 피부에 5-6 mm의 절개를 넣고 초음파 유도하에 바늘을 삽입하였다.

바늘의 위치는 병변의 아래쪽에 두었지만 때로는 옆쪽에 위치시켰다. 칼날의 편위(excursion)를 미리 한 번 열어 위치를 확인한 후 수 회의 생검을 시행하였다. 이때 시술자는 양 손으로 각각 탐촉자와 침경을 잡고, 시술 도중 바늘의 위치가 달라지지 않도록 확인하였으며 보조자가 적출된 검체를 채취하였다. 충분한 조직이 얻어졌거나 초음파상 보이는 결절이 없어지면 편위를 닫고 바늘을 제거하였다(Fig. 1). 석회화의 생검시는 초음파상 위치를 정한 다음 약간씩 다른 방향으로 이동시키면서 5-6 회 정도 생검을 시행하였다. 생검이 끝난 후

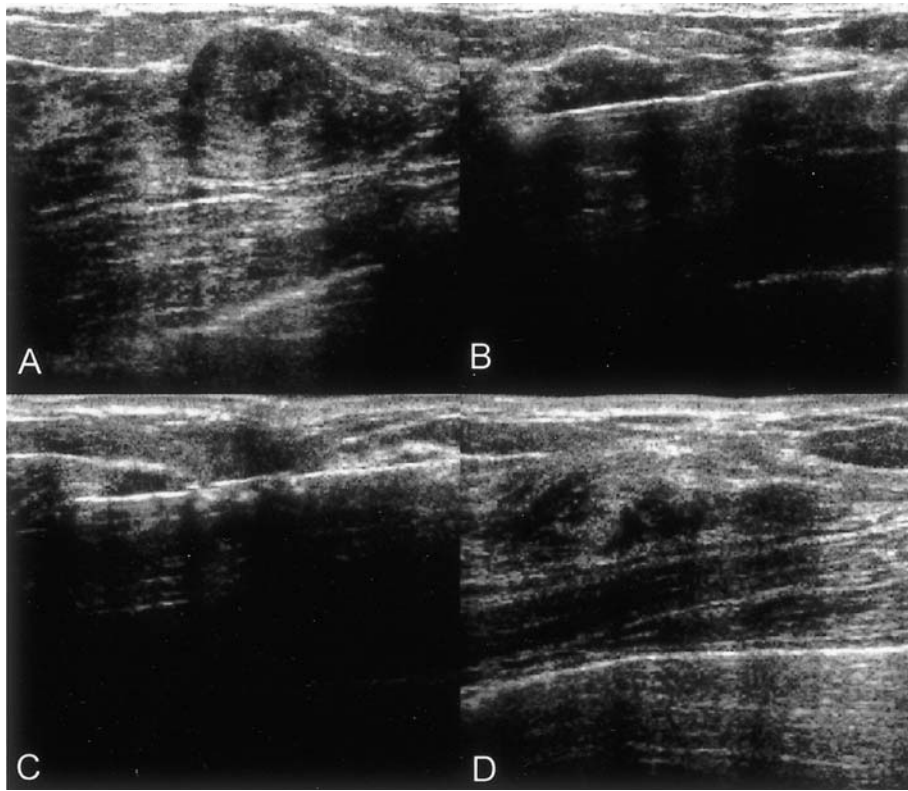


Fig. 1. Fibroadenoma in a 37-year-old woman with palpable nodule in the left breast. Longitudinal ultrasonographic scan shows a 15 x 11 x 15 mm slightly lobulated hypoechoic mass in UOQ of left breast (A). During biopsy, mass reveals diminished size gradually (B, after 2nd fire; C, after 9th fire). After 12th fires, there is no longer visible nodule ultrasonically (D).

모든 환자에서 초음파로 출혈여부를 확인한 후 병변이 있었던 자리와 바늘이 들어갔던 자리를 따라 손바닥으로 10분간 압박을 하여 혈종이 생기지 않도록 하였으며 출혈이 없는 것을 확인한 후 피부절개 부위에 수술용 반창고를 붙인 다음 탄력붕대로 가슴 전체를 2-3회 단단하게 감싸준 후 모래주머니를 이용하여 30-50분 가량 눌러주었다.

생검 중 혹은 후에 합병증, 환자의 만족도, 병리조직 결과 및 단기추적 초음파검사에서 합병증의 유무를 조사 하였다.

성 적

초음파검사에서 고형병변을 보인 14명의 환자들은 초음파 분류상 category 2가 7례, category

3이 7례였으며 category 4 및 5의 증례들은 없었다. 단일 결절이 3명, 다발성 결절이 11명이었으며, 다발성의 경우 가장 직경이 큰 결절을 생검하였으며, 결절의 크기는 장경이 10-17 mm 였다.

생검은 결절의 경우 7-14회 실시하였으며, 석회화 증례에서는 5-6 회 시행한 후 이를 유방촬영기를 이용하여 조직내 석회화의 유무를 관찰하였다(Fig. 2). 시술시 경미한 통증을 호소하는 환자들이 있었지만 문제가 없었으며 특이한 합병증도 없었다. 결절 9례는 시술도중 초음파 소견상 완전히 제거되었으나 5례는 일부 남아있는 것을 관찰할 수 있었다.

병리학적 진단은 결절의 경우 섬유선종이 12례, 섬유낭성질환 2례였으며, 악성 증례는 없었다. 군집성 미세석회화 병변의 경우 침습성 관상피암 2례, 관피내암 1례였다.

Mammotome 시술 후 1-4주에 실시한 초음파 검사에서는 4례(24%)에서 혈종이 관찰되었으나 별 처치없이 소실되었으며(Fig. 3) 그 외 특이한 합병증은 관찰할 수 없었다.

고 찰

최근 필름유방촬영 및 초음파 영상의 발달로 유방암의 발견율이 높아지고 있으며 초기에 악성종양을 진단하기 위한 생검술의 빈도가 증가되고 있다. 그러나 수술에 의한 생검방식은 환자에게 비경제적이며 시간이 많이 소요되고, 입원이나 전신마취 등이 필요하며, 정신적으로 환자의 고통이 많이 따르며, 때로는 진단이 되지 않는 경우가 있기 때문에 근래에는 영상 유도하에 외래에서 국소마취하에 간단히 경피적생검술을 시행함으로써 흉터도 거의 없고 진단적 정확도도 높아 이용도가 계속 증가하고 있으며 새로운 시술방법들이 속속 개발되고 있다. 그러나 기존의 자동총을 이용한 유방 생검법은 순간적인 발사로 인하여 병변의 겨냥이 틀려질 수 있고, 깊은 병변의 경우에는 기흉과 같은 합병증을 유발할 위험이 있으며 그리고 매번 다시

바늘을 삽입하여 생검하여야 하기 때문에 많은 조직을 적출하기에는 어려움이 있어서 위음성의 결과가 0%에서 높게는 60%까지 보고되고 있다[10-12].

기존의 핵생검술에 비해 최근에 개발된 Mammotome생검술은 병변의 한쪽에 칼날의 편위가 근접한 상태에서 원통형 모양의 칼날이 360도 급속 회전하면서 조직을 적출하는 방법이다. 한 번의 삽입으로 여러 번의 생검이 가능하며 진공흡입을 이용하기 때문에 많은 조직이 적출됨으로 인한 높은 진단적 정확도를 얻을 수 있으며[13,14], 순간 발사식이 아니므로 기흉 등 합병증의 위험이 적다는 장점이 있다[15,16]. 단점으로는 보조자가 필요하며, 시술공간의 확보, 상대적으로 비싼 시술료 등이 있다. 국내에서도 2001년 Mammotome 생검술이 도입된 이래 현재 여러 병원에서 초음파 유도하에 시술하고 있으며 안전하다고 보고되고 있다[17]. 이 시술은 실시간으로 진행되기 때문에 시술 중에 병변의 크기가 작아지는 것을 확인할 수 있으며(Fig. 1), 병변이 바늘안으로 들어오는 것을 볼 수 있기 때문에 바늘의 위치가 약간 편향되어 있는 경우에도 바늘의 편위를 원하는 방향으로 맞추면 효과적인 생검을 할 수 있어 기존의 자동총보

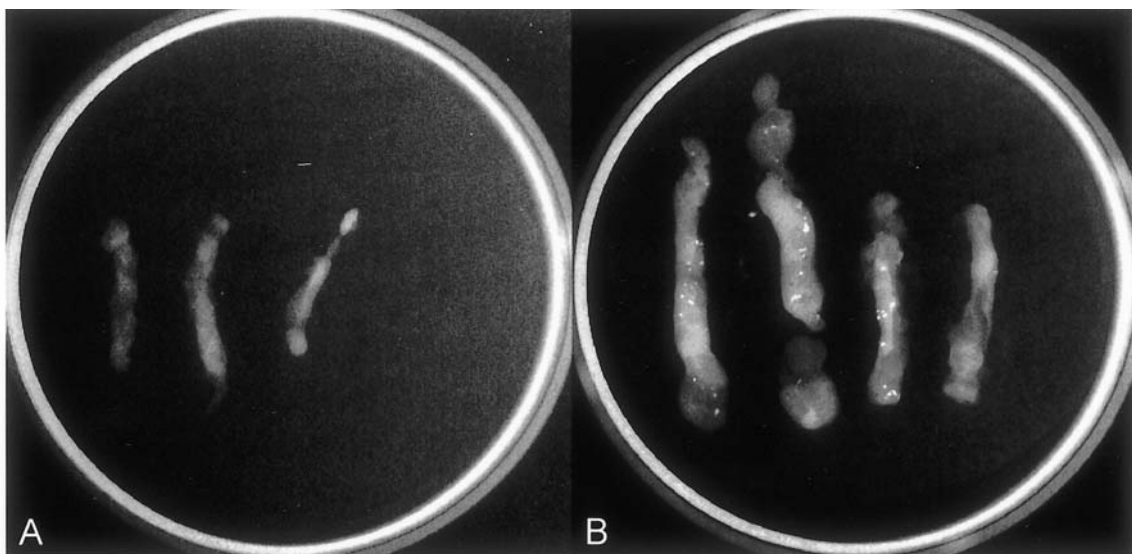


Fig. 2. Magnification X-ray radiograph of biopsied specimen. Note much large size of the specimen materials and more number of calcifications in the case of 8-gauge Mammotome probe (B) than in the case of 11-gauge probe (A).

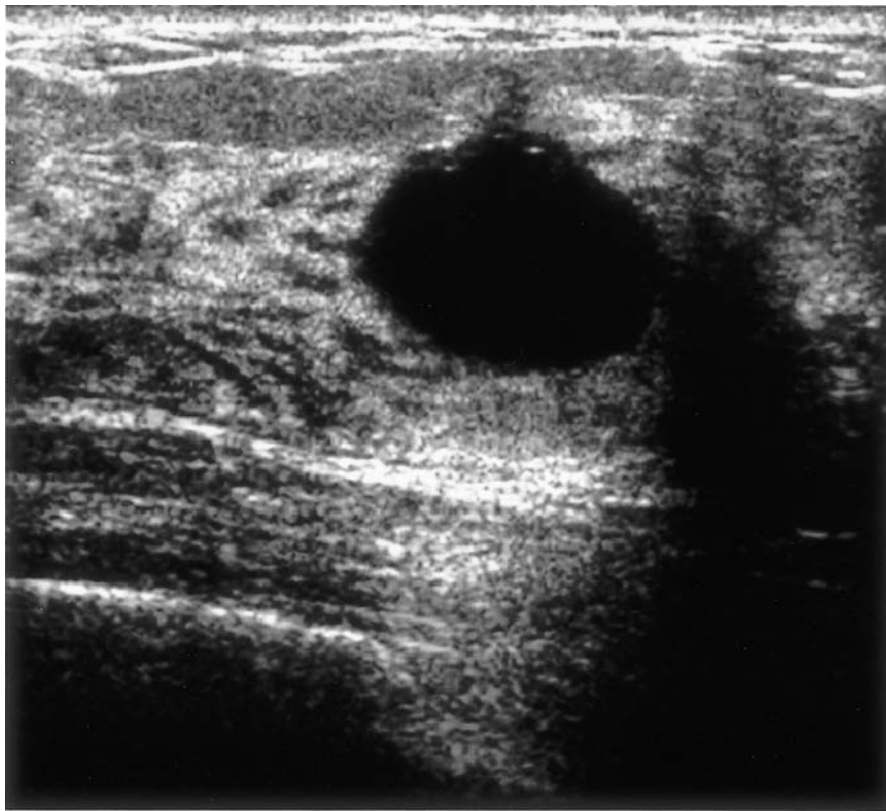


Fig. 3. Fibroadenoma in a 39-year-old woman. Ultrasonography shows a 17 x 8 x 12 mm oval-shaped hypoechoic mass (not shown). She was biopsied 14 times with 8-gauge probe. There is a 21 x 14 x 18 mm hematoma at the biopsy site at post-biopsy 22 days, but resolved spontaneously.

다 더욱 정확히 조직을 얻을 수 있다.

최근 11-gauge 보다 직경이 더욱 큰 8-gauge Mammotome 생검침이 도입되었으나 이에 대한 임상 결과와 안전성 등에 대한 보고들이 국내에서는 발표된 바 없어 저자들은 지난 6개월 동안 경험한 증례들을 대상으로 시술의 안정성, 환자들의 선호도, 합병증의 유무 그리고 병리 결과의 정확도 등을 조사하였다. 처음에 우려하였던 바와는 달리 8-gauge의 큰 바늘에 의한 환자의 공포심이나 비협조는 일어나지 않았으며 모두 잘 협조하였다. 시술자의 숙련도가 높아짐에 따라 시술 중 출혈량도 감소하였다. 국소마취는 소량의 lidocaine 주입으로 충분하였으며, 병변까지 도달하는 부분 뿐만 아니라 병변을 지난 부분도 미리 마취하여 환자들이 거의 통증을 느끼지 않았으나, 위치조정시 저항이 많아서 순간적으로 바늘 끝이 많이 나아가

는 경우 순간적인 통증을 호소하는 예들이 있었지만 조직을 얻을 때에는 통증이 거의 없어 추가적인 마취를 시행한 경우는 없었다. 몇몇 환자들이 술 후 1일 정도 경미한 통증을 보였으나 그대로 지내거나 한두번 정도의 진통제를 복용하였다. 시술중 특이한 합병증은 관찰할 수 없었다. 6례에서 반상출혈이 있었지만 치료를 요하는 증례는 없었다. 술 후 1-4주에 시행한 추적 초음파 검사에서 4례(24%)에서 혈종(3례는 소량, 1례는 중등도)이 관찰되었지만 특별한 처치없이 모두 흡수되었다.

저자들의 경우 생검을 시행한 결절의 조직학적 진단은 모두 양성으로 판정되어 모두 추적 검사를 계획하고 있다. 본 병원에서는 초음파 소견상 악성이 의심되는 소견이 조금이라도 있으면 Mammotome 생검을 시행하지 않고 세침흡인검사를 실시하고 있으며 이는 악성이 나올 경우 암을

유포시키거나 수술시 어려움을 피할 수 있었다. 최근에 양성인 경우 결절을 완전히 제거하려는 경향이 있지만 저자들은 무리하게 시행하지 않고 있으며 초음파 소견상 결절의 완전 제거된 경우가 14례 중 9례였다(64%).

유방 정위생검 기기가 없는 병원에서 유방에 미세석회화가 있는 경우 초음파검사에서 이를 인지할 수 있을 경우 초음파 유도하에 Mammotome 생검을 시행할 수 있다. 저자들의 경우 3례에서 시행하였는데 11-gauge를 사용한 경우보다 조직내 훨씬 많은 석회화를 얻을 수 있어(Fig. 2) 병리학적인 진단이 보다 명확하여 환자의 치료방침을 결정하는데 더욱 유효하였다.

요 약

초음파 유도하 대구경 8-gauge 생검침을 사용한 Mammotome 생검은 안전한 기술이며 특별한 합병증은 없었다. 초음파 검사상 양성 유방 결절이 의심되는 경우 조직학적 진단뿐만 아니라 치료를 동시에 시행할 수 있으며, 군집성 미세석회화가 초음파에 보이는 경우 악성과 양성의 감별뿐만 아니라 관피내암과 침윤성 관상피암의 구별이 가능하여 향후 치료방침의 결정에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Fornage BD. Percutaneous biopsies of the breast: state of the art. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991;14:29-39.
2. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automatic large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403-7.
3. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF. Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology* 1990;176:741-7.
4. Hopper KD, Baird DE, Reddy VV, Landis JR, Parker SH, Tyler HNJr. Efficacy of automated biopsy guns versus conventional biopsy needles in the pygmy pig. *Radiology* 1990;176:671-6.
5. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993;187:507-11.
6. Liberman L, Sama MP. Cost-effectiveness of stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 2000;175:53-8.
7. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193:359-64.
8. Jackman RJ, Marzoni FA Jr, Nowels KW. Percutaneous removal of benign mammographic lesions: comparison of automated large-core and directional vacuum-assisted stereotactic biopsy techniques. *Am J Roentgenol* 1998;171:1325-30.
9. Nath ME, Robinson TM, Tobon H, Chough DM, Sumkin JH. Automated large-core needle biopsy of surgically removed breast lesions: comparison of samples obtained with 14-, 16-, and 18-gauge needles. *Radiology* 1995;197:739-42.
10. Brenner RJ, Fajardo I, Fisher PR, Dershaw DD, Evans WP, Bassett L. Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 1996;166:341-6.
11. Dershaw DD, Morris EA, Liberman L, Abramson AF. Nondiagnostic stereotactic core breast biopsy: results of rebiopsy. *Radiology* 1996;198:323-5.
12. Philpotts LE, Shaheen NA, Carter D, Lange RC, Lee CH. Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge needle and automatic gun. *Am J Roentgenol* 1999;172:683-7.
13. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ

- lesion: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997;**202**:843-7.
14. Heywang-Kobrunner SH, Schaumlöffel U, Viehweg P, Hofer H, Buchmann J, Lampe D. Minimally invasive stereotactic vacuum core breast biopsy. *Eur Radiol* 1998;**8**:377-85.
15. Burbank F. Stereotactic breast biopsy: comparison of 14- and 11-gauge Mammotome probe performance and complication rates. *Ann Surg* 1997;**63**:988-95.
16. Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Ann Surg* 1996;**62**:738-44.
17. 박정미, 윤지영, 윤길숙, 공경엽, 안세현. 유방 질환의 초음파 유도 Mammotome 생검에 대한 경험 보고. *대한방사선의학회지* 2002;**44**:545-51.

골수 단핵세포의 거핵구 집락 배양에 대한 조혈성장인자의 효과

계명대학교 의과대학 내과학교실

장용석 · 권기영

Effect of Hematopoietic Growth Factors on the Generation of Megakaryocyte Colony Forming Units (CFU-MK)

Yong Seok Chang, M.D., Ki Young Kwon, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : *In vitro* colony assay procedures for expansion of human erythroid and granulocyte-macrophage progenitors have been used for many years. However, the development of reproducible assay method for human megakaryocyte (MK) progenitors considerably lagged behind. Cytokines such as stem cell factor (SCF), thrombopoietin (TPO), IL-6 and IL-11 have been demonstrated to have effects on the production of colony forming units (CFU)-MK. This study was undertaken to investigate the *ex vivo* expansion of megakaryocyte progenitors, derived from mononuclear cells of normal bone marrow. Bone marrow mononuclear cells were incubated in serum-free medium (MegaCult™, Stem Cell Technologies, Vancouver, Canada) and supplemented with SCF, granulocyte-colonystimulating factor (G-CSF), TPO, IL-11, combinations of SCF + G-CSF + TPO and SCF + G-CSF + TPO + IL-11. The effect of hematopoietic growth factors on *ex vivo* expansion of megakaryocyte progenitor cells was evaluated. These cytokines were able to generate of CFU-MK in the media and to increase megakaryocyte colony formation: Numbers of pure MK colonies increased in the media supplemented with SCF, IL-11 and combination of cytokines. Mixed MK colonies also increased in the media supplemented with SCF, G-CSF and combination groups.

Key Words : Megakaryocyte, Hematopoietic growth factor, Thrombopoietin, IL-6, IL-11, Stem cell factor

서 론

혈소판은 인체의 지혈 과정에 관여하며 골수내의 다기능 조혈모세포로부터 분화된 거핵구에서 생산된다. 이러한 혈소판의 생성과 거핵구 형성에는 간질세포와의 접촉 등 여러 인자가 관여하고 있다[1]. 여기에 관계되는 대표적인 시토카인으로 thrombopoietin(TPO)을 들 수 있는데, TPO는 조혈 모세포의 증식 및 분화에 관여하며 다른 조혈 성장인자와 상호작용하여 상승효과가 있음이 밝혀져 있다[2,3]. 또한 IL-3, IL-6, IL-11 및 stem cell factor(SCF) 등도 영향을 미치는 인자로 알려져 있다[1,2]. 그러나 근래에 와서 조혈모세포 이식이나 고용량의 항암 화학요법 후 일어나는 빈혈이나 백혈구감소증에 조혈 성장인자를 사용하여 적혈구와 과립백혈구의 생체내 증식에 널리 이용되고 있는 것과 달리, 혈소판감소증에는 혈소판 수혈 이외에는 거핵구 전구세포의 증식에 대한 치료적 응용은 아직도 더딘 상태이다. 이는 거핵구의 집락 배양이 다른 집락과 달리 적절한 체외 증폭방법의 표준화가 되어 있지 않으며, 배양 후에도 거핵구 집락임을 확인할 수 있는 적절한 염색법이 알려져 있지 않았기 때문이나, 최근에는 거핵구 집락을 고정하여 식별할 수 있는 방법이 개발되어[4,5] 거핵구의 생체외 증식에 관한 연구가 계속되고 있다.

저자들은 이 실험을 통해 생체외 거핵구 집락 배양의 효율적인 방법에 대한 검증을 시행하였으며, 거핵구 집락에 대한 성장인자의 효과 및 상승작용을 평가하고, 적절한 성장인자의 병합첨가 조합을 확인하고자 하였다. 또한, 혈소판 감소의 조기 회복을 촉진시키는 방법으로 생체외에서 증폭한 거핵구 및 혈소판을 임상에서 사용하기 위한 여러 가지 실험의 기초적인 자료로 사용하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

정상적인 조혈기능을 지닌 성인 5명을 조사대

상으로 선정하여 이들의 장골능에서 10 mL의 골수 혈액을 천자하였다. 성별은 남자 2명과 여자 3명이었고, 평균 연령은 50(31-68)세였다. 대상군의 말초 혈액 혈소판 평균수치는 $318.4 (325.0-378.0) \times 10^9/L$ 이었다.

2. 단핵세포의 분리

수집된 10 mL의 골수 혈액을 Ficoll-Hypaque 용액 위에 중첩시킨 후 원심분리하여 단핵세포를 분리하였다. 분리된 단핵세포는 Ca^{2+} , Mg^{2+} 이 없는 인산완충식염수로 2회 세척한 후 Isocove's modified Dulbecco's medium(이하 IMDM, Gibco Life Technologies, Paisley, UK) 용액에 혼합하였다.

3. 거핵구 집락 배양

MegaCult™(Stem Cell Technology Inc., Vancouver, Canada)를 이용하여 거핵구의 집락 배양을 시행하였다. 1%의 bovine serum albumin(Sigma, St Louis, USA), 200 $\mu g/mL$ 의 human transferrin(approximately 98% pure, Sigma, St Louis, USA), TPO 50 ng/mL, IL-6 10 ng/mL가 포함되어 있는 2 mL의 배양액에 분리한 단핵세포 2.2×10^5 개를 IMDM에 희석하여 혼합하였다. 37°C 상태로 유지된 agar를 1.2 mL 넣고 이 혼합액을 chamber slide의 2개 well에 각각 나누어 접종하였다. 4°C에서 20분간 둔 후 37°C, 5% CO_2 상태를 유지하도록 맞추어진 배양기에서 배양하였다.

4. 조혈성장인자의 첨가

조혈 성장인자를 첨가하지 않은 대조군과 성장인자를 각각 또는 혼합하여 첨가한 후에 배양한 군을 비교하였다. MegaCult™ 배지에 SCF(Stem Cell Technologies, Vancouver, Canada) 10 ng/mL, granulocyte colony stimulating factor(G-CSF, Neutrogen®, 중외제약) 100

ng/mL, TPO (R&D Systems, Minneapolis, USA) 100 ng/mL, IL-11 (Genzyme Corp., Cambridge, USA) 100 ng/mL를 각각 단독적으로 첨가한 군과 같은 농도의 SCF + G-CSF + TPO를 병합 첨가한 군, 그리고 SCF + G-CSF + TPO + IL-11을 병합하여 첨가한 군의 6개 군으로 나누어 12일간 배양하였다.

5. 거핵구 집락의 고정 및 면역조직학적 염색

집락이 포함된 chamber slide를 100 mL의 methanol:acetone 1:3 용액으로 20분간 고정하였다. 고정한 chamber slide를 실온에서 30분간 건조시킨 후 면역조직학적 염색 전까지 4°C 냉장고에 보관하였다. 면역조직학적 염색을 위하여 500 μ L의 0.1 M Tris/NaCl과 500 μ L의 5% 혈청 알부민으로 20분간 3차례 세척 후 1차 항체인 항 GP II b/IIIa 단클론항체 (PharMingen, SanDiego, USA)와 60분간 반응하도록 하였다. 다시 2차 항체인 biotinylated anti-mouse 항체 (PharMingen, SanDiego, USA)와 30분간 반응 후 alkaline phosphatase anti alkaline phosphatase complex (Dako, Glostrup, Denmark)에 15분간 반응을 일으킨 다음, Evans blue로 염색한 후 도립현미경 하에서 집락을 관찰하였다.

집락 배양의 판독은 순수 거핵구 집락(pure

MK colony)은 3개 이상의 거핵구의 집락이 포함되는 경우로 정의하였고, 혼합 거핵구 집락(mixed MK colony)은 거핵구와 다른 세포가 포함된 경우로 하였다.

6. 통계 처리

Mann-Whitney test에 의한 비 모수 검정으로 통계분석을 시행하였고, p 값은 0.05 미만을 유의한 것으로 판정하였다.

성 적

1. 거핵구 집락의 면역조직학적 염색

거핵구 집락의 확인을 위하여 거핵구 표면에 존재하는 GP II b/IIIa 항원에 대한 항 GP II b/IIIa 단클론항체로 면역조직학적 염색을 시행하였다. 항 GP II b/IIIa 단클론항체에 양성으로 염색된 세포들은 붉은색, 음성인 다른 세포들은 푸른색으로 나타났다. 20개 이하의 거핵구로 구성되어 있는 집락을 small CFU-MK, 21개에서 50개 사이의 거핵구로 구성되어 있는 집락을 medium CFU-MK, 50개 이상의 거핵구로 구성되어 있는 경우를 large CFU-MK로 정의하였다. Fig. 1은 small CFU-MK로 구성된 순수 거핵구 집락이며, Fig. 2는 CFU-MK와

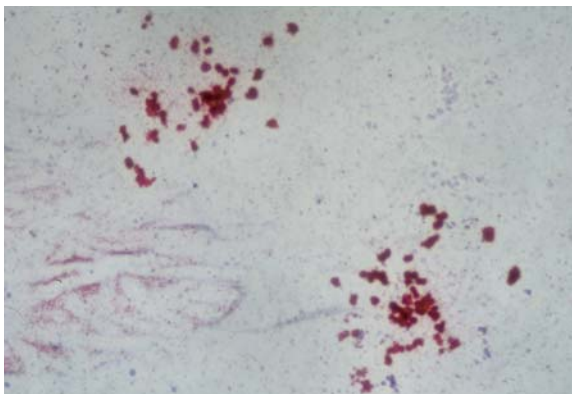


Fig. 1. Microphotograph of pure CFU-MK (Evans blue stain, x 40).

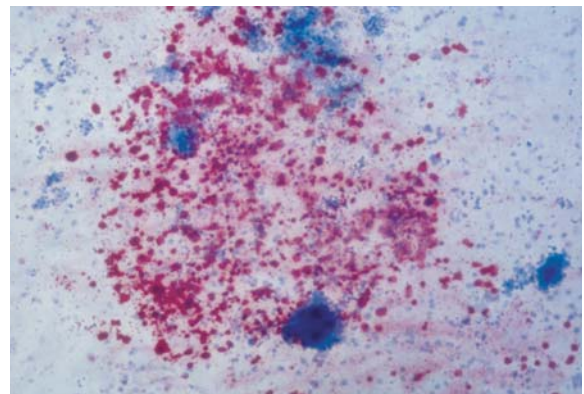


Fig. 2. Microphotograph of mixed CFU-MK (Evans blue stain, x 40).

다른 세포가 포함된 혼합 거핵구 집락이다.

2. 거핵구 집락 형성에 대한 단일 조혈 성장인자의 효과

(1) SCF의 효과

정상인에서 조혈 성장인자를 첨가하지 않은 경우 순수 거핵구 집락 수는 44.5 ± 37.7 개였으며, 혼합 거핵구 집락 수는 9.4 ± 9.3 개, 총 거핵구 집락 수는 53.9 ± 46.1 개였다.

단독적인 조혈 성장인자의 첨가로 SCF에 대한 순수 거핵구 집락 형성 반응은 58.6 ± 52.2 개, 혼합 거핵구 집락 형성 반응은 20.4 ± 12.8 개였다. 총 거핵구 집락 형성 반응은 SCF 첨가 시 79.0 ± 54.8 개로 SCF 단일 첨가시 순수 및 혼합 거핵구 집락 형성이 증가함을 보였으며, 다른 조혈 성장인자를 단일 첨가한 경우에 비하여 뚜렷한 증가를 보였다. 혼합 거핵구 집락의 경우에는 SCF의 첨가로 인한 증가가 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, ($p < 0.05$), 순수 거핵구 집락 및 총 거핵구 집락의 형성의 증가에서는 통계적인 의미를 보이지는 않았다(Fig. 3).

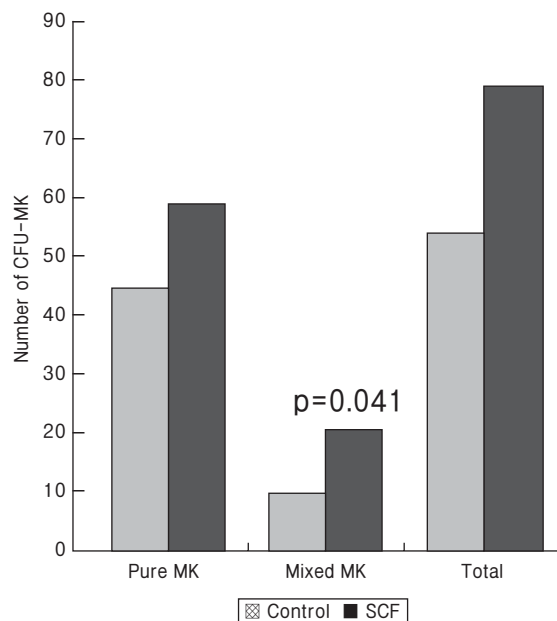


Fig. 3. Effect of stem cell factor (SCF) on CFU-MK.

(2) G-CSF의 효과

G-CSF의 첨가에 대한 순수 거핵구 집락 형성 반응은 43.4 ± 25.6 개, 혼합 거핵구 집락 형성 반응은 22.0 ± 11.6 개, 총 거핵구 집락 형성 반응은 65.4 ± 34.4 개였다. G-CSF만 첨가한 경우 대조군에 비해 순수 거핵구의 집락은 증가하지 않았으나, 혼합 거핵구는 SCF를 단일 첨가한 군과 함께 단일 첨가군 중에서는 가장 많이 증가하였으며, 이로 인해 총 거핵구 집락도 증가하는 양상을 나타내었다. 그러나, G-CSF의 단일 첨가로 인한 혼합 거핵구 집락의 증가가 통계적인 의미를 보이지는 않았다(Fig. 4).

(3) TPO의 효과

MegaCult™ 배지에 포함된 TPO 외에 추가적인 TPO의 첨가에 대한 순수 거핵구의 집락 형성 반응은 43.2 ± 42.0 개, 혼합 거핵구 집락 형성 반응은 11.6 ± 8.9 개 그리고 총 거핵구 집락 형성 반응은 54.8 ± 46.2 개로 나타났다. TPO의 추가 첨가시 혼합 거핵구의 집락에서는 일부 증가하는 결과를 보였으나, 전반적으로 뚜렷한 증가를 보이지는 않았다(Fig. 5).

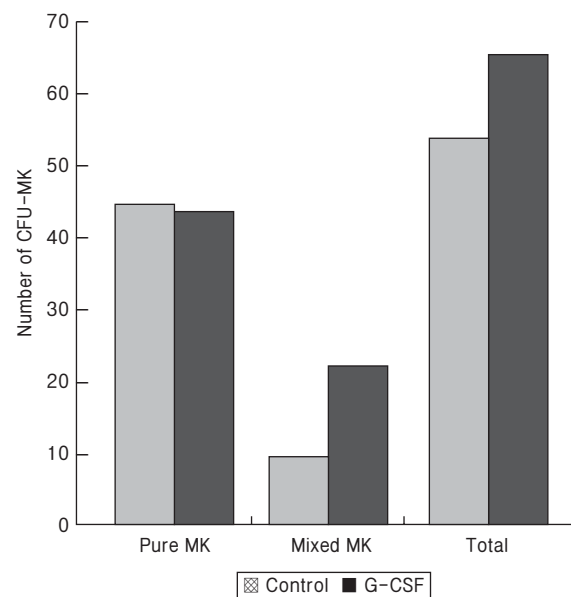


Fig. 4. Effect of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on CFU-MK.

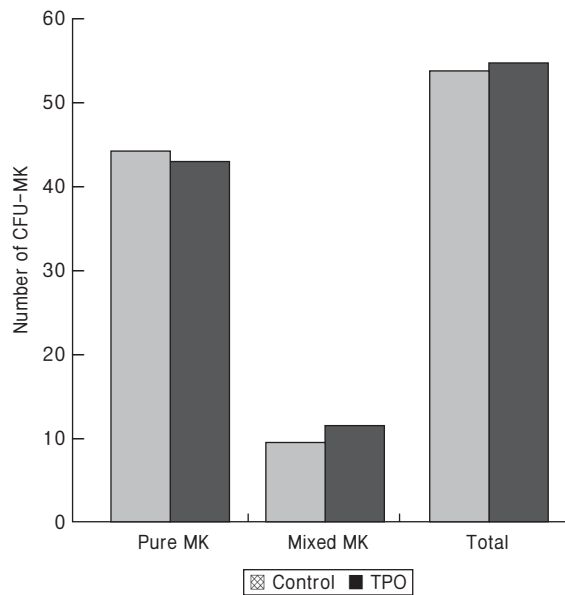


Fig. 5. Effect of thrombopoietin (TPO) on CFU-MK.

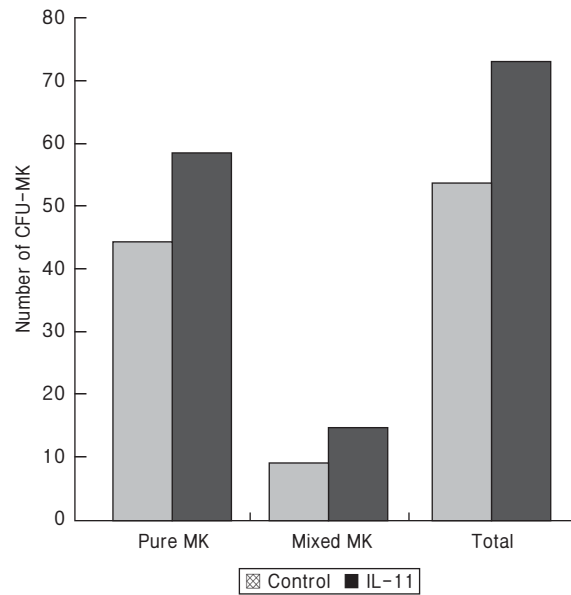


Fig. 6. Effect of IL-11 on CFU-MK.

(4) IL-11의 효과

IL-11의 첨가에 대한 순수 거핵구의 집락 형성 반응은 58.7 ± 47.6 개, 혼합 거핵구의 집락 형성 반응은 14.9 ± 16.5 개, 총 거핵구 집락 형성은 73.6 ± 59.7 개였다. 순수 거핵구 집락 형성은 SCF를 단일 첨가한 군과 함께 가장 큰 증가를 보였으며, 혼합 거핵구 집락의 경우에는 순수 거핵구 집락만큼 뚜렷하지는 않았으나 집락수가 증가하였다. 순수 거핵구 집락 및 혼합 거핵구 집락 수의 증가에 통계적인 의의는 나타나지 않았다(Fig. 6).

3. 거핵구 집락 형성에 대한 조혈성장인자의 병합 첨가 효과

(1) SCF, G-CSF, TPO의 병합 첨가 효과

SCF + G-CSF + TPO의 조혈 성장인자 병합 첨가로 순수 거핵구의 집락 수는 59.7 ± 36.8 개, 혼합 거핵구 집락 수는 26.1 ± 30.4 개, 총 거핵구 집락 수는 85.8 ± 65.9 개로 전체적으로 뚜렷한 증가를 보였다. 순수 거핵구 집락 형성은 SCF와 IL-11의 단일 첨가군의 경우와 큰 차이를 보이지는 못했으나, 혼합 거핵구 집락 형성은 단일 첨가

군에 비교해 현저한 증가를 보여주었다. 그러나 SCF, G-CSF, TPO의 병합 첨가로 인한 순수 거핵구 집락 및 혼합 거핵구 집락 형성의 증가가 통계적인 의의를 나타내지는 않았다(Fig. 7).

(2) SCF, G-CSF, TPO, IL-11의 병합첨가 효과

SCF + G-CSF + TPO + IL-11의 조혈 성장인자 병합 첨가로 순수 거핵구 집락 형성 수는 51.1 ± 41.6 개, 혼합 거핵구 집락 수는 23.4 ± 19.9 개, 총 거핵구 집락 수는 74.5 ± 60.8 개로 대조군에 비해 증가를 보였다. 순수 거핵구 집락 형성은 SCF 및 IL-11을 단일 첨가한 군의 경우와 SCF + G-CSF + IL-11의 병합 첨가군에 비해 오히려 감소한 결과를 보였으며, 혼합 거핵구의 집락 형성에서도 단일 첨가군에 비해서는 증가를 보였으나 SCF + G-CSF + TPO 병합 첨가군의 결과에는 미치지 못하는 결과를 보였다. 따라서 조혈 성장인자를 병합 첨가한 경우에 있어서 IL-11의 추가로 더 나은 결과는 나타나지 않았다. SCF + G-CSF + TPO + IL-11의 병합 첨가로 인한 순수 거핵구 집락 및 혼합 거핵구 집락 수의 증가 역시 통계적인 의의가 나타나지는 않았다(Fig. 8).

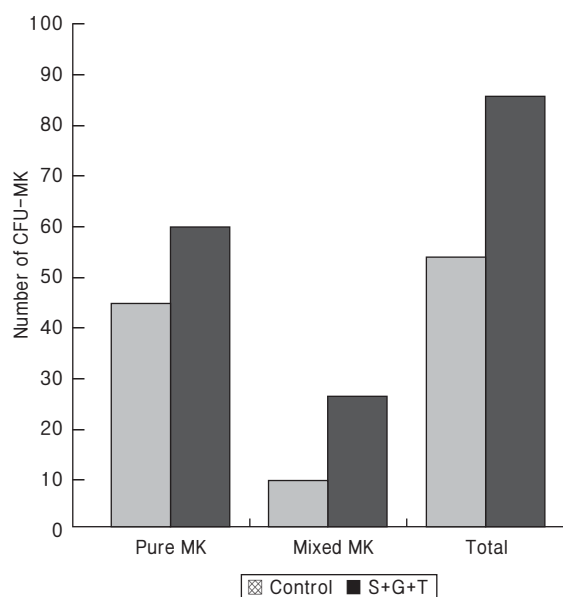


Fig. 7. Effect of combined treatment with stem cell factor, granulocyte colony stimulating factor and thrombopoietin on CFU-MK.

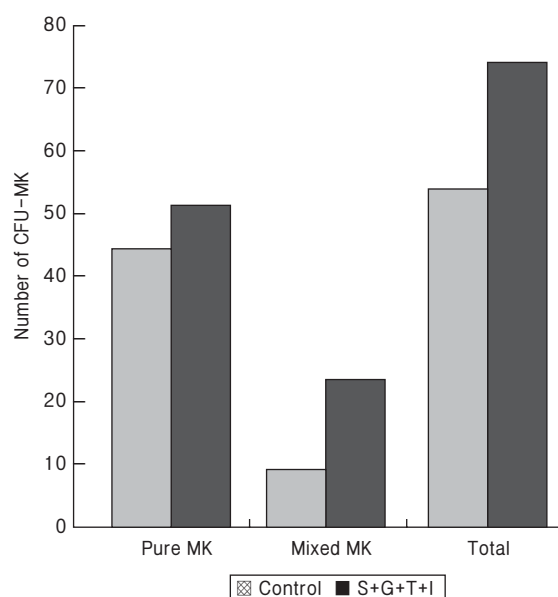


Fig. 8. Effect of combined treatment with stem cell factor, granulocyte colony stimulating factor, thrombopoietin and IL-11 on CFU-MK.

고 찰

여러 가지의 고형암과 혈액 질환의 치료로 고용량의 항암 화학요법과 조혈모세포 이식이 최근에 널리 시행되면서[6,7] 장기간의 백혈구, 혈소판의 감소로 인한 감염과 출혈 등의 합병증이 문제가 되고 있다. 특히 혈소판 감소에 대한 해결책은 미비한 실정인데, 혈소판 수혈이 유일한 치료 방법이지만 수혈 자체로 인한 부작용과 혈소판 수혈에 따르는 불응성의 출혈 등이 일어날 수 있으므로 출혈로 인한 사망은 크게 줄지 않고 있다[8]. 따라서 최근에는 TPO 등의 시토카인을 사용하려는 시도[2] 외에도 체외에서 거핵구를 증폭시켜 이를 임상에 이용하려는 방법이 다양하게 연구되고 있다[5,9,10].

이 연구에서는 골수 혈액의 단핵세포를 이용하여 거핵구 집락의 배양을 시행하였으며 IL-6와 TPO가 포함되어 있는 MegaCult™을 이용하였다. 또한 조혈성장인자는 SCF, G-CSF, TPO, IL-11을 각각 첨가한 군과 이들 시토카인을 병합 첨가한 군으로 나누어 배양하였다. 배양된 집락 중 거핵구

를 확인하기 위해서 항 GP IIb/IIIa 단클론항체를 이용한 면역 조직학적 염색을 하였는데 GP IIb(CD41)와 GPIIIa(CD61)는 거핵구임을 확인하기 위해서 주로 사용되는 초기의 세포 항원이다[6]. 이러한 방법으로 거핵구 집락을 배양할 수 있었으며, 형성된 집락 수를 측정하여 비교할 수 있었다.

순수 거핵구 집락 배양에서는 단일 성장인자 첨가군의 경우 SCF 첨가군과 IL-11 첨가군에서 가장 많은 집락 수의 증가를 보였으며, TPO와 G-CSF를 단일 첨가한 경우에는 대조군에 비해 집락 수가 증가하지 않았다. 혼합 거핵구 집락 배양에서는 모든 단일 첨가군에서 집락 수의 증가를 보였으며 SCF와 G-CSF를 단일 첨가한 경우 가장 뚜렷한 집락 증가를 보였다. 따라서 단일 첨가군의 거핵구 집락 배양시 SCF 첨가군에서 총 거핵구 집락이 가장 많이 증가하였으며, IL-11과 G-CSF 단일 첨가의 순으로 총 거핵구 집락 수가 증가하였다. SCF는 직접적으로 작용하여 거핵구의 집락 형성을 자극하지는 않으나 거핵구 집락 형성을 자극하는 다른 시토카인의 효과를 증가시키며[11],

IL-11은 거핵구의 성숙에 자극을 일으키고[12], GM-CSF는 거핵구의 증식과 분화를 조장하는 것으로 알려져 있다[13]. 이외에도 여러 가지의 시토카인들이 거핵구의 형성 과정에서 비특이적이지만 여러 단계의 분화과정에 영향을 미치게 되는데, IL-3는 TPO보다 초기 단계에 작용하여 거핵구의 증식과 분화를 조장하는 것으로 알려져 있으며[2], erythropoietin은 거핵구의 증식과 성숙도를 향상시킨다고 보고되어 있다[14].

이 연구 결과 중에서 TPO를 추가적으로 첨가한 군의 경우에는 그 상승효과가 크지 않았는데, 이는 MegaCult™ 배지에 기본적으로 이미 TPO가 함유되어 있기 때문으로 생각된다. TPO는 거핵구 형성 과정에 가장 중요한 시토카인의 하나로 미분화된 조혈모세포에서 거핵구 집락으로의 분화 및 증식에 관여하며[15], erythropoietin, SCF, IL-11 등의 다른 조혈 성장인자와의 병합 사용에서 상승효과가 있다고 알려져 있다[2]. 또한, 다른 연구에 따르면 제대 혈액을 이용하여 거핵구를 체외 증식하였을 때, TPO가 1 ng/mL 이상일 경우 그 농도에 비례하여 집락의 형성이 증가한다고 보고되어 있으나[16], 이 실험에서는 TPO의 추가로 인해 더 많은 집락을 형성하지 못하였는데, 결국 기본적으로 배지에 포함된 양보다 많은 TPO의 사용이 더 이상의 집락 형성 증가를 유발하지는 못할 수도 있다는 결과를 보였다. 이는 좀 더 많은 증례를 통한 검토가 필요할 것으로 생각되며, 골수 혈액과 제대 혈액의 차이로 인해 TPO의 반응에 차이가 일어났을 가능성도 고려할 수 있다.

병합 첨가군의 거핵구 집락 배양에서는 SCF + G-CSF + TPO의 병합 첨가군에서 가장 많은 수의 순수 거핵구 및 혼합 거핵구의 집락이 관찰되어 병합첨가의 의의를 보여주었으나, 병합 첨가시에 단일 첨가군과 비교한 증가가 통계적인 의의를 보이지는 않았다. IL-11을 추가로 첨가한 SCF + G-CSF + TPO + IL-11의 병합 첨가군에서는 IL-11을 포함하지 않은 병합 첨가군에 미치지 못한 결과를 보여, IL-11이 생체외 증폭의 경우 상승 작용이 뚜렷하지 않을 가능성도 염두에 두고 추후 더 확인이 필요할 것으로 생각된다. 또한, 조혈

성장인자의 병합 첨가시 거핵구 집락 수의 변화는 순수 거핵구 집락 보다 혼합 거핵구의 집락 형성에서 더 뚜렷한 증가를 보였다. 다른 연구에서도 정상인의 골수를 이용하여 거핵구의 체외 증식을 시행하였을 때 TPO와 IL-3, GM-CSF, SCF 중의 하나와 병합하는 경우 거핵구 집락형성이 상승되었으나, 이들을 병합 사용한 경우에 반드시 거핵구 집락 형성의 상승효과를 가져오지는 않았다고 보고된 바 있다[17].

SCF 단독 첨가군에서 혼합 거핵구 배양의 증가는 통계적으로 유의한 결과를 보였으나, 다른 단일 첨가군과 병합 첨가군의 경우에는 거핵구 배양의 증가에 있어 통계학적인 의의는 보이지 않았는데, 이는 실험 대상의 수가 충분치 못했다는 점이 원인으로 작용하였을 수도 있다고 생각되며, 보다 더 객관적인 결과를 얻기 위해서는 각 첨가군 내에서도 서로 다른 조건을 주어 상호 비교를 한 실험도 필요할 것으로 생각된다. 이상의 결과로 거핵구의 증식에 다양한 성장인자가 복합적으로 영향을 나타내게 됨을 알 수 있었다. 가장 적합한 성장인자의 농도나 조합을 찾으려는 노력은 계속되어 왔으며, 이 연구에서 순수 거핵구 집락의 경우 SCF와 IL-11, 혼합 거핵구 집락은 G-CSF 및 SCF의 첨가 시에 거핵구 집락 형성이 증가되었고, SCF + G-CSF + TPO의 병합 첨가가 가장 좋은 결과를 보여주었으므로 이를 바탕으로 생체외 거핵구 집락 배양에 대한 앞으로의 연구가 더 필요하며, 또한 향후 거핵구 집락의 배양에서 문제점으로 지적되고 있는 거핵구 자체에 의한 성장 촉진 또는 억제인자들의 분비에 의한 영향을 최소화할 수 있는 배양 방법의 개발과 거핵구의 체외 증식에 대한 추후의 연구가 있어야 할 것이다.

요 약

이 연구는 정상인의 골수 혈액에 각각의 시토카인을 첨가하여 거핵구 집락의 형성능을 비교하였으며, 이를 생체외 거핵구 증폭에 있어 가장 적절한 조건을 찾기 위한 기초적인 자료로 사용하고자

하였다.

정상적인 골수기능을 가진 성인의 골수 혈액을 채취하여 단핵세포를 분리 수집하였으며 이를 MegaCult™ 배지에 넣어 거핵구 집락을 배양하고, 항 GP IIb/IIIa 단클론항체를 이용하여 거핵구 집락을 확인하였으며 도립현미경 하에서 집락 수를 관찰하였다. 또한, SCF, G-CSF, TPO, IL-11 등 4가지의 시토카인을 단독 또는 병합하여 첨가한 군들의 집락 수를 비교하였다.

명확한 거핵구 집락이 형성됨을 확인할 수 있었으며, 순수 거핵구 및 혼합 거핵구 집락은 조혈 성장인자를 첨가하지 않은 대조군보다 성장인자를 첨가한 군에서 집락의 증가가 나타났고, 그 중 단독 첨가군의 경우 순수 거핵구 집락 형성은 IL-11 및 SCF 첨가군에서, 혼합 거핵구 집락 형성은 SCF 및 G-CSF 단독 첨가군에서 집락의 증가가 나타남을 확인할 수 있었다. 또한 병합 첨가군의 경우 단일 첨가군에 비해 혼합 거핵구의 집락 형성이 증가하였다.

참 고 문 헌

1. Rabinowe SN, Nemunaitis J, Armitage J, Nadler LM. The impact of myeloid growth factors on engraftment following autologous bone marrow transplantation for malignant lymphoma. *Semin Hematol* 1991;**28**:6-16.
2. Broudy VC, Lin NL, Kaushansky K. Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and interleukin-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy *in vitro*. *Blood* 1995;**85**:1719-26.
3. Anchaisuksiri P, Carlson PL, Dessypris EN. Effects of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte colony formation and megakaryocyte ploidy by human CD34+ cells in a serum free system. *Brit J Haematol* 1996;**93**:13-7.
4. Sawai N, Koike K, Ito S, Okumura N, Kamijo T, Shiohara M, *et al*. Aberrant growth of granulocyte-macrophage progenitors in juvenile chronic myelogenous leukemia in serum-free culture. *Exp Hematol* 1996;**24**:116-22.
5. Bertolini F, Battaglia M, Pedrazzoli P, Da prada GA, Lanza A, Soligo D, *et al*. Megakaryocytic progenitors can be generated ex vivo and safely administered to autologous peripheral blood progenitor cell transplant recipients. *Blood* 1997;**89**:2679-88.
6. Kersey JH, Weisdorf D, Nesbit ME, LeBien TW, Woods WG, McGlave PB, *et al*. Comparison of autologous and allogenic bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;**317**:461-7.
7. Huan SD, Hester J, Spitzer G, You JC, Dunphy FR, Wallerstein RO, *et al*. Influence of mobilized peripheral blood cells on the hematopoietic recovery by autologous marrow and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after high-dose cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin. *Blood* 1992;**79**:3388-93.
8. Minchinton RM, Waters AH, Malpas JS, Kendra JR, Barrett AJ, Starke I. Autoimmune thrombocytopenia after autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1982;**2**:391-6.
9. Kaushansky K, Lok S, Holly RD, Broudy VC, Lin N, Bailey MC, *et al*. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature* 1994;**369**:568-71.
10. Schneider JG, Crown J, Shapiro F. *Ex vivo* cytokine expansion of CD34-positive hematopoietic progenitors in bone marrow (BM), placental cord blood (CB), and cyclophosphamide and G-CSF mobilized peripheral blood (PB). *Blood* 1992;**80**(suppl):268a.
11. Briddell RA, Bruno E, Cooper RJ, Brandt JE, Hoffman R. Effect of c-kit ligand on in vitro human

- megakaryocytopoiesis. *Blood* 1991;**78**:2854-9.
12. Burstein SA, Mei RL, Henthorn J, Friese P, Turner K. Leukemia inhibitory factors and interleukin 11 promote maturation of murine and human megakaryocytes in vitro. *J Cell Physiol* 1992;**153**:305-12.
13. Bruno E, Cooper RJ, Briddell RA, Hoffman R. Further examination of the effects of recombinant cytokines on the proliferation of human megakaryocyte progenitor cells. *Blood* 1991;**77**:2339-46.
14. An E, Ogata K, Kuriya S, Nomura T. Interleukin-6 and erythropoietin act as direct potentiators and inducers of in vitro cytoplasmic process formation on purified mouse megakaryocytes. *Exp Hematol* 1994;**22**:149-56.
15. Debili N, Wendling F, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Hunt P, Vainchenker W. The Mpl ligand or thrombopoietin megakaryocyte growth and differentiative factor has both direct proliferative and differentiative activities on human megakaryocyte progenitors. *Blood* 1995;**86**:2516-25.
16. Won JH, Cho SD, Park SK, Lee GT, Baick SH, Suh WS. Thrombopoietin is synergistic with other cytokines for expansion of cord blood progenitor cells. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;**9**:465-73.
17. Blair A, Baker CL, Pamphilon DH, Judson PA. Ex vivo expansion of megakaryocyte progenitor cells from normal bone marrow and peripheral blood and from patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2002;**116**:912-9.

부갑상선 선종과 증식증의 수술적 치료

계명대학교 의과대학 이비인후과학교실

송 달 원

Surgical management of parathyroid adenoma and hyperplasia

Dal Won Song, M.D.

*Department of Otolaryngology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Hyperparathyroidism is commonly seen in adenoma and hyperplasia, and is classified into primary, secondary and tertiary. However, its etiology, pathogenesis, clinical feature and treatment differ from each another. Most primary hyperparathyroidism can be treated by surgical procedures, and the secondary and tertiary hyperparathyroidism can be treated with medication. However, surgical procedures are necessary, if the symptoms persist after taking appropriate medication. This study was undertaken to review the surgical management and postoperative clinical course of three cases of primary and one case of tertiary hyperparathyroidism. Many different preoperative symptoms such as ureteral stone, osteoporosis, gait disturbance and pathologic features were noted during the course of study. Among the imaging studies conducted to localize parathyroid mass, the authors found the parathyroid scan to be most accurate. All four cases underwent surgery which involved removal of only adenoma in two adenoma cases, removal of only enlarged parathyroid gland in one case of hyperplasia with no postoperative evidence of recurrence, and total parathyroidectomy with autotransplantation in one case of hyperplasia. The hypocalcemia was noted in all four cases after the surgery. Of these four cases, two recovered slowly from hypocalcemia, and one recovered with no symptom of hypocalcemia, but had to take oral calcium and vitamin D for low calcium level. Finally one case with tertiary hyperparathyroidism developed hypocalcemia postoperatively due to chronic renal failure and died of heart failure.

Key Words : Hyperparathyroidism, Parathyroid adenoma, Parathyroid hyperplasia

서론

부갑상선기능항진증은 드문 질환으로 대부분 부갑상선에 선종이나 증식증으로 나타나며, 최근에 생화학검사의 발달로 기본검사에 혈청 칼슘측정이 포함되고 부갑상선호르몬 측정이 간편해져 무증상일 경우라도 정기 건강검진 중에 발견되기도 하여 과거에 비해 조기 발견이 많아졌다. 부갑상선은 해부학적으로 위치가 일정하지 않으며 대부분 부갑상선 종물이 작아 술전에 종물의 위치를 정확히 파악하는 것이 중요하다. 초음파촬영, 전산화단층촬영, 부갑상선 스캔 등이 종물의 국소화에 이용되고 그 중 부갑상선 스캔이 정확한 것으로 알려져 있다.

원발성 부갑상선기능항진증의 경우 외과적 수술로서 95% 이상이 완치될 수 있고[1], 이차성 또는 삼차성 부갑상선기능항진증의 경우는 적절한 내과적 치료에도 불구하고 대사성 골 병변, 소양증, 연부조직 석회화 등의 증상이 지속될 경우에 수술적 치료를 요하게 된다. 수술 후 합병증을 줄이기 위해서는 부갑상선의 해부와 발생의 정확한 이해, 경부 탐색시 신중함, 부갑상선 조직 확인시의 충분한 경험 등이 필요하다.

저자는 원발성 부갑상선기능항진증 3례(선종 2례와 증식증 1례)와 삼차성 부갑상선기능항진증 1례(증식증)를 경험하여 증상과 징후, 진단, 치료 및 경과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

계명대학교 동산의료원 이비인후과에서 부갑상선기능항진증으로 진단되고 수술을 시행한 4례의 증상과 징후, 진단, 치료, 경과를 진료 기록을 토대로 하여 후향적으로 고찰하였다. 4례 중 남자가 1례 여자가 3례였으며 연령은 각각 25세, 50세, 59세, 72세였다.

성적

1. 임상증상 및 이학적 소견

증례 1의 경우 10년간 4차례 반복되는 요로결석, 다뇨, 간헐적 상복부 불쾌감과 골다공증이 있었고 이학적 검사에서 우측 갑상선 하극에서 종물이 촉진되었다. 증례 2의 경우 만성적인 요통, 걸을때 생기는 간헐적인 엉덩이 부위의 통증이 있었으나 증상이 경미하여 간과하고 있다가 건강진단 검사시 우연히 고칼슘혈증이 발견되어 이에 대한 원인을 밝히는 검사 중 진단되었으며 이학적 검사상 우측 갑상선 하극에서 종물이 촉진되었다. 증례 3의 경우 Trendelenberg 징후, 오리 걸음(wedding gait), 경미한 외상에 의한 비골(fibula)골절의 병력, 간헐적 상복부 불쾌감 등의 증상이 있어 검사하던 중 진단되었다. 이학적 검사상 단단하고 고정된 종물이 우측 갑상선 상극에서 촉진되었다. 촉진된 종물은 동통과 압통은 없었다. 증례 4의 경우 만성신부전증 환자로서 이학적 검사상 종물은 촉진되지 않았으나, 골다공증이 있어 비타민D를 복용해도 골다공증의 호전이 없었고 비골에 병적 골절이 있어 검사하던 중 부갑상선기능항진증이 진단되었다.

2. 검사소견

내원시 2례(증례 2, 3)에서 혈청 칼슘이 증가되었고, 2례(증례 1, 4)는 정상 소견이었으며 부갑상선호르몬은 4례 모두에서 증가된 소견을 보였다. Alkaline phosphatase는 3례(증례 2-4)에서 높았고 1례(증례 1)에서는 정상 소견을 보였다. 만성신부전이 있는 증례 4에서 BUN과 creatinine이 증가되어 있었다(Table 1).

3. 부갑상선 종물의 위치 확인 검사

술 전에 부갑상선 종물의 위치를 확인하기 위하여 초음파촬영, 전산화단층촬영, 부갑상선 스캔(Tc-99m tetrofosmin)이 이용되었고 이중 부갑

Table 1. Laboratory findings of presented cases

Case	Preoperative						Postoperative		
	Total Ca ²⁺ (mEq/dL)	P (mg/dL)	BUN/Cr (mg/dL)	ALP (IU/L)	PTH (pg/mL)	Total protein/ albumin (g/dL)	Total Ca ²⁺ (mEq/dL)	P (mg/dL)	PTH (pg/mL)
1	10.6	1.9	13/1.1	77	203.8	7.7/4.6	8.8	3.0	47.0
2	15.1	2.1	10/1.1	193	416.6	7.6/4.9	8.0	3.0	34.3
3	11.9	1.8	12/0.5	2129	1721	7.2/4.9	7.9	4.2	13.6
4	9.7	3.0	62/8.0	814	>3000	6.8/3.8	6.5	3.3	59.8

상선 스캔이 종물의 위치를 찾는 데에 가장 유용하였다(Table 2, Fig. 1-3).

4. 병리 조직학적 소견

4례 모두에서 증식된 세포는 주세포였다. 선종의 경우에는 종양의 변연부에 테두리(rim)를 관찰할 수 있었고, 증식증의 경우에는 선종때와는 구별되는 가성 테두리(pseudorim)를 관찰할 수 있었다(Fig. 4&5).

5. 수술 및 수술 소견

4례 모두 술 전에 영상 검사로 부갑상선 종물의 위치를 확인할 수 있었고 수술적으로 부갑상선 병변을 제거하였다. 증례 1에서는 $3.0 \times 1.0 \times 1.0$ cm 크기의 엷은 적색의 종물이 우측 갑상선 하방에 위치해 있었고 경계가 분명한 피막으로 둘러싸여 있었으며 주위 조직과 유착은 관찰할 수 없었다. 나머지 부갑상선 3개가 정상 크기와 모양임을 확인하고 보존하였고 동결 절편에서 선종이고 최종

Table 2. Preoperative localization study and operative results

Case	Localization study			Pathology and size (cm)	Location of tumor
	Ultra- sonography	Computerized tomography	Parathyroid scan		
1	-	-	+	Adenoma ($3.0 \times 1.0 \times 1.0$ cm)	Right Lower
2	+	-	+	Adenoma ($2.3 \times 0.8 \times 0.6$ cm)	Right Lower
3	+	+	+	Hyperplasia ($2.9 \times 1.6 \times 0.7$ cm)	Right Upper
4	+		+	Hyperplasia ($3.0 \times 1.8 \times 1.0$ cm $0.8 \times 0.8 \times 0.3$ cm $1.3 \times 1.0 \times 0.7$ cm $1.3 \times 1.8 \times 1.2$ cm)	Right Upper Left Upper Right Lower Left Lower

+ : detected the parathyroid mass; - : can't detected the parathyroid mass; blank : not examined.



Fig. 1. Neck ultrasonogram in case 4 shows 16×8 mm sized hypoechoic mass at inferior to right thyroid gland.

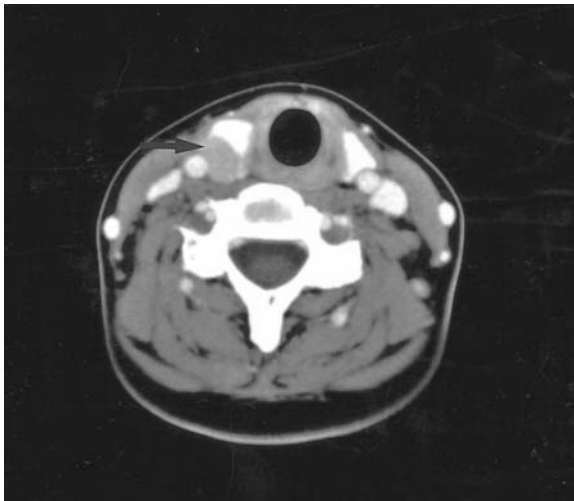


Fig. 2. Neck dynamic computerized tomogram in case 3 shows 13×22 mm sized well defined low density mass (arrow) lesion behind the right thyroid gland.

병리검사에서 선종으로 나왔다. 증례 2에서는 부드러운 2.3×0.8×0.6 cm 크기의 종물이 우측 갑상선 하극에 위치해 있었고 주위 조직과의 유착은 없었다. 나머지 부갑상선 3개가 정상 크기와 모양임을 확인하고 보존하였고 동결절편에서 선종이고 최종 병리검사에서 선종으로 나왔다. 증례 3에서는 짙은 갈색의 2.9×1.6×0.7 cm 크기의 종물이 피막에 잘 둘러싸여 우측 갑상선 상부에 위치

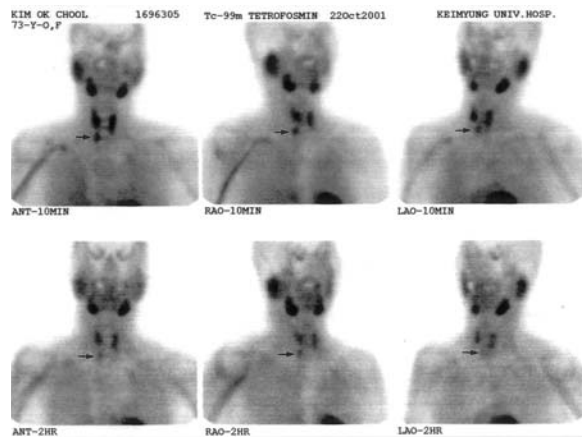


Fig. 3. Parathyroid scan (Tc-99m tetrofosmin) in case 1 shows a focal spot (arrow) on inferior pole of right thyroid gland in early phase, without washout in delay phase.

해 있었고 주위 조직과 유착은 없었다. 동결절편에서 선종과 부갑상선 증식증을 감별하여 주지 못하였으므로 나머지 부갑상선이 육안적으로 정상으로 보여 임상적으로 선종이라 진단하고 부갑상선 종물만 제거하였다. 그러나 이후 최종 병리검사 결과 증식증으로 진단되었다. 증례 4의 경우 우측 갑상선의 상부 및 하부, 좌측 갑상선 상부 및 하부에 각각 3.0×1.8×1.0 cm, 1.3×1.0×0.7 cm, 0.8×0.8×0.3 cm, 1.3×1.8×1.2 cm 크기의 부갑상선을 발견하고 절제하여 동결절편을 시행하였고 4개 모두 부갑상선임을 확인하고 부갑상선 증식증으로 판단하여 4개의 부갑상선을 모두 제거하고 20 mg의 부갑상선조직을 좌측 흉쇄유돌근에 자가 이식하였다. 최종 병리검사 결과에서 증식증으로 진단되었다.

6. 수술 후 환자들의 상태

증례 1의 경우 현재 술 후 24개월째로 혈청 칼슘(8.8 mEq/dL) 및 PTH (47.0 pg/mL)는 정상화 되었고, 빈뇨 및 요결석의 증상 없이 잘 지내고 있으며 증례 2의 경우 현재 술 후 40개월째로 혈청 칼슘(8.0 mEq/dL) 및 PTH (34.3 pg/mL)는 정상화 되었고 증상 없이 잘 지내고 있다. 증례3의

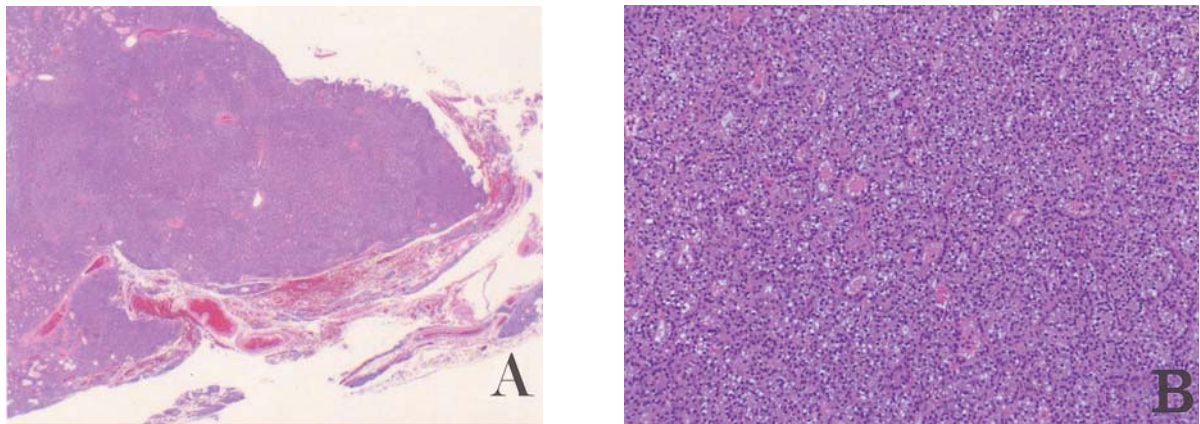


Fig. 4. A. Microscopic finding in case 1 showing a rim of a tumor mass is well-circumscribed and contains no stromal fat cells (H&E stain, $\times 20$). B. A glandular pattern and the majority of tumor cells are composed of closely packed chief cells in same case (H&E stain, $\times 100$).

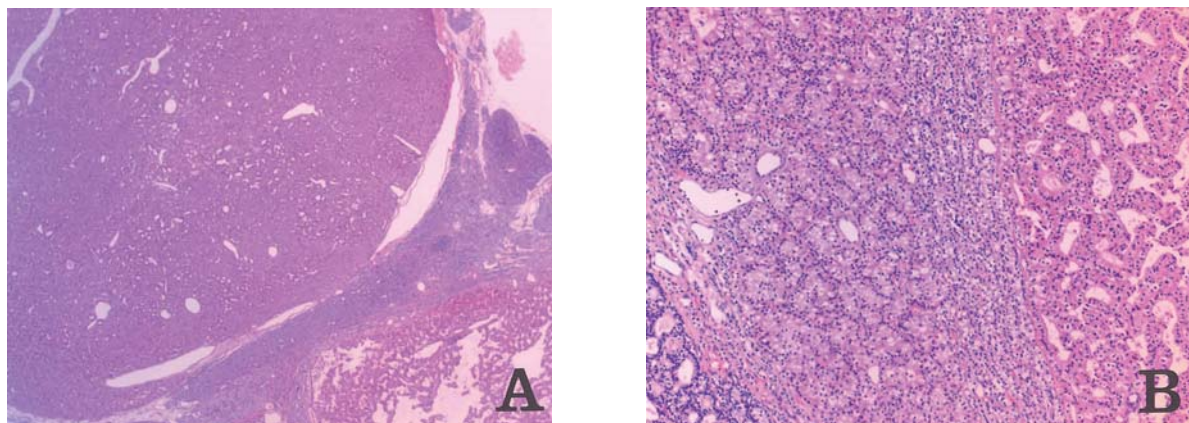


Fig. 5. A. Microscopic finding in case 4 showing a multinodular arrangement of proliferating chief cells (H&E stain, $\times 20$). B. Individual nodules were composed of chief cells although nodules of oncocytic cells were also seen in same case (H&E stain, $\times 100$).

경우는 술 후 34개월째로 PTH (13.6 pg/mL)는 정상화 소견을 보이나 혈청 칼슘(7.9 mEq/dL)은 정상보다 조금 낮은 소견을 보여 경구용 칼슘과 비타민D를 투여하고 있고 정상 보행 및 정상 골밀도로 완전한 증상 호전 소견을 보이고 있으며 3례 모두에서 재발의 소견은 관찰할 수 없었다. 증례 4의 경우 술 후 21개월째 PTH (59.8 pg/mL)는 정상화 되었고 혈청칼슘(6.5 mEq/dL)은 저칼슘혈증 소견을 보여 경구용 칼슘과 비타민D 사용하며 지내다가 수술후 1년 3개월째 만성 신부전으로 인한 심부전으로 사망하였다(Fig. 6 & 7).

고 찰

원발성 부갑상선기능항진증의 발생빈도는 미국에서 700명당 한명으로 보고 되고 있다. 연령층은 20대에서 40대 사이에서 가장 많고, 남녀 비는 1:3 비율로 여자에서 호발한다[2,3]. 원발성 부갑상선기능항진증의 경우 단일 선종이 80-85%, 양측 선종이 2-3%, 다발성 부갑상선증식증은 12-15%, 암종은 1%의 빈도를 보인다고 하며[4], 저자의 경우 원발성 부갑상선기능항진증 3례 중에서 선종 2례, 증식증 1례와 증식증에 의한 삼차성 부

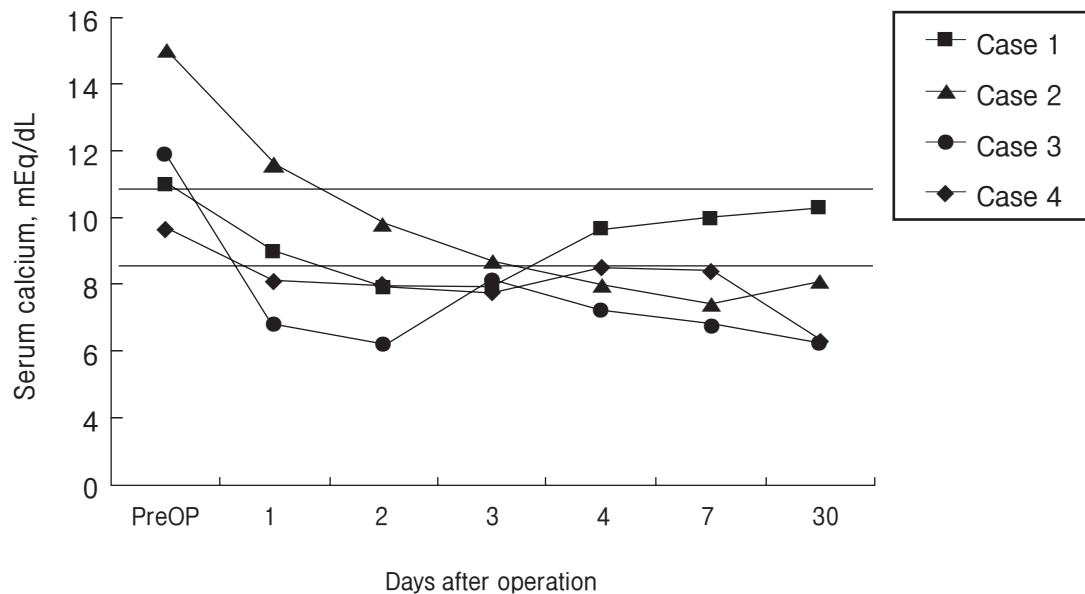


Fig. 6. The graphs show the change of serum calcium level following surgery for hyperparathyroidism (normal range : 8.5-11.0 mEq/dL). PreOP: pre-operation.

갑상선 기능항진증 1례를 경험하였다.

부갑상선 기능항진증이 있는 경우 전신 쇠약감, 요통, 위장관계 증상, 잦은 요로결석, 설사나 병적 골절 등의 증상이 있어 과거에는 증상이 있을 때 발견되는 경우가 많았다. 최근에는 생화학 검사의 발달로 혈청 칼슘 측정과 부갑상선 호르몬 측정이 간편해지고 무증상일 경우라도 정기 건강검진에서 발견되기도 하여 조기 발견이 용이하게 되었다[5, 6]. 본 연구에서도 중례 2의 경우 정기 건강검진에서 혈청칼슘치가 높아 검사하던 중에 발견되었다.

부갑상선은 해부학적으로 $5 \times 3 \times 2$ mm의 크기를 가진 30-65 mg의 타원형 모양의 선조적으로 구성되어 있으며, 보통 4개가 존재하지만 3-4%에서 4개 이상이 존재하기도 한다. 지방조직에 일부 또는 전체가 싸여 있는 경우가 많고 주위의 지방조직과 림프관 등과 구분이 쉽지 않으며, 부갑상선이 갑상선 자체에 파묻혀 있는 경우, 상부갑상선이 식도 뒤쪽의 후상종격동에 위치하는 경우, 하부갑상선이 전상종격동에 위치하거나 흉선 위치에 존재하는 해부학적 변이가 흔하여 수술 전 정확한 종물의 위치를 알지 못해 수술 중 필요 없이 여러

곳을 조작하거나 수술 중 종물을 발견하지 못하게 되면 반회후두 신경손상, 부갑상선 기능 저하증, 재발성 혹은 지속성 부갑상선 기능항진증과 같은 합병증의 발생 빈도가 증가 하게 된다. 그러므로 수술 전 부갑상선 종물의 위치를 정확히 확인하는 것이 필요하게 되는데 영상학적으로 초음파 촬영, 전산화 단층 촬영, 자기 공명 영상, 부갑상선 스캔, 양전자 단층 촬영 등을 이용하여 종물의 위치를 국소화 할 수 있다[7]. Piemonte 등[8]은 수술 전 전산화 단층 촬영, 초음파 촬영 및 이중 감쇄 촬영술을 시행하는 경우 부갑상선 종물 국소화의 성공률은 94.4%라고 보고하고 있고, Shaha 등[9]은 부갑상선 스캔이 가장 정확한 국소화 방법이라고 보고하고 있다. 본 연구의 경우에는 술 전 초음파 촬영 촬영으로 3예, 전산화 단층 촬영으로 1예에서 국소화가 가능하였고, 부갑상선 스캔을 이용하여 4례 모두에서 부갑상선 종물을 국소화 할 수 있었다.

치료로는 충분한 수액 공급과 이뇨제, 인산염, 에스트로젠 공급과 같은 내과적 치료와 방사선 치료도 이용될 수 있으나 근본적인 치료는 어렵고 외

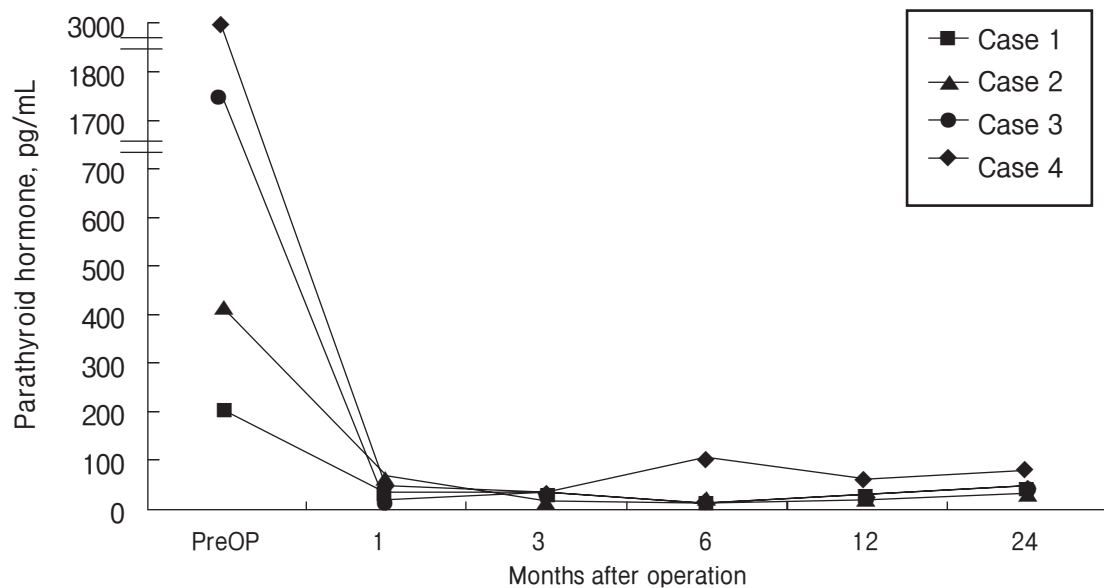


Fig. 7. The graphs show the change of parathyroid hormone level following surgery for hyperparathyroidism (normal range : 10-65 pg/mL). PreOP: pre-operation.

과적 제거에 의해서 근본적인 치료가 가능하다 [10]. 수술방법은 부갑상선 선종의 경우에는 나머지 부갑상선이 정상임을 확인하고 선종 하나만 절제하며, 증식증의 경우에는 아전절제술이나 전절제술 후 부갑상선을 자가이식하는 방법이 흔히 사용된다 [11,12]. 저자의 경우에는 선종 2례(증례 1, 2)에서 나머지 3개의 부갑상선이 육안으로 정상임을 확인하고 선종만 제거하였다. 1례(증례 3)에서 수술 중 동결절편으로 선종과 증식증이 감별되지 않아 나머지 부갑상선이 육안적으로 정상임으로 임상적으로 선종으로 진단하여 부갑상선 종물만 제거하였으나 이후 최종 병리검사결과는 증식증으로 나왔다. 하지만 술 후 재발의 소견이 없었으며 정상 보행과 정상 골밀도 소견을 보이며 증상의 호전이 있었다. 1례(증례 4)에서 수술 중 4개의 부갑상선이 종대되어 있어 4개 모두를 제거한 후 동결절편검사를 시행하여 모두 선종과 증식증의 감별은 되지 않았으나 부갑상선임을 확인 후 제거된 부갑상선 중 20 mg을 좌측 흉쇄유돌근에 자가이식을 하였다. 이후 최종 병리검사결과는 증식증으로 나왔다.

부갑상선 기능항진증의 경우 대부분 부갑상선에 선종이나 증식증으로 나타나며 원발성 부갑상선 기능항진증과 삼차성 부갑상선 기능항진증의 경우 병리조직학적으로 감별하기가 쉽지 않다. 선종의 경우 정상의 부갑상선 조직이 선종의 주변에 작은 띠를 형성하고 있는 테두리, 큰 핵 및 다핵세포가 특징이다. 증식증의 경우에는 주세포의 증식이 부갑상선대부분에서 일어나고 모든 부갑상선에 생기며 증식의 정도는 다양하고 육안적으로 단발성 병변과의 구별이 쉽지 않으며 증식을 시사하는 소엽구조의 보존이 있다. 하지만 이러한 소견은 선종에서도 볼 수 있다. 그러므로 1개의 부갑상선만으로 선종과 증식증을 구별하는 것은 곤란하며 선종으로 진단하기 위해서는 커지지 않은 선이 정상 또는 위축되어 있는 것을 증명하는 것이 필요하고 한다 [13,14]. 본 연구에서는 최종병리검사에서는 4례 모두에서 감별진단 가능하였으나, 술 중 시행한 동결절편검사에서 2례(증례 3, 4)는 선종과 증식증을 감별진단이 어려웠다.

저자가 경험한 4례에서는 술 후 모두 저칼슘혈증이 있었으나 2례(증례 1, 2)는 차차 저칼슘혈증

이 회복되었으며, 증례 3은 저칼슘혈증이 차차 회복되어 증상은 없으나 혈청 칼슘이 7.9로 조금 낮아 경구 칼슘과 비타민D를 복용하고 있다. 증례 4의 경우는 삼차성 부갑상선 기능항진증의 경우로 수술로 부갑상선이 제거된후 부갑상선 호르몬은 정상으로 회복되었으나 만성신부전에 의한 저칼슘혈증이 있었고 경구 칼슘과 비타민D를 복용하며 지내던 중 만성신부전에 의한 심부전으로 사망하였다.

요 약

부갑상선 기능 항진증의 진단에 혈청 칼슘과 부갑상선 호르몬이 첫 단계가 되었고, 부갑상선의 위치 확인을 위하여 초음파 촬영, 전산화 단층 촬영, 부갑상선 스캔을 이용하였으며, 그 중 부갑상선 스캔이 가장 유용하였다. 4례 모두에서 수술적으로 탐색하여 병변을 제거 하였고 2례는 선종, 2례는 증식증이 있으며, 술 후 경과 관찰 도중 저칼슘혈증 외에는 특별한 합병증이 없었고, 있었던 증상의 호전을 보였다.

참 고 문 헌

1. Koonsman M, Hughes K, Dickerman R, Brinker K, Dunn E. *Parathyroidectomy in chronic renal failure. Am J Surg* 1994;**168**:631-5.
2. Jon A. van Heerden, DR Farley. Parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, editors. *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 1999, p.1694-712.
3. John T. Potts JR. Disease of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001, p.2205-14.
4. Summers GH. Surgical management of parathyroid gland disorders. In: Cummings CW, Fedrickson JM, Harker LA, Kraure CJ, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book; 1998, p.2519-29.
5. Boonstra CE, Jackson JE. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin pathol* 1971;**55**:523-6.
6. Petti GH Jr. Hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;**25**:339-66.
7. Lin DT, Patel SG, Shaha AR, Singh B, Shah JP. Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy. *Laryngoscope* 2002;**112**:608-11.
8. Piemonte M, Miani P, Bacchi G. Parathyroid surgery in primary hyperparathyroidism: an update. *Arch Otorhinolaryngol* 1989;**246**:324-7.
9. Shaha AR, LaRosa CA, Jaffe BM. Parathyroid localization prior to primary exploration. *Am J surg* 1993;**166**:289-93.
10. Petti GH Jr. Parathyroid disease and surgery. In: Bailey BJ, editor. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raved Publishers; 1996, p.1627-36.
11. Browder W, Rakinic J, Schlector R, Kremenz ET. Primary hyperparathyroidism in the seventies a decade of change? *Am J Surg* 1983;**146**:360-5.
12. Kim YS, Koh SH, Koh YK, Park HC, Hong SH, Lee KH, et al. Clinical analysis of primary hyperparathyroidism. *Korean Surg Soc* 1997;**53**: 647-60.
13. Black WC, Haff RC. The surgical pathology of parathyroid chief cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1970;**53**:565-79.
14. Roth SI. Recent advance in parathyroid gland pathology. *Am J Med* 1971;**50**:612-22.

술후 방사선치료를 시행한 골모세포종 1례

계명대학교 의과대학 방사선종양학교실, 신경외과학교실*, 진단방사선과학교실†, 병리학교실‡

김옥배 · 김진희 · 김동원* · 이성문† · 김상표‡

A Case Report of Osteblastoma Treated with Postoperative Radiotherapy

Ok Bae Kim, M.D., Jin Hee Kim, M.D., Dong Won Kim, M.D.*,
Sung Moon Lee, M.D. †, Sang Pyo Kim, M.D. ‡

Department of Radiation Oncology, Neurosurgery, Diagnostic Radiology†, and Pathology‡
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : We report a case of osteblastoma, arising at the C7-spine of a 23-year-old man. The patient underwent laminectomy of C6-7 spines, and received postoperative radiotherapy. Review of literature indicates that the radiotherapy has rarely been used for this tumor because of detrimental effect. Nevertheless, the radiotherapy could be beneficial for those cases in which adequate surgical resection is not possible. Furthermore, postoperative radiotherapy would be helpful to prevent recurrence in the case of incomplete removal. Therefore, the radiotherapy might be used for unresectable tumors in place of surgery.

Key Words : Osteblastoma, Radiotherapy

서 론

뼈에 발생하는 골모세포종은 비교적 서서히 자라는 드문 양성 골종양으로 원발성 골종양의 1% 정도 차지하며 주로 어린이나 청장년층에 호발하며 [1-4] 남성에서 여성보다 흔히 나타난다(남녀비, 2:1) [5]. 전체 골모세포종의 40% 정도 차지하

며, 가장 빈발하는 부위는 척추이고 주로 척추의 posterior elements에서 발생한다[5,6]. 치료는 전형적인 골모세포종의 경우 완전절제로 완치가 가능하나, 척추나 두개골에 발생하여 완전절제가 어려운 경우 드물게는 방사선치료를 시행한다[7]. 그러나 방사선치료의 방법이나 결과에 대하여 보고한 문헌은 매우 드물다. 저자들은 목과 우측 어

깨통증을 주소로 방문한 23세 남자에서 7번 경추에 발생한 공격성 골모세포종 (aggressive osteoblastoma)의 수술방사선치료를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

2002년 5월에 23세의 남자가 2년 동안 악화와 호전을 반복하는 목과 오른쪽 어깨의 통증을 주소로 신경외과 외래를 방문하였다. 외래에서 실시한 경추부위 자기공명영상검사에서 7번 경추 우측 각부의 골수에 5 mm 내외의 병소가 발견되고, 동시에 7번 경추 체부, 후신경궁의 골수부, 우 척추 측방근 및 우 경직막 외부에 증강된 신호강도 소견을 보여 유골 골종 또는 골모세포종을 의심하였다 (Fig. 1). 그러나 척추신경강 협착의 소견은 보이

지 않았고, 또한 증상이 심하지 않아서 외래에서 추적관찰하기로 하였다. 그러나 2003년 9월경 상기의 증상이 악화되어 자기공명영상검사를 다시 실시하였으며, 상기와 동일한 부위에 종전보다 훨씬 커진 병소를 관찰할 수 있었다 (Fig. 2). 그리고 수술 전 시행한 CT 사진에서도 7번 경추의 우측 각부위에 주위와 구별이 잘되며, 팽창하는 골용해성 병소가 보였다.

2003년 10월 7일 6-7번 경추 우측 추궁절제술만 시행하였고, 병소 전체를 완전히 절제할 수는 없었으나, 수술 후 상기 통증은 완전히 소실되었다.

수술 후 병리 조직검사상 전형적인 골모세포종의 소견을 보였으나 (Fig. 3), 단시간 내에 급속히 성장하는 임상적 양상을 감안하여, 공격성 골모세포종으로 결론을 내렸다.

수술 후 3주째부터 방사선치료를 시작하였으며, 치료부위는 수술 전 방사선사진에 기초하여 6번 경추

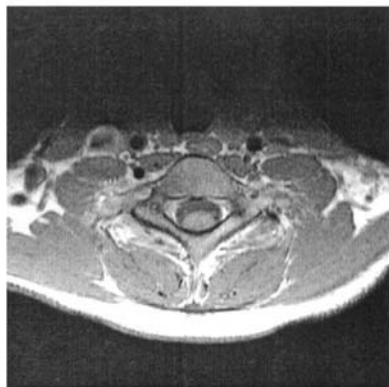
T1-sagittal



T2-sagittal



T1-axial



T2-axial

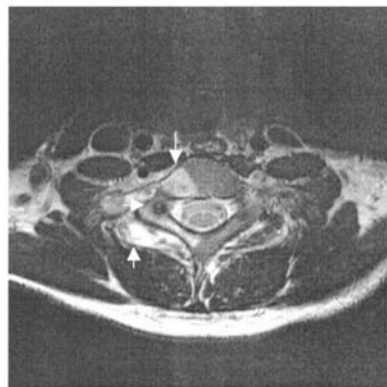


Fig. 1. Small (5mm) intramedullary lesion in the junction of pedical and lamina of C7 spine (→) with increased marrow signal intensity involving right half of C7 body (↓) and right paraspinous muscle (↑).

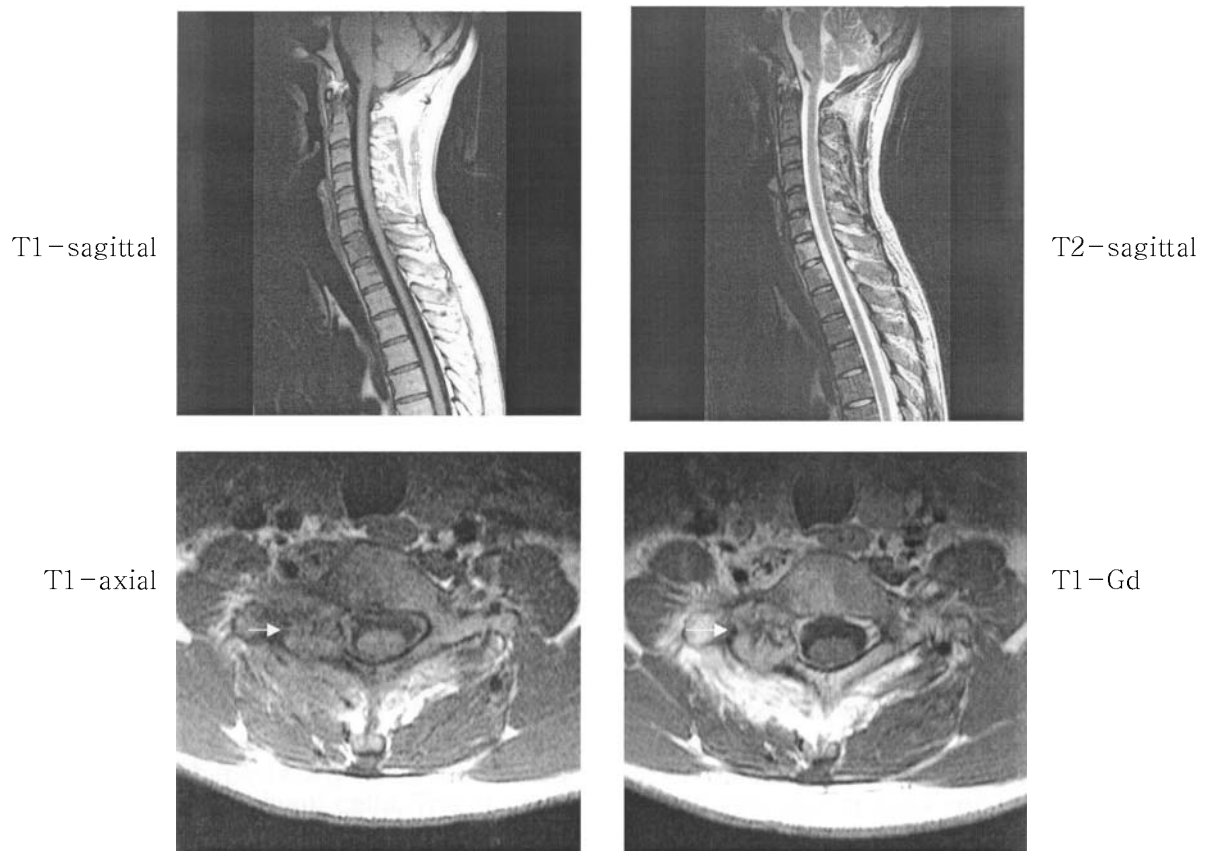


Fig. 2. Large well defined expansile bony lesion involving right posterior neural arch and articular facet (→) with Gd enhancement which shows more aggravation of lesion compared with previous study.

부터 1번 흉추를 포함하였다. 방사선치료 방법은 전후방 조사야로 6 MV X-선을 이용하여 일일선량 180 cGy, 주 5회, 총 4,500 cGy까지 조사하였다. 치료중 경도의 식도염을 호소하였고 다른 급성 부작용은 없었다. 현재 방사선치료 종료 후 6개월이 경과하였으며 특이소견 없이 추적검사중이다.

고 찰

초기에 골모세포종과 유골 골종은 병리조직학적으로 동일한 형태학적 변종인 질환으로 생각하였으나[8], 최근에는 완전히 다른 질환으로 구분하고 있다[9]. 골모세포종은 어떤 골에서도 발생할 수 있으나, 주로 척추(30-40%), 장골(30%),

두개 및 안면골(15%), 수족골(10%) 순으로 발생한다[6]. 공격성 골모세포종은 국소적으로 주위조직을 침범하여 재발을 일으키는 경향이 있으나, 원격전이를 일으키지는 않으며[10], 골모세포종의 공격성은 다양한 임상양상 중의 한 부분일 뿐이며, 진단적으로 다른 질환을 의미하지는 않는다[5]. 따라서 진단은 대개 임상증상과 일반 방사선사진으로 가능하지만, 가끔 전산화단층촬영, 핵자기공명 검사 및 혈관 조영술이 필요한 경우도 있다[11]. 확진을 위하여 병리조직검사를 실시하지만, 조직학적 검사로 질환의 공격성을 예측할 수는 없다[5].

골모세포종과 감별 진단해야 할 질환으로 먼저 유골 골종이 있다. 유골 골종은 대개 2 cm 이하이며, 임상적으로 유골 골종은 병소가 어느 정도 자

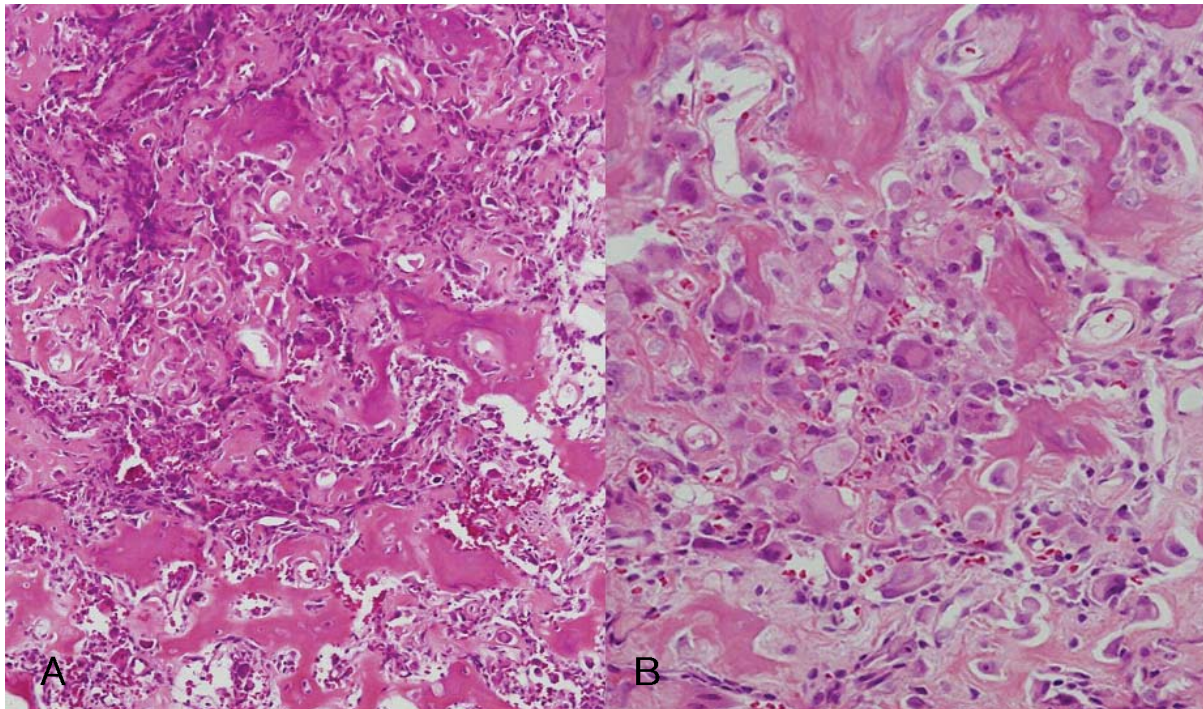


Fig. 3. Histopathologic findings of aggressive osteoblastoma. (A) There are numerous irregular shaped bony trabeculae lined by prominent osteoblastic rimming and some multinucleated giant cells. The stroma contains many vascular spaces and much extravasated blood in a loose fibrous background. (B) Large epithelioid osteoblasts (arrows) with irregularly intermixed osteoid are present. (H&E, A, original magnification $\times 100$; B, original magnification $\times 200$).

라면 대개 성장을 멈추지만, 골모세포종은 계속 성장하여 주위의 골조직을 파괴하는 경우가 많으며 [12], central nidus가 없는 것이 특징이다 [7]. 다음은 골육종으로 골모세포종에서는 골육종과는 달리 광학현미경소견상 cellular atypia 혹은 mitotic activity가 보이지 않거나 현저하지 않으며, 임상적으로 원격전이를 하지 않는다 [12]. 골모세포종이 드물게 악성종양으로 전환된 경우도 보고되었으나 [3], 대개의 경우 low-grade 골육종을 골모세포종으로 잘못 진단하였기 때문이라고 한다 [12].

골모세포종의 치료는 병소의 완전 절제가 최선의 치료법이다. 그러나 주로 발생하는 부위가 척추나 두개골이기 때문에 수술시 심각한 신경학적 혹은 구조적 후유증을 초래할 수 있으므로 완전히 제거하는데 어려움이 있고, 또한 골모세포종은 특성상 혈관분포가 많은 종양으로 수술시 출혈의 위험

이 높아서 완전절제에 어려움이 있다 [13,14]. 이와 같이 병소의 완전절제가 어려운 경우에 근치적 방사선치료를 시도한 증례들이 보고 되었으나 흔하지 않으며, 또한 자세한 방사선치료 방법 및 결과에 대하여 알려진 것은 매우 적다 [7,12,13]. 방사선치료는 대개 코발트 원격 치료기를 이용하여 하루 200 cGy, 주 5회로 총 5000 cGy를 외부조사 하였다. Singer와 Deutsch [12]는 측두골에 발생한 골모세포종을 수술한 후 재발하여 방사선치료를 시행하였으며 10년간 재발하지 않고 추적중인 환자를 보고하였으며, Berberoglu 등 [7]은 4-6번 경추에 발생한 골모세포종 환자에서 수술후 재발하여 방사선치료를 시행하였으나, 2년 후에 다시 재발하였다고 보고하였다. 그리고 Lichtenstein과 Sawyer [15]는 공격성 골모세포종인 경우 완전 절제를 하지 못하면 재발 가능성이 높으므로 반드시 술후 방사선치료를 하여야 된다

고 주장하였다. 그러나 McLeod 등[2]이 골모세포종의 방사선치료 후 10년 뒤에 악성섬유육종이 발생한 증례를 보고한 후, 방사선치료를 기피하는 경향도 있다.

본 증례는 경추에 발생하여 빠른 성장을 보인 공격성 골모세포종으로, 수술 후 재발 가능성을 줄이기 위하여 방사선치료를 시행한 경우이며 아직 추적관찰 기간이 짧아 치료결과를 판정하기는 어렵다.

골모세포종의 치료에서 방사선치료의 역할은 아직 정립되지 않았으나, 수술이 불가능한 경우, 부분절제 후 혹은 수술 후 재발한 경우에 효과적인 치료법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Dahlin DC, Johnson EW. Giant osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg (Am)* 1954;**34**:559-72.
2. McLeod RA, Dahlin DC, Beabout JW. The spectrum of osteoblastoma. *Am J Roentgenol* 1976;**126**:321-35.
3. Dahlin DC. Osteoblastoma, osteoclastoma, postradiation sarcoma of bone and sarcoma arising in Paget's disease. *Textbook of Uncommon Cancer*. Chichester; New York: Chichester; 1988. p.839-54.
4. Syklawer R, Osborn RE, Kerber W, Glass R. Magnetic resonance imaging of vertebral osteoblastoma: a report of two cases. *Surg Neurol* 1990;**34**:421-6.
5. Lucas DR, Unni KK, McLeod RA, O'Conner MI, Sim FH. Osteoblastoma: clinicopathologic study of 306 cases. *Hum Pathol* 1994;**25**:117-34.
6. Unni KK. *Dahlin's Bone Tumor. General Aspect and Data on 11,087 Cases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
7. Berberoglu S, Oguz A, Aribal E, Ataoglu O. Osteoblastoma response to radiotherapy and chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1997;**28**:304-9.
8. De Souza Dias L, Frost HM. Osteoblastoma of the spine. A review and report of eight new cases. *Clin Orthop* 1973;**91**:141-51.
9. Jackson RP, Reckling FW, Mants FA. Osteoid osteoma and osteoblastoma. Similar histologic lesions with different natural histories. *Clin Orthop* 1977;**128**:303-9.
10. Dorfman HD. Malignant transformation of benign bone lesions. *Seventh National Cancer Conference Proceedings* 1973.
11. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Sim FH, Unni KK. Osteoblastoma of the acetabulum. *Orthopedics* 1988;**21**:355-8.
12. Singer JM, Deutsch GP. The successful use of radiotherapy for osteoblastoma. *Clin Oncol* 1993;**5**(2):124-5.
13. Biagini R, Orsini U, Demitri S, Bibiloni J, Ruggieri P, Mercuri M, et al. Osteoid osteoma and osteoblastoma of the sacrum. *Orthopedics* 2001;**24**(11):1061-4.
14. Cohen DM, Dahlin DC, MacCarty CS. Vertebral giant-cell tumor and variants. *Cancer* 1964;**17**:461-72.
15. Lichtenstein L, Sawyer WR. Benign osteoblastoma: further observations and report of twenty additional cases. *J Bone Joint Surg* 1964;**46**:755-65.

자궁근종으로 전이된 유방암 1례

계명대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실 *

강선희 · 김유사 · 이상숙 *

A Case of Breast Cancer Metastatic to Uterine Leiomyoma

Sun Hee Kang, M.D., You Sah Kim, M.D., Sang Sook Lee, M.D. *

Department of Surgery, and Pathology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Although extrapelvic tumors have been considered to rarely metastasize to the uterus, primary breast carcinoma is the most common type involved. In March, 1995, a 46-year-old woman presented with hypermenorrhea. The pelvic examination showed that the uterus was about the size of 16 weeks gestation, symmetrically enlarged, nontender, and without adnexal pathology. Total abdominal hysterectomy revealed an infiltrating lobular carcinoma metastasized from primary breast carcinoma. We treated the patient by bilateral modified radical mastectomy, followed by chemotherapy and hormonal therapy. However, bone metastasis developed in 3 years after the operation, and she died of widespread metastasis in November, 2000. In this paper, we reviewed the incidence of extrapelvic malignancies metastasized to the uterus.

Key Words : Breast cancer, Uterine metastasis

서 론

골반외 악성 종양이 자궁으로 전이되는 경우는 매우 드물다. 그러나 자궁 체부로의 전이성 암 중 가장 많은 빈도를 차지하는 것이 유방암이며, 이들은 자궁내막보다는 자궁 근층으로 전이가 더 많다

[1]. 자궁근종으로 전이되는 유방암은 그 빈도가 더 적는데 [2-4], 근종으로 전이되는 악성 종양 또한 유방암에서 오는 경우가 가장 많다 [1,5]. 저자들은 자궁근종으로 수술한 환자에서 전이성 유방암이 진단되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

주소: 월경성 과다 출혈

병력: 46세 폐경전 여자로 3개월 전부터 발생하는 월경성 과다 출혈로 개인 산부인과 병원을 방문하여 자궁근종 진단 하에 계명대학교 동산의료원 산부인과로 전원되었다.

과거력: 임신력 5회, 출산력 4회, 인공유산 1회. 초경은 17세이며, 첫 출산은 25세였다. 마지막 월경일은 내원 10일전이었다.

이학적 소견: 내원 당시 안정된 활력징후를 보였으며, 부인과적 진찰상 질 내강에 출혈이 있었고, 전반적으로 자궁이 임신 14주 또는 16주 크기로 커져있었다. 골반내에 만져지는 종괴는 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액검사 소견은 혈색소 10.1 g/dL, 적혈구용적율 32.6%, 혈소판 257,000 개/ μ L였으며, 간기능검사 및 뇨검사는 정상이었다. 종양표시자는 CEA 2.86(정상 3.5 이하), CA15-3 84.81(정상 28.0 이하)였다.

방사선 소견: 골반 컴퓨터단층촬영 소견으로 복강내 커져 있는 림프절이 없이 자궁근종 이외의 특이 소견은 없었다.

수술 소견: 개복하여 전자궁적출술 및 좌측 난소절제술을 실시하였으며 자궁 근층내 근종으로 전반적으로 자궁이 커져 있으며, 양측 난소 및 난관에는 특이 소견이 없었다.

병리소견: 적출된 자궁은 여러 개의 종양이 돌출된 큰 공 모양을 하고 있었다. 자궁의 크기는 길이 12.5 cm, 폭 10.0 cm, 두께 9.0 cm 이었고 무게는 543 g이었다. 절단면상 자궁근층내에 자궁근종을 시사하는 8.0x7.5x7.0 cm 크기의 한 개의 둥근 단단한 종괴가 있었다. 자궁의 절단면은 전반적으로 약간 누른빛으로 단단하였다. 현미경 소견상 자궁경부, 내막 및 근층과 자궁근종에 미만성으로 침윤하는 한 줄로 배열된 둥근 종양세포들이 관찰되었다(Fig. 1). 종양세포의 배열이 유방에서 생긴 소엽암을 시사하여 유방에서 전이된 암을 의심하게 되었다. 동반 절제된 좌측 난소 및 난관에는 비정상적인 소견은 없었다.

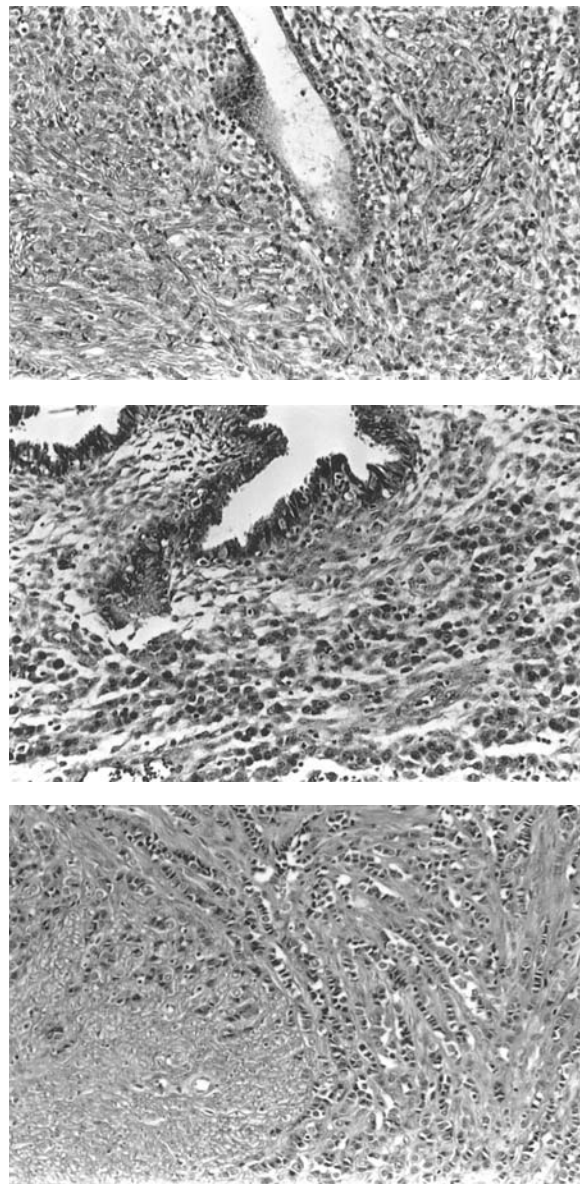


Fig. 1. Diffusely infiltrating strands of round to ovoid tumor cells in the 'indian-file' pattern in the whole uterus, including uterine cervix (A), endo- and myometrium (B) and leiomyoma itself (C) (H&E stain, x 100).

치료 및 경과: 외과로 전원되어 실시한 이학적 검사상 양측 유방에 경계가 명확지 않으며 불분명한 종괴가 촉지되었으며 이는 우측유방이 더 뚜렷하였다. 양측 액와에 유동성의 림프절이 촉지되었다. 유방 초음파검사 상 구조적 변화(architectural distortion)는 보였으나 뚜렷한 종괴는 형성하지

않았다. 단순 유방 촬영상에는 치밀 유방의 소견이 보이고 다른 특이한 소견은 없었다. 먼저 우측유방에 핵심 생검을 실시하여 침윤성 소엽 유방암으로 진단하고 술 전 FEC(5-FU, epirubicine, cyclophosphamide) 항암요법을 3 cycle 투여 후, 전신마취하에 우측 유방 변형 근치 절제술을 실시하였다. 초음파상에 보이는 좌측 유방의 구조적 이상 또한 술 중에 제거 하였다. 병리학적 결과 우측 유방의 침윤성 소엽암으로 크기는 6.0 cm, 림프절은 27개 중 22개에서 전이를 보였다(Fig. 2). 좌측 유방의 생검 결과 또한 침윤성 소엽암으로 진단되어 좌측 유방변형근치절제술을 실시하였다. 좌측 유방암의 크기는 3.2 cm, 림프절은 29개 중 5개에서 전이를 보였다. 호르몬수용체의 상태는 양측 유방 모두 에스트로겐수용체 양성이었다. 술 후 FEC 항암요법을 실시하고 타목시펜(Tamoxifen[®])을 투여하였다.

술 후 3년째, 정기적인 검사상 빈혈이 관찰되어 골수생검을 실시한 결과, 뼈 전이가 관찰되었다. 탁솔(paclitaxel, Taxol[®]) 항암제를 6차례 실시하였으나 1년 후 다시 뼈 재발이 관찰되고 종양표시장치의 증가로 젤로다(capecitabine, Xeloda[®]) 항암제를 실시하였다. 8개월 후에 간 전이에 의한 간부전, 신부전으로 유방암의 진단 후 4년 6개월 만에 사망하였다.

고 찰

자궁 체부로 전이되는 생식기 외의 악성 종양은 매우 드물다. Kumar와 Hart[1]는 자궁체부로의 전이가 있는 생식기외의 악성종양 환자 63례의 경우를 분석하여 유방이 46.5%로 가장 많았으며 다음으로 위, 췌장 순이라고 보고하였다. 자궁내막으로 전이가 되는 경우보다 자궁근층으로 전이된 경우가 더 많았다. 이들은 혼하지는 않지만, 비정상적인 자궁출혈이 있는 환자에서는 자궁으로의 전이성 암도 고려해야한다고 보고하였다. 자궁근층으로 전이된 경우도 13에서 발견되었다. Banooni 등[2]도 유방암을 진단 받은 후 자궁근층의 크기

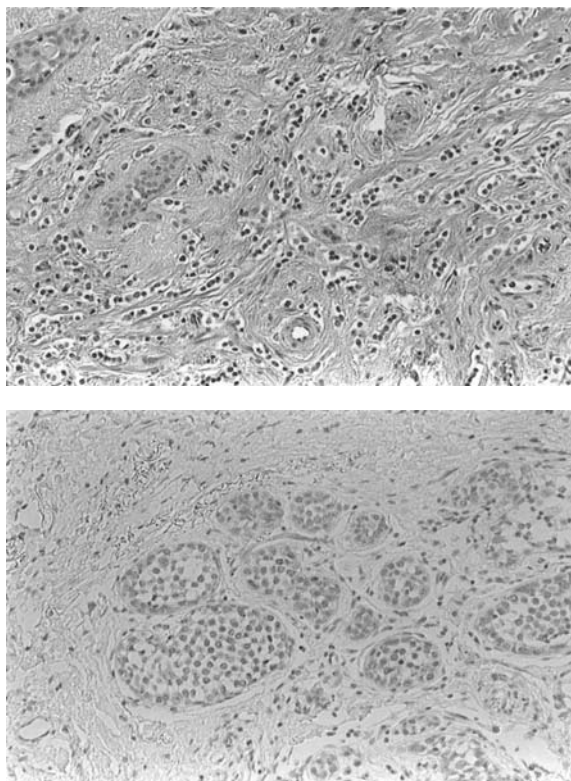


Fig 2. Diffusely infiltrating, single cell strands of 'indian-file' pattern in both breast tissues (A). Also found ar tumor cells confined to lobules (B) (H&E stain, x 100).

가 증가하면 반드시 생검을 하여 전이유무를 밝혀야 한다고 주장했다. 한편, 일본의 Sugiyama 등[5]은 자궁근층으로 전이된 종양 중 가장 흔한 골반외 종양은 위암이며, 그 다음으로 유방암이라 밝히며, 이는 암의 발생빈도에서 오는 인종적 차이라고 설명했다. Birdsall 등[6]은 유방암으로 진단 후 6년 뒤에 자궁근층으로 전이된례를 보고하였다. 이들은 전이성 유방암의 치료를 위해 양측 난소를 적출한 환자들 중 3분의 1에서 미세 또는 육안적으로 유방암의 난소 전이를 경험하였지만 자궁근층으로 전이되는 경우는 1례 뿐이라며, 난소와 자궁에 전이되는 빈도의 차이는 혈류의 차이라고 설명하였다. Taxy와 Trujillo[7]는 유방암이 자궁으로 전이된 4례를 보고하고 드물게 발생하는 전이장소에 대한 진단적인 접근을 강조 하였다.

본 증례의 경우는 자궁적출술 후 병리학적 결과

에 따라 유방암을 발견 및 치료한 경우로 국내 보고가 거의 없으며 본원에서 처음 경험하였으므로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers: a clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982;**50**:2163-9.
2. Banooni F, Labes J, Goodman PA. Uterine leiomyoma containing metastatic breast carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1971;**111**:427-30.
3. Weingold, AB, Boltuch SM. Extragenital metastases to the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1961;**82**:1267-72.
4. Beattie GJ, Duncan AJ, Peterson AJ, Williams ARW, Geirsson RT. Breast carcinoma metastatic to uterine leiomyoma. *Gynecol Oncol* 1993;**51**:255-7.
5. Sugiyama T, Toyoda N, Nose J, Kihira N, Ando Y, Ishihara A. Breast cancer metastatic to uterine leiomyoma: a case report. *J Obstet Gynecol* 1995;**21**:349-55.
6. Birdsall CJ, Dockerty MB, Pratt JH. Mammary carcinoma metastasis to uterine myoma. *Obstet Gynecol* 1964;**23**:229-31.
7. Taxy JB, Trujillo YP. Breast cancer metastatic to the uterus. *Arch Pathol Lab Med* 1994;**118**:819-21.

회장-회장 장중첩을 유발한 염증성 섬유성용종 1례

계명대학교 의과대학 진단방사선과 학교실, 병리학교실 *

김갑철 · 우성구 · 이희정 · 강유나* · 권중혁

A Case of Inflammatory Fibroid Polyp Producing Ileo-ileal Intussusception

Gab Chul Kim, M.D., Seong Ku Woo, M.D., Hee Jung Lee, M.D., Yu Na Kang, M.D. *,
Jung Hyeok Kwon, M.D.

Department of Diagnostic Radiology, and Pathology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : The inflammatory fibroid polyp of the small bowel producing ileo-ileal intussusception is a rare disease entity. We present herein a case of inflammatory fibroid polyp arising from the distal ileum which resulted in the ileo-ileal intussusception. We also reviewed the literatures in this field, especially in reference to characteristic features of the inflammatory fibroid polyp as well as its radiological aspects.

Key Words : Benign polyp, Ileum, Inflammatory fibroid polyp, Intestine, Intussusception

서 론

성인의 장중첩은 모든 장폐색에서 약 1%의 빈도로 발생한다. 장중첩은 약 95%에서 소아에서 발생하며 성인은 5% 전후의 발생을 보인다. 성인 장중첩의 80% 이상은 중괴에서 기인하며, 중괴 중에는 악성종양이 27-46%를 차지한다[1,2]. 그 외 양성종양, 선천성 이상, 소장벽의 국소 이상 등 다양한 원인이 있으며 원인불명의 장중첩은 13% 이하이다[2].

소장의 염증성 섬유성용종(inflammatory

fibroid polyp)은 매우 드문 양성 병변이며 비종양성 증식이다[3,4]. 저자들은 회장의 염증성 섬유성용종에 의해 성인의 회장-회장 장중첩이 초래된 1례를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자 : 배 ○ ○, 30세 남자

주소 : 복통과 구토

현병력 : 평소 건강하게 지내던 중 7일 전부터

배꼽 주위 복부에 간헐적 통증이 있었으나 별 치료 없이 지냈다. 내원 1일 전부터 담즙성 구토가 발생하였고 복부 동통이 심해져 내원하였다.

기왕력 : 특이 소견 없음.

검사실 소견 : 특이 소견 없음.

이학적검사 소견 : 복부는 약간 팽만되어 있었고 장음은 항진되어 있었으며 미만성 압통이 있었다.

영상 소견 : 단순복부촬영에서는 장폐색에 의한 다수의 공기-액체층을 보였다. 복부 전산화단층촬영에서는 회장-회장 장중첩과 저음영의 용종성 종괴, 그리고 소장폐색을 보였다.

치료 및 경과 : 개복수술을 시행하여 회장-회장 장중첩과 회맹관 30 cm 상방에서 장경 3 cm 크기의 종괴를 확인하였고 회장 분절절제와 문합술을 시행하였다. 수술 9일 경과 후 완치되어 퇴원하였다.

진단 : 회장의 종괴는 병리조직검사 결과 염증성 섬유성 용종으로 진단되었다.

고 찰

염증성 섬유성 용종은 드문 비종양성 증식이며 발병연령은 다양하고 남녀에서 비슷한 비율로 발생하는 것으로 알려져 있다. 주된 발생부위는 원위부 위장과 원위부 회장이며 드물게 대장과 식도를 포함하는 다양한 곳에서 발생할 수 있다[5,6]. 염증성 섬유성 용종은 1949년 Vanek에 의해 호산구 침윤을 보이는 위장의 점막하 병변으로 처음 보고되었다[4]. 그 이후 다른 용어로는 호산구성 육아종, 혈관주위 세포종, 염증성 가성종양, 호산구 침윤성 섬유종, 호산구성 위소장염 등으로 혼동되어 불리기도 하였다.

발생기전은 국소적 손상에 따른 비후성 조직반응으로 생각되고 있으며 감염, 알레르기, 수술, 외상 등과 다양한 관련성이 제기되고 있으나 정확한 원인은 밝혀져 있지 않다[5,6].

병리조직학적으로는 점막하 조직의 섬유모세포와 호산구가 우세한 염증세포 및 풍부한 혈관들로

구성된다. 일부 염증성 섬유성 용종의 경우는 매우 고혈관성이어서 종괴내 결합조직의 상당 부분이 혈관인 경우도 있다[5,6]. 병변의 조직에서 호산구가 넓게 분포하기도 하여 호산구성 위소장염과의 연관성 유무가 논의 되었으나 현재는 관련성이 없는 것으로 생각되고 있으며 주된 실질세포는 섬유모세포이며 면역조직화학적 특성은 조직구성 혹은 섬유조직구성 특성 (histiocytic or fibrohistiocytic nature)을 보인다[5] (Fig. 1&2).

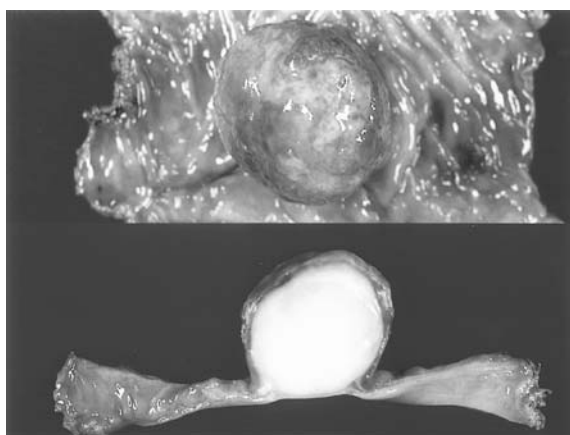


Fig. 1. Inflammatory fibroid polyp in the small bowel. A 3.0 cm-in-diameter, round sessile polyp attached to the mucosa of the small bowel from a 30-year-old male presenting with small bowel obstruction.

위장의 염증성 섬유성 용종은 대부분 내시경검사 도중 우연히 발견되며 소수에서 위출혈을 유발하거나 드물게 용종이 십이지장으로 탈출하여 위장폐색을 유발하기도 한다[7]. 점막하 종괴로 나타나며 위장의 내시경적 조직검사만으로는 감별이 어려우며 대개 내시경하 종괴 제거나 외과적 절제가 되어야 진단이 가능하다. 소장의 염증성 섬유성 용종은 복통과 구토를 동반하는 장중첩에 의한 장폐색이 주증상이며 드물게 장출혈을 주소로 내원하기도 한다[8,9]. 드문 형태인 식도의 염증성 용종은 연하곤란, 출혈 등을 유발하기도 하며 위-식도 연결부에 인접한 원위부 식도에서 주로 발생하며 위-식도 역류가 그 원인으로 생각되고 있다[4].

염증성 섬유성 용종의 영상소견은 경계가 좋은

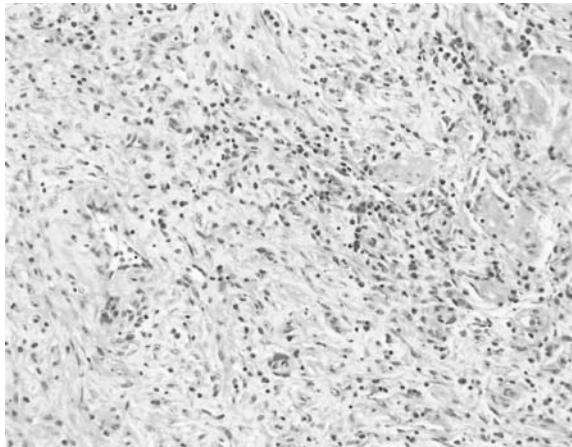


Fig. 2. Inflammatory fibroid polyp in the small bowel. Microscopic high power shows more cellular, fibroblastic area with reactive spindle cells, eosinophils and numerous blood vessels.

평활한 점막하 종괴로 나타나며 점막의 궤양을 동반하기도 한다. 무경(sessile)의 종괴 혹은 폴립양 종괴로 보이기도 하며 크기가 커질수록 폴립 형태로 장관 내로 돌출하는 경향을 보인다. 지방종, 평활근종, 평활근육종, 선종성용종, 위장관 간질종양, 그 외 여타의 장관내 점막하 종괴 등을 포함하는 양성 및 악성 위장관 병변과 유사한 형태를 보이므로 영상소견만으로는 다양한 감별이 가능하여 특이적 진단이 어렵다[10,11].

대부분의 염증성 섬유성용종의 크기는 3 cm 이하의 크기이나 장경 19 cm 크기까지 보고된 적이 있으며, 회장에서 발생한 경우가 위장에서 보다 크기가 큰 경향을 보인다[12].

장중첩은 근위부 장관이 원위부 장관 내로 함입되어 장폐색을 유발하는 질환이며 종양, 용종, 역전된 맹장기부, 맥켈씨 계실 등 다양한 질환이 병인이 되고 있다[1-3]. 근위부 장관이 원위부 장관 내로 함입되면서 전산화단층촬영 소견에서 특징적인 동심원 혹은 과녁 모양의 연부조직 종괴로 나타나며 측면상은 소시지모양을 보이게 된다[3]. 이때 종괴 내부로 장간막의 지방과 혈관이 함께 함입되어 동심원 소견 내에 혈관과 특유의 낮은 지방음영을 보여 진단의 단서가 된다. 유발원인이 되는 병변이 장중첩의 원위부 말단에서 관찰되는 경우

가 흔히 있으며 본 증례 역시 동심원상의 장중첩 소견과 장중첩 원위부 말단에서 저음영의 용종성 종괴를 잘 보여 주고 있다(Fig. 3).

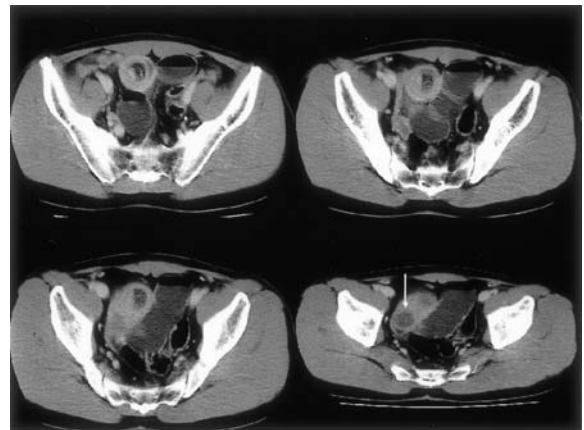


Fig. 3. 'Target or sausage' lesion consistent with intussusception. Selected images from abdomino-pelvic CT demonstrating a small bowel, ileo-ileal intussusception and about 3.0 cm sized a low attenuated polypoid mass (arrow) in the distal ileum.

요 약

염증성 섬유성용종은 비종양성 증식으로 매우 드문 양성 질환이다. 발생기전은 국소적 손상에 따른 비후성 조직반응으로 생각되고 있으며 정확한 원인은 밝혀져 있지 않다. 소장의 염증성 섬유성용종의 주증상은 복통과 구토를 동반하는 장중첩과 장폐색이며 장중첩에 의한 장폐색의 원인에 드문 질환이지만 염증성 섬유성용종의 가능성을 고려하여야 하겠다. 또한 분명한 양성질환이므로 악성종양과 감별되어야 하며 수술은 병변의 국소절제로 국한하여야 하겠다.

참고 문헌

1. Azar T, Berger DL. Adult intussusception. *Ann Surg* 1997;226:134-8.

2. Tito W, Sarr M. Intestinal obstruction. In: Zuidema G, editor. *Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1996, p395-6.
3. Bar-Ziv J, Solomon A. Computed tomography in adult intussusception. *Gastrointest Radiol* 1991;**16**:264-6.
4. Slavin G. Tumor and tumor like conditions. In: Booth C, Neale G, editor. *Disorders of the Small Intestine*. Oxford: Blackwell Scientific; 1985, p.371-2.
5. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1996, p.696.
6. Tito W, Sarr M. Intestinal obstruction. In: Zuidema G, editor. *Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1996, p.395-6.
7. Helwig EB, Ranier A. Inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1953;**96**:355-67.
8. Shih LN, Chang SL, Chuang SM, Kuo CF. Inflammatory fibroid polyp of the jejunum causing intussusception. *Am J Gastroenterol* 1997;**92**:162-4.
9. Dawson PM, Shousha S, Burn JI. Inflammatory fibroid polyp of the small intestine presenting as intussusception. *Br J Clin Pract* 1990;**44**:495-7.
10. Winkler H, Zelikovski A, Gutman H, Mor C, Reiss R. Inflammatory fibroid polyp of the jejunum causing intussusception. *Am J Gastroenterol* 1986;**81**:598-601.
11. David J. Kaufman, Sean Duerr, Pars Ravichandran Ingram M. Roberts. Inflammatory fibroid polyp of the ileum presenting as intussusception and obstruction, *Am J Gastroenterol* 2003;**98**(suppl 1):S148.
12. Sah SP, Agarwal CS, Rani S. Inflammatory fibroid polyp of the jejunum presenting as intussusception. *Indian J Pathol Microbiol* 2002;**45**:119-22.

두경부에 발생한 Castleman병 2례

계명대학교 의과대학 이비인후과학교실

송달원

Two Cases of Castleman's Disease in Head and Neck

Dal Won Song, M.D.

*Department of Otolaryngology
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Castleman's disease is histologically a kind of atypical lymphoproliferative disorders of unknown cause, characterized by massive proliferation of lymphoid tissue. Two histologic variations (hyaline-vascular and plasma cell) and two clinical types (localized and multicentric) have been described. The author experienced 2 cases of Castleman's disease (hyaline-vascular, plasma cell). The first case was a 52 year-old female presented with a single lateral neck mass which was diagnosed as hyaline-vascular type by excisional biopsy. The second case was a 54 year-old male presented with both cervical, both axillary and left inguinal lymphadenopathy. The diagnosis of plasma cell type was confirmed by excisional biopsy of the right axillary nodes. The author reports herein the above two cases along with a review of pertinent literature.

Key Words : Castleman's disease, Hyaline-vascular type, Plasma cell type

서론

Castleman병은 1956년 Castleman 등[1]이 육안적, 방사선학적으로 흉선종과 유사하게 보이는 종격동 종양 중에서 현미경적으로 여포 및 모세혈관 증식을 보이는 양성 비특이적 림프절과다증식증 13례를 보고함으로써 알려진 원인미상의 양

성 림프증식성 질환이다. 1971년 Keller 등[2]에 의하여 초자질혈관(hyaline-vascular type)형과 형질세포(plasma cell type)형의 두가지 조직학적 아형으로 구분되었고, 1978년 Gaba 등[3]이 다수의 림프절 영역을 침범하고 임상적으로 이전의 국소형(localized)과는 다른 임상양상을 보이는 1례를 보고하면서 이를 다병소형(multicentric)으

로 명명하여 구분하게 되었다. 비록 조직학적 유형과 임상유형이 서로 맞지 않는 경우도 있지만 초자질혈관형은 대체로 국소형으로 발병하고, 형질세포형은 주로 다병소형으로 발병하며, 전신증상인 열감, 전신적 림프절병증, 비종대, 고감마글로블린혈증, 간기능 이상 등을 동반한다[2]. 저자는 Castleman병 초자질혈관형 1례와 형질세포형 1례를 각각 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 1

주소 : 우측 측경부 종괴

병력 : 52세 여자가 내원 1년 전부터 생긴 우측 측경부의 종괴를 주소로 내원하였다. 환자는 경부의 불편감과 우측 어깨의 동통을 호소하였으나 발한이나 체중감소, 발열, 전신허약감 등의 증상은 없었다.

과거력 : 특이 사항 없음.

신체검사 : 우측 쇄골하 삼각부에 미만성이며 다소 연성인 종괴가 촉지되었고 동통이나 압통은 없었다. 그외 다른 부위에 이상소견은 없었다.

검사실 소견 : 일반 혈액검사, 혈청 생화학검사항 빈혈이나 저알부민혈증은 없었고 갑상선기능검사는 정상이었다. 적혈구침강속도는 20 mm/hr로 정상범위였다. 세침흡인검사상 림프절의 반응성 과증식증이 있었고, 방사선학적검사항 흉부 단순촬영과 갑상선 스캔소견은 정상이었으나 경부 전산화단층촬영상 우측 level III, IV에 걸쳐진 비교적 균등하게 조영증강되는 타원형의 종괴가 발견되었다(Fig. 1).

치료 및 경과 : 림프절의 반응성 과증식증으로 의심하여 20일간 항생제를 투여하여 종괴 크기는 약간 감소하였으나 더 이상의 크기 변화가 없어 전신마취 하에서 종괴 적출술을 시행하였다. 수술 소견상 우측 level III, IV에 걸쳐진 4 x 5 cm 크기의 피막으로 잘 둘러싸인 회갈색 연성 종괴를 발견하고 제거하였으며 술후 조직검사상 중심부에 초자질화된 혈관들이 있고 주변에 여포중심세포들로 둘러싸인 초자질혈관성 여포들과 현저한 여포간 모세혈관 증식 소견을 보여 Castleman병의 초자질혈관형으로 진단되었다(Fig. 2&3). 환자는 수술 후 2년 6개월이 지난 현재까지 특별한 합병증 없고 재발없이 경과가 양호한 상태이다.

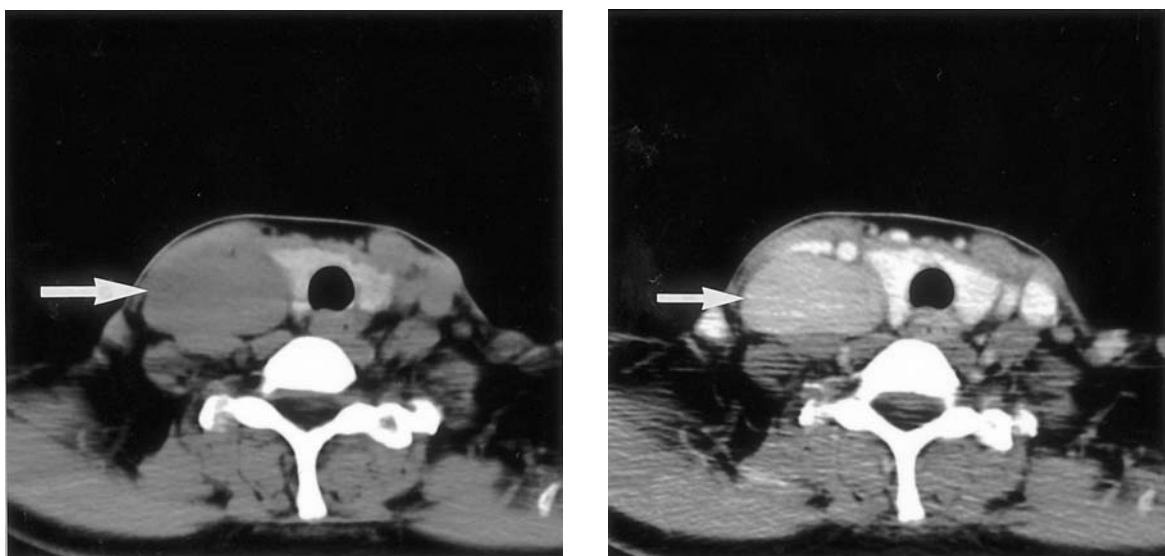


Fig. 1. Neck dynamic computer tomographic scan revealing a large oval shaped, well enhanced mass (arrow) lateral to the right thyroid gland (A: non-enhanced view, B: enhanced view).

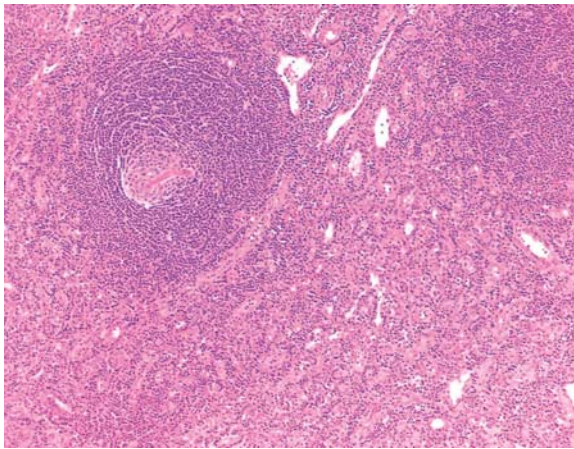


Fig. 2. Small follicular center exhibiting prominent central hyalinized vessel, is surrounded by concentric layers of follicular center cells (H&E stain, x 100).

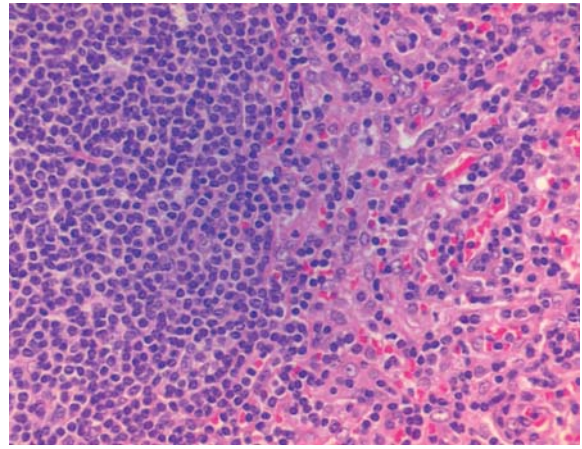


Fig. 3. The interfollicular area shows vascular proliferation and absence of sinuses (H&E stain, x 400).

증 례 2

주소 : 양측 경부 다발성 종괴

현병력 : 54세 남자가 1개월 전부터 생긴 양측 경부의 다발성 종괴를 주소로 내원하였다. 20일전 감기증상이 있었다고 하나 발열이나 체중감소, 발한 및 전신허약감 등은 없었다.

과거력 : 특이 사항 없음

신체검사 : 양측 악하삼각부와 경동맥삼각부, 우측 쇄골하삼각부에 다발성의 소형 림프절과 유사한 종괴들이 촉진되었고 동통이나 압통은 없었다. 그 외 다른 부위의 이상은 없었다.

검사실 소견 : 일반 혈액검사, 혈청 생화학검사항 빈혈이나 저알부민혈증은 없었다. 적혈구침강속도는 검사하지 않았다. 세침흡인검사상 염증반응과 비정형세포가 발견되었다. 연쇄상효소중합반응검사상 결핵균이 양성으로 나타났다.

치료 및 경과 : 결핵성 경부 림프절염의 진단 하에 항결핵약물요법을 1년 3개월간 시행하였고 종괴 크기가 감소하여 약물 투여를 중지하였다. 4개월 후에 다시 종괴 크기가 증가하여 결핵성 림프절염의 재발을 의심하여 약 1년간 항결핵약물요법을 추가로 실시하였으나 좌측 후두개삼각부와 양측 악하삼각부, 양측 경동맥삼각부에서 다수의 림프

절과 유사한 종괴가 촉진되었다. 다른 질환과의 감별을 위해 가장 저명한 종괴에 절제생검을 시행하여 반응성 과증식증의 결과를 얻었다. 정기적으로 외래에서 추적관찰하였으나 1년이 지나도 종괴가 계속 남아있어 다시 가장 저명한 종괴를 절제생검하여 atypical lymphoid hyperplasia의 소견을 얻었다. 악성 림프종으로 진행가능성이 있는 조직검사 소견이므로 혈액종양내과에 협의진료하였다. 혈액종양내과 외래 추적관찰 도중에 양측 액와부와 좌측 서혜부에 림프절종대가 또다시 나타나 우측 액와부 림프절을 절제생검한 조직검사 소견에서 대형의 여포들과 여포간 부위에 현저한 형질세포 침윤이 관찰되어 Castleman병의 형질세포형으로 최종 진단되었다(Fig. 4&5). 환자는 혈액종양내과에서 특별한 치료없이 관찰 중이며 현재까지 악화소견은 없는 상태이다.

고 찰

Castleman병은 1956년의 Castleman의 보고 [1] 이후 여포성 림프세망종 (follicular lymphoreticuloma), 혈관 여포성 림프절 증식증 (angiofollicular lymph node hyperplasia), 양성 거대 림프종 (benign giant lymphoma) 등의 이름

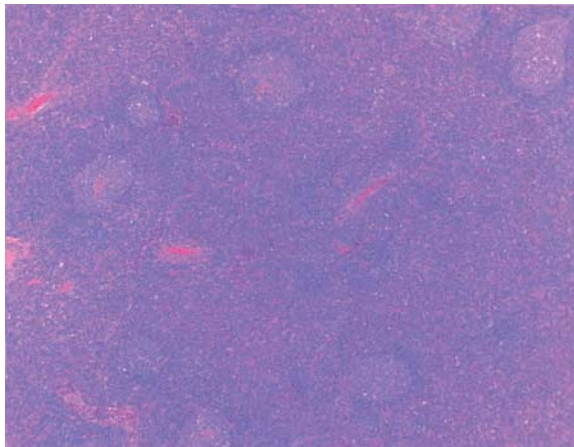


Fig. 4. The axillary lymph node show many lymphoid follicles with prominent central vessels, surrounded by concentric layers of follicular center cells (H&E stain, x 40).

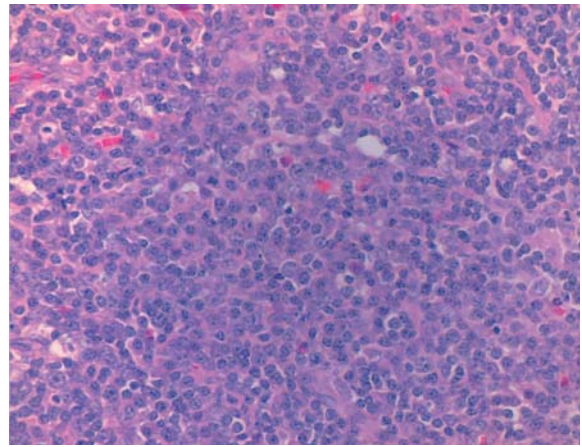


Fig. 5. Interfollicular area of the axillary lymph node shows diffuse sheets of plasma cells masking vascular proliferation (H&E stain, x 400).

으로 불리어져 왔다[4].

발생부위는 70%가 종격동에서 발생하나 말초 림프절, 후복강, 골반부, 액와부, 폐실질에서도 발생 가능하며, 경부에서의 발생율은 5%이다[2].

국내에서 조정희 등[5]이 1973년부터 1989년까지 경험한 17례 중 경부에서 발생한 5례, 정소영 등[6]이 1977년부터 1995년까지 경험한 9례 중 경부에서 생긴 2례를 보고하였다.

조직학적으로는 1972년 Keller 등[2]의 연구에 의해 초자질혈관형과 형질세포형의 2가지 유형으로 구분되고 있다.

초자질혈관형은 조직학적 유형중에 약 90%를 차지하며 현미경 소견상 작은 초자질혈관성 여포들(hyaline-vascular follicles)과 여포간 모세혈관 증식(interfollicular capillary proliferation)이 특징적이다. 발생연령은 8세에서 66세까지 보고되고 있고 남녀의 차이는 없다. 대부분 자각증상이 거의 없어 종격동 종괴로 신체검사상 우연히 감지되는 경우가 많고 간혹 종괴에 의한 기도나 기관지의 압박증상으로 인한 기침, 호흡곤란, 객혈을 일으키기도 한다[2]. 증례 1은 수술 후 조직검사 결과에서 초자질혈관성 여포들과 여포간 영역에 모세혈관 증식의 소견을 보여 초자질혈관형으로 진단이 되었다.

형질세포형은 약 10%를 차지하며 현미경 소견상 대형의 여포들(large follicles)과 여포간 영역의 형질세포 침윤이 특징적이다. 연령 및 성별 분포는 초자질혈관형과 유사하나 발열, 발한, 피로감 등의 전신증상이 동반되는 경우가 많고 빈혈, 적혈구침강속도 증가, 고글로불린혈증, 저알부민혈증, 혈소판 증가와 비종대 등의 이상 소견이 동반될 수 있다[2]. 증례 2는 최초에는 세침흡인검사와 연쇄상효소중합반응검사서 결핵성 경부 림프절염으로 진단되어 약 2년간 항결핵약물요법으로 치료한 후에도 종괴가 있어 실시한 절제생검에서도 각각 반응성 과증식증, atypical lymphoid hyperplasia로 결과가 나왔다. 최종적으로 액와부에 실시한 절제생검에서 다수의 여포와 여포간 형질세포 침윤이 관찰되어 비로소 Castleman병 형질세포형으로 진단된 예로 결핵과 동반되었거나 아니면 결핵 치료 도중에 발병했을 가능성도 배제할 수 없을 것으로 생각된다. 1981년 Kemeny 등[7]에 의해 장간막의 결핵성 림프절병증에서 Castleman병이 병발된 것으로 의심되는 1례가 보고된 바 있다.

임상적으로는 1978년 Gaba 등[3]이 59세 여자에게서 좌측 액와부와 후복강 그리고 비장을 침범한 Castleman병 1례를 보고하면서 다병소성으로 명명하여 이전까지의 국소성과 구분하게 되었다. 국소성은 조직학적으로 초자질혈관형이 대부

분이나 형질세포형도 나타날 수 있고 다병소성은 조직학적으로 형질세포형이 많으나 초자질혈관형에서도 보여질 수 있다. 다병소성은 여러 림프조직을 침범하여 산재성으로 림프절이 종대되며 다른 장기의 침범 소견도 보인다. 주로 중년 이후의 남자에게 호발하고 전신증상과 말초부위의 다발성 림프절병증, 비종대, 고감마글로블린혈증의 동반이 특징적이다[4]. 임상경과는 만성적으로 호전과 악화를 반복하거나, 갑작스럽게 진행하여 사망에 이르는 두 가지 경우가 있고 악성 림프종 및 카포시육종이 발생할 수 있어 지속적이고 엄밀한 추적 관찰이 필요하다[8,9].

방사선학적으로는 전산화단층촬영이 유용하며 조영증강이 잘되는 균일한 음영농도의 연조직 종괴로 나타나며 자기공명영상에서는 T1 강조영상에서는 저도 내지 중등도의 신호강도를 보이며 T2 강조영상에서는 고도의 신호강도를 보인다[10].

치료는 조직학적 유형에 관계없이 임상적으로 국소형이면 완전한 수술적 제거로 완치 가능하며 재발은 거의 없으나 다병소성은 진행성으로 악화되는 경과를 보여 진단과 동시에 고용량의 스테로이드나 항암화학요법을 사용하는 것이 권장되고 있다[11]. 폐혈증이나 폐렴 등의 감염이 사망의 원인이나 신부전, 악성림프종, 카포시육종 등이 사망의 원인이 되기도 한다[12-14].

본 증례 1은 국소형이므로 수술적 제거로 치료되었으나 증례 2는 최초에는 양측 경부에만 있었다가 나중에 양측 액와부, 좌측 서혜부의 다수의 림프절을 침범하였으므로 임상적으로 다병소성에 해당된다. 하지만 현재까지의 임상경과에서는 더 이상 진행되는 소견이 없어 주기적인 외래 추적 관찰만을 시행하고 있다.

Castleman병은 두경부에 무증상의 단일 종괴로 나타나거나 전신증상을 동반한 다발성 종괴로도 올 수 있어 이비인후과 영역에서 외래환자의 감별진단에 포함되어야 하며 의심시에는 조직학적 검사로 확인하고 임상적으로 그 유형을 판단하여 치료를 시행하여야 할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;**9**:822-30.
2. Keller A, Hochholzer L, Castleman B. Hyalin-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;**29**:670-83.
3. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;**69**:86-90.
4. Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. *Human Pathology* 1985;**16**(3):202-5.
5. 조정희, 박성희, 김용일. 거대림프절증식증. *대한병리학회지* 1990;**24**(3):204-14.
6. 정소영, 한지숙, 장준, 김세규, 김성규, 이원영. Castleman씨 병 9예에 대한 임상적 고찰. *대한내과학회지* 1996;**51**(1):88-93.
7. Kemeny F, Kenedy JL, Rautureau J, Amouroux J. Angio-follicular lymph node hyperplasia or Castleman tumour in contact with mesenteric tuberculosis lymphadenopathy. *Semaines des Hopitaux* 1981;**57**(7):393-6.
8. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Human Pathology* 1985;**16**(2):162-72.
9. Frizzera G, Massarelli G, Banks PM, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. *Am J Surg Pathol* 1983;**7**(3):211-31.
10. Freeman SJ, Irvine GH, Glew D. Case report: cervical Castleman's disease shown by CT and MRI. *Clin Radiol* 1994;**49**:721-3.
11. Herrada J, Fernando C, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman's disease. *Ann Intern Med* 1998;**128**:657-62.
12. 송용호, 황선호, 이재웅, 김인순, 안유현, 김호중

- 외. Multicentric Castleman병 1예. *대한암학회지* 1995;**27**(4):696-702.
13. Dickson D, Ben-Ezra JM, Reed J, Flax H, Janis R. Multicentric giant lymph node hyperplasia, Kaposi's sarcoma, and lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1985;**109**:1013-8.
14. 권소정, 제석준, 이동엽, 이병기, 황중하, 이증기 외. 악성 림프종으로 진행된 형질세포형의 Castleman병 1예. *대한내과학회지* 1999;**56**(1):124-8.

남성에서의 간세포선종 1례*

계명대학교 의과대학 내과학교실

이정민 · 홍윤석 · 이현웅 · 정우진 · 황준영 · 박경식 · 조광범 · 황재석 · 안성훈

A Case of Hepatocellular Adenoma in Male

Jung min Lee, M.D., Yoon Seok Hwang, M.D., Hyun Ung Lee, M.D.,
Woo Jin Chung, M.D., Jun Young Hwang, M.D., Kyung Sik Park, M.D.,
Kwang Bum Cho, M.D., Jae Seok Hwang, M.D., Sung Hoon Ahn, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Hepatocellular adenoma is a rare benign tumor of the liver which occurs often in women of childbearing age and commonly associated with the long-term use of oral contraceptives. Hepatocellular adenoma has also been reported in men with glycogenosis or taking androgenic compounds. The occurrence of hepatocellular adenoma in men with no predisposing factors is very rare. We experienced a case of histopathologically confirmed hepatocellular adenoma in man without predisposing factors. In this case, 61 years old man presented with upper abdominal discomfort. Ultrasonography and computed Tomography showed hepatic mass. Hepatic resection was performed, and hepatocellular adenoma was histologically confirmed.

Key Words : Hepatocellular adenoma, Male

서론

간세포선종은 비교적 드문 간의 양성종양으로 경구용 피임약의 사용이 보편화되기 전에는 매우

드물었으나 최근 이 약제의 사용이 늘면서 점차 발생이 증가하고 있으며 [1] 대부분 장기간의 피임약 복용력이 있는 여성에 잘 발생한다 [2,3]. 남성에서는 대사성 질환을 가지고 있거나 장기간의 남성호

* 이 논문의 요지는 2002년도 52차 대한소화기학회 춘계학술대회에서 포스터로 발표하였음.

르몬을 복용한 경우 드물게 발생하며 이러한 과거력이 없이 발생하는 경우는 매우 드물다. 저자들은 상복부 불편감을 주소로 내원한 남성에서 대사성 질환이나 장기간의 남성호르몬을 복용한 병력이 없이 발생한 간세포선종을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

61세 남자가 3주전부터 악화되는 상복부 불편감을 주소로 계명대학교 동산의료원에 왔다. 환자는 약 2년전부터 간헐적으로 상복부 불편감을 느껴왔으나 검사를 시행하지는 않았으며 최근에 증상의 악화가 있어 내원 전 개인의원에서 시행한 복부 초음파검사상 간 좌엽에 6 cm 가량의 불균일하고 음영이 약간 감소된 종괴가 보였고, 이에 대한 검사를 위하여 내원하였다. 과거력과 가족력에 특이한 사항은 없었으며, 평소 주 3회 소주 1병 정도를 30년 동안 섭취하였다. 입원시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 75 회/분, 호흡수 24 회/분, 체온 36.5°C였다. 비교적 건강해 보였으며 의식상태는 명료하였고 결막은 창백하지 않았고 황달은 관찰되지 않았다. 안면부 혈관확장이 관찰되

었으며, 흉부 청진에서 특이 소견은 보이지 않았고, 복부 촉진에서 종괴 등이 만져지지 않았다. 내원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 8,500/ μ L, 혈색소 13.9 g/dL, 적혈구용적율 42%, 혈소판 176,000/ μ L 소견을 보였다. 혈청생화학검사에서 총단백/알부민 7.3/4.6 g/dL, 총빌리루빈 0.5 mg/dL, AST/ALT 43/46 IU/L, BUN/Cr 14/0.6 mg/dL, Na/K 135/3.7 mEq/L 였고, 공복시 혈당은 82 mg/dL, 총 콜레스테롤 193 mg/dL 였다. HBsAg 음성, anti-HBs 음성, anti-HBc 양성이었다. α -태아단백은 1.77 ng/mL 였다. 요검사와 혈액응고검사는 정상이었다. 컴퓨터단층촬영상 3번 간분엽에 조영 전 불균일하고 저음영으로 보이며, 조영 후 과혈관성으로 조영증강되며, 지연기에 불균일하고 주변 간조직에 비해서 저음영으로 보이는 6 cm 가량의 종괴가 관찰되었고, 좌엽에 2개, 우엽에 4개의 작은 결절이 동반되는 소견을 보였다(Fig. 1). 방사선학적검사에서 간세포암을 의심하여 수술적 제거를 시행하기로 하였고, 수술 중 시행한 초음파검사에서도 불균일한 분엽성의 종괴 소견으로 간세포암으로 진단하고 수술적 제거를 시행하였다(Fig. 2). 제거된 종괴에서 피막으로 둘러 싸여 있지 않고 경계가 명확하게 구분되는 종괴가 보였으며(Fig. 3), 현미경 소견상 간세포의 지

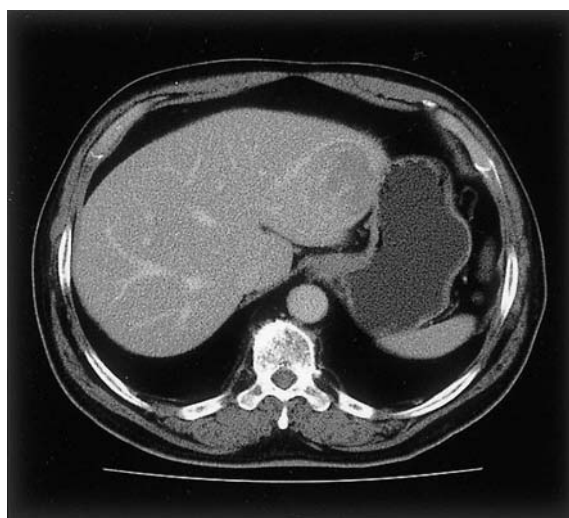
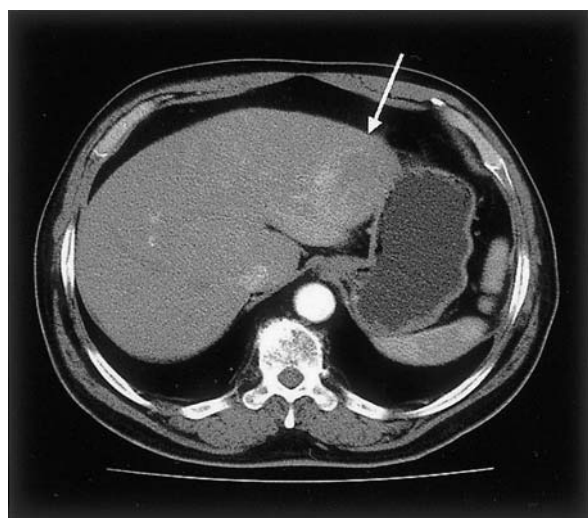


Fig. 1. An abdominal CT findings. The axial image of abdominal CT shows a 6 cm-sized mass enhanced on arterial phase (A) and wash out on delayed phase (B) in lateral segment of the liver.



Fig. 2. A intraoperative abdominal ultrasonographic finding. The image of ultrasonography shows a large multilobulated, inhomogenous and less echogenic mass in lateral segment of the liver.

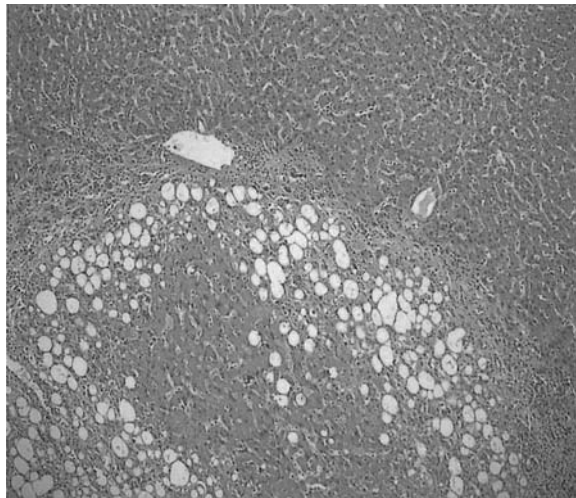


Fig. 4. A microscopic finding of resected liver specimen. The cut section shows a well demarcated mass composed of normal liver cells with fatty change. There is no portal tract and encapsulation (H&E stain, $\times 40$).

방 변성으로 경계가 명확히 구분되었고, 핵/세포질 비의 증가가 보이지 않았으며, 1-2층의 간세포로 배열되어 있으며, 유사분열 소견은 보이지 않았다 (Fig. 4). Reticulin염색상 간세포 배열이 잘 유지되었고, iron염색상 Kupffer세포가 염색이 되었으



Fig. 3. A gross finding of resected liver specimen. The cut ting surface of the specimen shows a 6 cm-sized well demarcated mass with hemorrhage and necrosis.

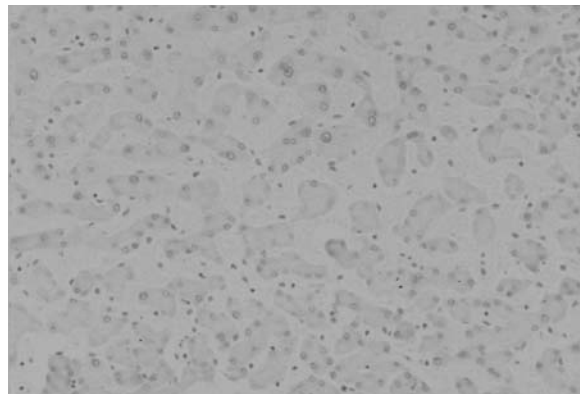


Fig. 5. A microscopic finding of α -fetoprotein stains. There are no stained cells.

며, α -태아단백 염색상 염색되는 세포가 보이지 않아 간세포선종으로 진단하였다(Fig. 5).

고 찰

간세포선종은 비교적 드문 간의 양성종양으로 장기간의 피임약을 복용한 가임기 연령의 여성에서 주로 발생한다. 남성에서는 남성호르몬의 복용력을 가진 경우나 1A형 또는 6형의 당저장질환을

가진 경우 발생할 수 있으나, 이러한 유발 인자 없이 발생하는 경우는 매우 드문 것으로 알려지고 있다[1]. 일반적으로 간세포선종은 백만명 당 1명 정도의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있고, 가임연령의 여성에서는 십만 명당 3명 정도의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있으며[4], 에스트로겐 등을 중단한 경우에는 자연 퇴화가 가능한 것으로 알려지고 있다[5].

현재까지 국내에서 보고 된 8례의 증례들을 종합하면 남자에서 오히려 흔하며 여성의 경우도 피임약과 관련이 없는 경우가 많았다는 보고가 있으며[6], 본 증례를 포함한 국내의 증례들이 외국의 보고들과 다른 양상을 보이는 것이 임상 양상이 달라서인지 증례보고 자체가 비전형적인 양상을 보이는 경우에 국한되어서 인지는 불확실하다.

간세포선종은 80% 가량에서 단독으로 발생하며[7], 발견 당시에 크기가 커서 47%에서 진단 당시 크기가 10 cm 이상이라는 보고도 있다[8]. 간세포선종은 특징적으로 종괴의 가장 자리를 따라 굵은 혈관이 주행하고 이 혈관 밖으로 성장이 가능하여 출혈, 괴사 또는 드물게 파열이 가능하므로 [4,9], 간 내 종괴의 발견 시에 이를 고려해야 함은 중요한 일이다. 그러므로 종양의 위치와 숫자, 크기가 절제 가능한 경우는 수술을 시행하며, 절제가 적합하지 못할 경우에는 복용중인 피임약 및 남성호르몬을 중단하고 반복적인 영상진단으로 추적검사를 시행하는 것으로 되어 있다.

간 내에 발생하는 국소 결절성 증식이나 간세포선종과 같은 양성 결절성 병변의 발생 기전으로 비정상적인 간 내 혈액 순환이 관여한다는 의견이 있다[10]. 예를 들어 Kumagai 등[11]은 혈전 등으로 인하여 혈관이 좁아지거나 폐쇄된 부위 이하에 심한 혈액순환의 장애로 인하여 세포위축이 오고 경한 혈액순환의 장애를 받은 부위에서 상대적 비대가 초래되어 결절을 형성한다는 주장을 하였는데, 이러한 보상적 조직재생 과정의 결과로 결절성 병변이 발생할 것이라는 주장에도 그 인과관계의 증명에는 여러 가지 문제점들이 제기 되고 있다 [10]. 간세포선암의 방사선학적 소견으로 초음파상에서 주변 간조직과 비교하여 경계가 잘 구분되

는 증가된 음영의 종괴로 흔히 관찰되며 내부에 출혈이나 괴사가 동반 될 경우에 음영이 증가 혹은 감소된 부위가 동반되어 나타나기도 한다. 조직학적으로 정상 혹은 조금 비전형적인 간세포로 구성되어 있으므로 전산화단층촬영 상에서 조영기에 정상 간조직에 비하여 고감쇄 소견을 보이며 조영전, 문맥기 그리고 지연기에는 정상 간조직과 거의 유사한 정도의 감쇄 소견을 보인다. 자기공명영상에서는 간세포선종은 35-77%에서 T1, T2 강조영상에서는 고강도 신호를 보이는데[12] 이는 선종 내의 지방 성분이나 출혈 여부에 따라 변화가 있다.

간세포선종과 국소 결절성 증식은 젊은 여성에서 흔히 발생하며, 전산화단층촬영 상에서도 유사한 소견을 보이기도 한다. 그러나 국소 결절성 증식은 악성 변화를 하지 않고 출혈도 잘 하지 않지만, 간세포선종은 간세포암으로의 진행도 가능하므로 크기의 증가나 α -태아단백 등을 확인하여 악성으로 진행 여부를 확인할 필요가 있겠으며 [13], 간경변증 없이 젊은 성인에서 발생할 수 있는 fibrolamellar hepatocellular carcinoma와의 감별도 요하겠다.

요 약

간세포선종은 드문 간의 양성종양으로 경구용 피임약을 장기간 복용한 가임기 여성에서 주로 발생한다. 또한 간세포선종은 Type I glycogen storage disease와 같은 유전성 대사성 질환을 가지고 있거나 남성호르몬을 복용한 남성에서 보고된 바 있으나 위와 같은 유발인자 없이 남성에서 간세포 선종이 발생한 경우는 매우 드물다.

이 증례는 상복부 동통을 주소로 내원한 61세 남자에서 상복부 초음파, 컴퓨터단층촬영을 시행하여 간내 종괴를 발견하였고 수술적 절제를 시행하여 얻은 조직 검사상 간세포선종이 확진되었다. 이는 유발인자 없이 남성에서 간세포선종이 확진된 드문 경우이다.

참 고 문 헌

1. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. vol 2. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002, p.1590-2.
2. Alpert E, Ferrucci J, Athanasoulis C, Malta RA, Galdabini J. Primary hepatic tumor. *Gastroenterology* 1978;**74**(4):759-69.
3. Carrasco D, Prieto M, Pallardo L, Moll JL, Cruz JM, Munoz C, *et al*. Multiple hepatic adenomas after long-term therapy with testosterone enanthate. Review of the literature. *J Hepatol* 1985;**1**(6):573-8.
4. Morteale KJ, Ros PR. Benign liver neoplasms. *Clin Liver Dis* 2002;**6**(1):119-45.
5. Kawakatsu M, Vilgrain V, Erlinger S, Nahum H. Disappearance of liver cell adenoma: CT and MR imaging. *Abdom Imaging* 1997;**22**(3):274-6.
6. 김효중, 이정일, 홍성화, 장영운, 장린, 동석호 외. 국내에서 보고된 간세포 선종에 대한 임상적 고찰. *대한간학회지* 1997;P(suppl):S27.
7. Powers C, Ros PR, Stoupis C, Johnson WK, Segel KH. Primary liver neoplasm: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics* 1994;**14**(3):459-82.
8. Davis DC, Wulfeck D, Donovan MS. Hepatocellular adenoma: case report with Tc-99m SC uptake and radiologic correlation. *Clin Nucl Med* 1996;**21**(1):8-10.
9. Meissner K. Hemorrhage caused by ruptured liver cell adenoma following long-term oral contraceptives: a case report. *Hepatogastroenterology* 1998;**45**(19):224-5.
10. Kondo F. Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological analysis and introduction of a new concept. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;**16**(12):1319-28.
11. Kumagai H, Masuda T, Oikawa H, Endo K, Endo M, Takano T. Focal nodular hyperplasia of the liver: direct evidence of circulatory disturbance. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;**15**(11):1344-7.
12. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalensnik M. Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology* 2000;**214**(3):861-8.
13. Foster JH, Berman MM. The malignant transformation of liver cell adenomas. *Arch Surg* 1994;**129**(7):712-7.

궤양성대장염에 발생한 대장암 2례

계명대학교 의과대학 외과학교실

박 성 대

Two Cases of Carcinoma in Ulcerative Colitis

Sung Dae Park, M.D.

*Department of Surgery,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, involving primarily mucosa and submucosa of the colon. Adenocarcinoma of colon is being recognized with increasing frequency as a serious complication of chronic ulcerative colitis of extensive involvement and long duration. I report two cases of colonic carcinoma arising from chronic ulcerative colitis. The first case was 63-year old female suffering from a 15-year total colitis and far-advanced rectal cancer. Palliative extended left colectomy and Hartmann type transverse colostomy were done. Pathologic finding revealed chronic ulcerative colitis, dysplasia and mucinous adenocarcinoma. The patient died in one and half a year after the operation. The second case was 64-year old female with complaints of bloody diarrhea and pain in left abdomen for 1 month, without having been previously diagnosed of ulcerative colitis. Extended left colectomy was done under the diagnosis of advanced sigmoid colon cancer. Pathologic findings revealed ulcerative colitis in the left colon and mucinous adenocarcinoma in the rectosigmoid colon. The patient is still alive with chronic ulcerative colitis 10 years later.

Key Words : Colon cancer, Dysplasia, Ulcerative colitis

서 론

궤양성대장염은 직장과 결장의 점막과 점막하

층에 병변을 일으키는 만성재발성 염증성장염으로 구미에서 호발하는 질환으로 알려져 있지만 최근 국내에서도 그 발생보고가 증가하고 있다.

궤양성대장염은 그 발생원인이 잘 밝혀져 있지 않으나 임상경과가 만성적이므로 다른 대장질환에 비해 장내 또는 장외 합병증이 동반되는 경우가 많고 특히 병변부위가 넓거나 유병기간이 길어지면 대장암이 합병될 수가 있다.

구미에는 궤양성대장염의 발생빈도가 인구 십만명당 3-10명으로 상대적으로 대장암의 발생빈도도 증가하나[1-4] 국내에서는 구미에 비해 궤양성대장염 자체의 발생빈도가 적고 환경적 암발생 요인도 미약하며, 또한 장기관찰이 잘 안되었기 때문인지 궤양성대장염에서 발생한 대장암에 대한 보고는 적다[5-7].

저자는 지난 10년 동안 궤양성대장염에 병발한 대장암 2례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1.

68세 여자로 1994년 2월에 1년 전부터 점차 심해지는 변비, 하복부 동통, 혈변 및 후증기의 증상으로 내원하였다. 약 15년 전 개인의원에서 궤양성대장염의 진단을 받고 2년간 미상의 약물치료를 받았으나 그 후 13년간 별 증상 없이 지내다가 1년 전부터 위의 증상이 나타나기 시작하였다. 타 질환에 대한 과거력이나 가족력은 특기사항이 없었다. 이학적 소견으로는 만성질환을 앓는 전신외관, 하복부압통 및 항문직장수지검사상 출혈소견 등이 있었다.

혈액검사상 혈색소 9.5 g/dL, 적혈구용적율 31.5%, 혈소판 314,000/ μ L, 백혈구 3,980/ μ L 이었고, 혈청검사상 total protein 7.7 g/dL, albumin 4.0 g/dL, alkaline phosphatase 58 IU/L, ALT 26 IU/L, AST 14 IU/L, CEA 34 ng/mL, CA19-9 288.46 U/mL이었다.

대장조영술검사상 S자결장-직장 접합부 협착이 심하여 암이 의심되었고 근위부 대장에 팽기 소실, 우측 대장의 다발성 결절성 음영출현 및 회맹

장부의 변형 등 궤양성대장염 소견이 보였다(Fig. 1&2).

복부전산화단층촬영상 S자결장-직장 접합부에 주위 장기까지 침투된 큰 종괴와 근위부 대장의 광범위한 대장벽비후가 있어 각각 대장암과 궤양성대장염의 소견이 보였다.

수술 소견으로는 대장은 전체적으로 약간 짧아졌고 팽기는 어느 정도 소실되었고 장벽은 비후되었다. 암종괴는 상부 직장에 위치하면서 자궁에 유착되었고 소장간막에 다발성 미세과종이 있었다. 하장간막혈관 기시부에 다발성 림프절전이 소견이 보였다. 수술방식은 근치성이 없으므로 고식적 Hartmann형 좌측 대장·직장절제술, 횡행결장인공항문성형술 및 자궁적출술을 시행하였다.

병리학적검사에서 육안소견으로는 장내표면에 직경 5.5 cm 크기의 용기궤양성 종괴가 상부직장



Fig. 1. A spot film of double contrast barium study of RLQ shows a cone-shaped cecum, shortened and narrowed ascending colon with loss of interhastral fold, and numerous filling defects.



Fig. 2. On a spot film of rectum, focal, asymmetric narrowing of proximal rectum with tapered margin with rigidity was noted.

에 있었고, 암종괴는 자궁과 소장간막까지 침투되었다. 다른 부위의 장점막은 평탄하고 건조하였으며 심한 섬유화에 의한 협착소견을 보였다(Fig. 3).

현미경소견으로는 점액성선암은 장막을 넘었고 림프절전이는 암종괴 5 cm이내는 6개 중 3개, 5 cm 이상에는 3개 중 1개에서 양성이었다. 주위조직의 자궁벽과 소장간막에서도 전이가 확인되었다. 그 외의 대장 전역에 만성염증 소견, 음와농양, 가성용종 및 이형성(dysplasia)의 만성궤양성대장염 소견을 보였다(Fig. 4&5)

결과는 수술 후 합병증 없이 퇴원하였고

5-fluorouracil+mitomycin 정주화학요법을 시행하였다. 술 후 1개월에 혈청 CEA는 1.07 ng/dL로 정상이었다. 그러나 술 후 6개월에 6.50 ng/dL, 8개월에 29.5 ng/dL로 점차 상승하였다가 10개월에는 32.84 ng/dL까지 상승되었다. 술후 11개월째 장유착에 의한 장폐쇄 소견이 있어 개복술을 시행하여 소장-골반저벽 유착박리술을 시행하였고, 더욱 진행된 다발성 장간막전이도 확인되어 복강내 화학약물요법을 시행하였다. 그후 전신상태 불량과 경구 섭취장애로 입원하였다가 일차수술 후 1년 6개월 만에 사망하였다.

증례 2.

64세, 여자환자로 1993년 2월 내원 3주전부터 좌측 복통, 혈변 및 설사를 하였다. 수년간 간헐적으로 불규칙한 배변습관 장애가 있었으나 진찰받은 적은 없었다. 타 질환에 대한 과거력이나 가족력은 특기사항이 없었다. 이학적검사상 좌측 복부 압통이 저명하였으며, 직장수지검사상 종괴촉지는 없었으나 혈변소견이 보였다. 혈액검사상 혈색소 12.1 g/dL, 적혈구용적율 36.4%, 백혈구 4,200/ μ L, 혈소판 178,000/ μ L, 혈청검사상 total protein 8.0 g/dL, albumin 4.2 g/dL, alkaline phosphatase 70 IU/L, ALT 10.1 IU/L, AST 15 IU/L, CEA 3.61 ng/dL이었다.

대장조영술검사상 S자결장-직장접합 부위에 환상의 장협착 소견으로 암을 의심하였고, 좌측결장에 불규칙한 점막궤양과 내장감소로 궤양성대장염을 의심하였다. S자결장경이나 전대장내시경은 대장조영술상의 협착소견으로 시행하지 못하였다.

복부 전산화단층촬영사진 상 장벽의 비대칭적 환상비후로 암을 의심하였다. 수술소견은 직장-S자결장 접합부에 크기 4.0×5.0 cm의 종괴가 있었고, 하행결장은 외벽이 단단하고 강직하였는데 장절제 범위는 궤양성대장염 근치술보다는 암수술의 의미에서 전대장절제술보다는 좌측 대장절제술을 시행하였다.

병리학적검사상 육안소견으로는 대장내면 직장-S자결장 접합부에 크기 4×5 cm의 용기형 환

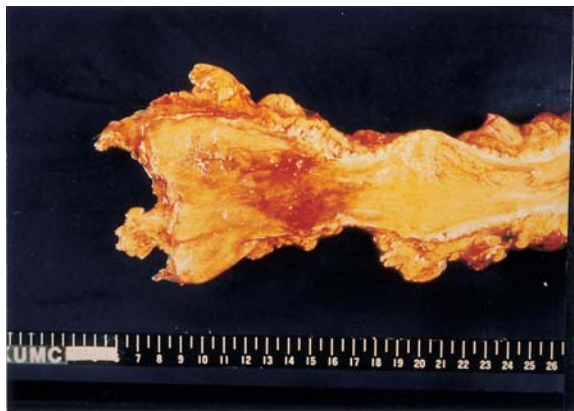


Fig. 3. The gross finding of the large intestine shows diffuse fibrotic mucosa with foci of hemorrhage and longitudinal ulcerative lesion and ill-defined mass in distal part.

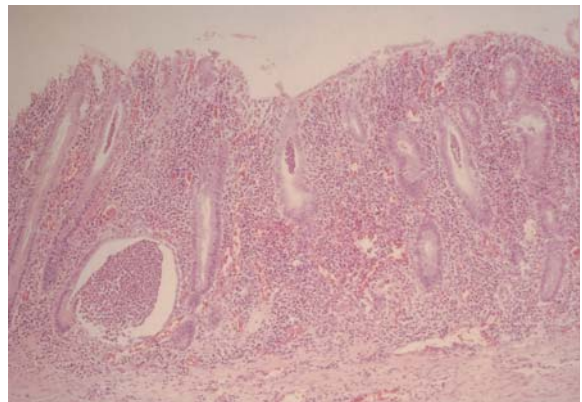


Fig 5. Mucosa of the large intestine shows increase in the number of inflammatory cells in the lamina propria, irregular shaped glandular structure and a few crypt abscesses (H&E stain, $\times 40$).

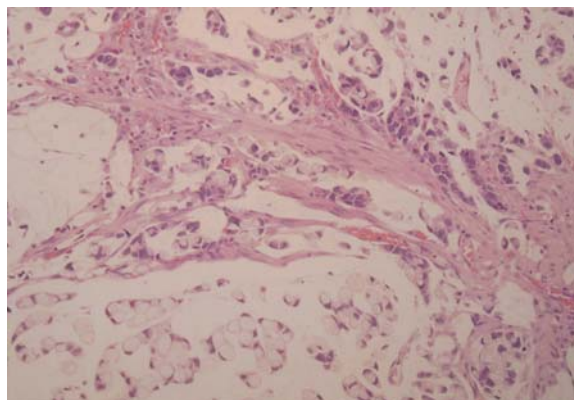


Fig. 4. The microscopic finding of the tumor mass shows numerous signet ring cells and hyperchromatic anaplastic cells, which are floating in the mucin pool and infiltrating into the mucosal wall (H&E stain, $\times 100$).



Fig. 6. The gross finding of the large intestine shows extensive hemorrhagic and edematous mucosa with longitudinal ulcer and thickened bowel wall (right), and an ill-defined ulcerative tumor mass with elevated margin (left).

상의 종괴가 있었고, 근위부점막은 충혈되었고 비후되어 내강협소가 되었으며 궤양도 있었다(Fig. 6). 현미경소견으로는 암은 점액성선암이었고 장막을 침투하였으며 림프절전이는 5 cm 이내 28개 중 2개가 전이되었고 5 cm 이상은 36개 중 전이는 없었다. 다른 부위의 하행결장점막은 긴 표재성궤양이 있었고 염증세포 침투와 국소적 음와농양이 있었다(Fig. 7).

추적 대장조영술상 현재도 궤양성대장염 소견이 보이고 있으나 직장암 재발소견은 없었다.

고 찰

1925년 Crohn과 Rosenberg[8]가 궤양성대장염과 직장암 환자 1례를 보고한 후 1928년 Bargen[9]이 궤양성대장염 환자에서 병발한 대장암 17례를 분석하여 발표함으로써 궤양성대장염의 대장암합병에 대한 관심이 고조되었다.

궤양성대장염에서 대장암 발생빈도는 보고자에 따라 1.7%[10]에서 11.1%[11]까지 차이가 있는데 3-5%가 일반적인 발생율로 보고[12]되고 있

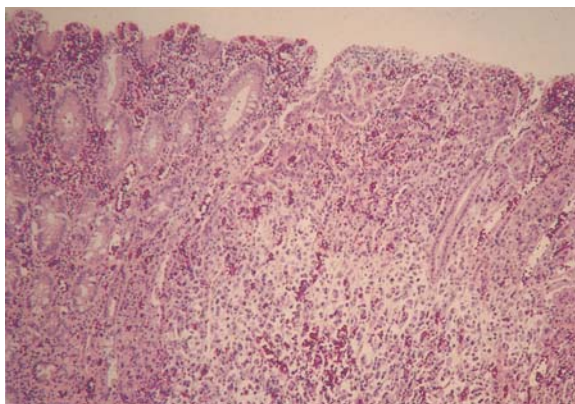


Fig. 7. The microscopic finding of the colorectal mucosa shows increase in the number of inflammatory cells in the lamina propria, glandular distortion, and irregular-shaped anaplastic glandular proliferation of tumor cells (lower) (H&E stain, $\times 100$).

다. 이 발생율의 차이는 생물학적, 유전적 또는 환경적 요소에 따라 다를 수 있으며 통계방법도 관여될 수 있다.

궤양성대장염의 암발생 비율이 일반인의 암발생보다 7~12배 더 높은 것으로 보고되고 있고 [13], 대장암의 1% 정도는 궤양성대장염에서 발생한다는 보고가 있다 [14]. 궤양성대장염 사망원인의 약 1/3에서 합병증이 원인이라는 보고도 있다 [15].

궤양성대장염의 원인은 아직도 확실치 않으나 만성염증이 대장점막에 지속되면서 여러 증세의 호전과 악화를 반복하는 특발성 대장질환이다. 이 대장염의 발암원인은 대장점막의 정상양상을 파괴시키는 만성염증의 배경에서 시작된다는 설이 가장 유력하다. 점막은 활동적 염증이 있거나 또는 위축되어 있고 이런 점막이 오랜기간에 걸쳐 박리와 재생을 반복해 상피의 유전적변이와 변이세포 주 확산에 의한 탈분화와 증식력을 획득하고 이형화가 진행되어 마침내 암화하는 것으로 생각된다 (dysplasia-cancer sequence).

일반적으로 궤양성대장염에 병발한 대장암의 발생빈도는 대장염의 병변의 정도나 범위, 유병기간 그리고 진단 당시의 연령과 밀접한 관계가 있다. 궤양성대장염 병변의 부위상 범위에 따른 대장

암 발생율은 전 대장의 병변시 13.5%, 좌측 대장의 병변시 5%, 직장에만 병변이 있을 경우 암발생은 거의 없다는 보고도 있고 [16], 좌측대장에 국한되었을 경우 전대장보다 암발생이 10년 늦어진다는 보고가 있다 [17]. 본 증례 중 1례는 대장염의 범위가 전 대장에, 1례는 좌측 대장까지 었다.

궤양성대장염 유병기간은 구미에서는 발병 10년을 기준으로 하여 암발생비율의 차이를 구별하는 경향인데, 첫 10년 내에는 2%에서 발생하다가 그 후는 매 10년마다 10~20% 증가한다는 보고 [18], 암발생예측이 15년에 3%, 20년 5%, 25년 7%가 된다는 보고 [19], 광범위대장염에서 20년 후 7.2%, 30년 후 16.5%의 발암율의 보고 [19] 등으로 보아 유병기간이 길수록 발암가능성이 더 증가함을 알 수 있다. 궤양성대장염의 진단당시의 연령은 병력기간과 같은 의미가 되는데 젊은 연령에 발병할수록 오래 살기 때문에 발암 위험도가 더 많다. 특히 15세에 진단되면 발암가능성이 40%라는 보고가 있고 [20], 발암율은 대장염 발병이 25세 이전이면 43%, 25세 이후는 34%라는 보고가 있다 [21].

궤양성대장염이 암발생까지의 증상기간은 1~36년까지 광범위하나 평균 15.3년이고 75% 이상에서 증상이 10년 이상 있었다 [22]. 궤양성대장염의 발병후 8~10년이 지나야 암발생이 시작되지만 8년 이전에 약 18%에서 발암했다는 보고도 있고 [23], 발병 25년 전후가 최고에 달한다고 한다. 그러나 또 10년 이상 무증상이라고 암이 방어되는 것도 아니다. 수 년간의 짧은 기간의 궤양성대장염 환자의 암발병 위험도는 불명기간동안 진단없이 지났거나 증상이 나타나지 않는 수도 있기 때문에 너무 과소평가해서는 안된다. 궤양성대장염의 발병증세에서 발암까지의 시간적 경과가 짧고 주변점막의 변화도 적다는 점에서 궤양성대장염에서 발암했다고 추정하기 곤란한 경우도 있으나 4년 이하의 임상경과로도 악성변화를 보았다는 보고도 있다. 본 증례 중 1례는 대장염 발병 15년 경과 후 암발생이 되었고 1례는 대장염 기간이 불분명하였다.

궤양성대장염대장암의 남녀발생비율은 구미에

서는 궤양성대장염의 발생비율과 비슷하게 1:1 정도이고[24], 발병연령은 궤양성대장염의 발병연령보다 10-20년 후 즉 40-50대에 가장 흔하고 [25] 산발성대장암보다 10-20년 빠르다. 본 증례는 모두 여자이고 60대였다.

궤양성대장염대장암의 증상은 대체로 궤양성대장염 환자에 나타나는 혈변, 설사를 비롯한 배변습관의 변화, 복통 등과 암증상인 식욕감퇴, 급격한 체중감소 또는 피로감이 동반될 수 있다.

암발생시 혈설사 이외에 대장부위에 따라 복부 종괴촉지, 대장폐쇄증, 변비와 직장후기증 등이 있다. 실제 증상만으로 궤양성대장염대장암의 진단이 어렵고 또 너무 암의심 증상을 간과해서는 진단이 늦는 수도 있다. 본 증례에서와 같이 궤양성대장염대장암의 약 반에서 궤양성대장염 증상이 장기간 없다가 나중에 암으로 진단되기도 하고 장기간 증상이 호전되었다가 갑작스런 악화를 보여서 암으로 진단되기도 한다.

진단은 직장수지검사로 직장내 종괴촉지 확인이 필요하고 대장조영술을 시행하여 궤양성대장염에서 보는 팽기소실, 다발성궤양, 장길이 단축과 수축, 내강협착, 가성용종형성 등의 소견 이외에 종괴음영과 심한 장협착 등의 암 의심소견을 확인한다.

궤양성대장염대장암은 종괴양상이 작고 납작한 경우가 많으므로 대장내시경을 시행하여 궤양성대장염에서 보는 소견인 과립상의 약한 점막, 표재성궤양, 미만성 발적, 가성용종 등의 발견이외에 종괴 또는 심한 협착 등의 암소견을 발견하고 다발성조직검사로 확인해야 한다. 본 증례에서와 같이 실제 궤양성대장염대장암의 2/3는 S자결장과 직장에 있으므로 S자결장경검사로도 많은 수가 진단이 된다[25]. 궤양성대장염대장암의 조기 진단은 대장염이 동시에 있는 수가 많기 때문에 증상, 내시경 또는 방사선검사로 힘들 때가 많다.

궤양성대장염대장암의 수술은 궤양성대장염이 직장에서 시작하여 우측 대장까지 병변이 퍼지고 대장점막에 넓게 산재하는 이행성 존재 가능성과 다발성 동시암 발생의 높은 비율 때문에 전대장절제술을 시행하는 것이 원칙이고 여기서 배변을 위

한 회장루조성술 또는 괄약근보존술식인 회장-항문문합술을 시행한다. 궤양성대장염대장암의 수술 영향인자로는 암발생위치, 병기, 직장기능상태, 다발성 여부, 병의 기간 및 연령 등이 관여한다. 정상 직장이면 전결장절제술과 회장-직장문합술을 시행한다든가, 노년층이면 고식적 전대장절제술과 회장루형성술을 한다든가, 젊은층에 예후가 양호할 병기에는 가장 좋은 술식인 전대장절제술, 직장점막박리술, 낭형성 회장-항문문합술을 시행한다. 비근직적 수술시에는 부위에 따른 부분장절제술과 단단문합술, 회장루형성술 또는 장우회술을 시행한다.

궤양성대장염대장암의 예후는 대체로 암 진행 병기에 따르는데 악성변화가 대장염증상에 가려서 진단이 늦어져 Dukes' C 이상이 많고 궤양성대장염대장암의 종양조직소견이 심한 악성질 즉 침투형, 저분화형, 점액형 등으로 전이나 침투가 빠르다. 본 증례는 육안적으로 암 침투에 의한 장협착이 심했고 조직학적으로 모두 점액형이 있고 병기는 Dukes' C 이상이였다. 이런 이유로 궤양성대장염대장암의 예후는 산발성대장암보다 나빠 18~40%의 5년 생존율을 보고하고 있으나[24] Hughes 등[25]은 각각 50%를 보고하였다. 본 증례에서 1례는 술후 1년 6개월에 사망하였고, 1례는 아직까지 생존하고 있다. 궤양성대장염 환자에 암발생을 감시한 경우 5년 생존율이 87%, 감시가 없었던 경우 55%의 보고가 있으므로 [26], 암감시로 조기암을 일찍 발견하면 5년 생존율을 더 증가시킬 수 있다.

궤양성대장염의 암발생을 줄이기 위해서는 첫째, 궤양성대장염이 악성화하기 전에 수술적응증이 된다면 전대장절제술을 시행하고, 둘째, 주기적 내시경에 의한 점막조직검사로 궤양성대장염대장암의 전단계 병변인 이행성을 조기발견하고 치료하는 것이다.

참 고 문 헌

1. Keighley MB, William NS. Etiology, epidemiology

- and natural history of ulcerative colitis. In: *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. Philadelphia: Saunders; 1993, p.1352-90.
2. Goliger JC. Ulcerative colitis. In: *Surgery of the Anus Rectum and Colon*. 5th ed. London: Bailliere Tindall; 1984, p.835-43.
3. Corman ML. Ulcerative colitis relation to carcinoma. In: Corman ML, editor. *Colon and Rectal Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1998, p.1101-10.
4. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and cancer. In: Berk J, editor. *Bockus Gastroenterology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1995, p.1364-73.
5. 박형동, 고용복. 궤양성대장염에서 병발한 대장암 1예. *외과학회지* 1986;**31**:524-9.
6. 한동수, 이창범, 이오영, 손주현, 윤병철, 최호순 외. 궤양성대장염에서 발생한 선암증 2예. *대한소화기학회지* 1997;**29**:258-65.
7. 장동경, 이국래, 김재규, 김용태, 정현채, 송인성, 외. 만성궤양성대장염의 추적관찰: 단기적 치료 반응 및 재발율을 중심으로. *대한소화기학회지* 1994;**26**:907-18.
8. Crohn BB, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1925;**170**:220-8.
9. Bagen JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Arch Surg* 1928;**17**:561-76.
10. de Dombal FT, Watt JM, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: carcinoma of the colon and rectum. *Br Med J* 1966;**1**:1442-7.
11. Counsell PB, Ducks CE. The association of chronic ulcerative colitis and carcinoma of the rectum and colon. *Br J Surg* 1952;**39**:485-90.
12. Sugita, A, Greenstein AJ, Ribeiro MB, Aufses AH. Survival with colorectal cancer in ulcerative colitis: a study of 102 cases. *Ann Surg* 1993;**218**:189-95.
13. Sloan WP, Bagen JA, Baggenstoss AH. Local complications of chronic ulcerative colitis based on the study of 2000 cases. *Proc Mayo Clin* 1950;**25**:240-4.
14. Choi PM, Kim WH. Inflammatory bowel disease: colon cancer surveillance. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;**24**:671-87.
15. Morowitz DA, Kirsner JB. Mortality in ulcerative colitis: 1930 to 1966. *Gastroenterology* 1969;**57**:481-90.
16. Heinemann TM, Greenstein AJ, Aufes H. Bolnick K, Yoelson S. Colorectal cancer in familial polyposis and ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1985;**28**:658-61.
17. Gyde SN, Prior P, Allan RN. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Cohort study of primary referral from three centers. *Gut* 1988;**29**:206-17.
18. Katzka I, Brody RS, Morris E, Katz S. Assessment of colorectal cancer risk in patients with ulcerative colitis: experience from a private practice. *Gastroenterology* 1983;**85**:22-9.
19. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990;**31**:800-6.
20. Itzkowitz H, Steven H. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;**26**:129-39.
21. Kewenter J, Ahlman H, Hulten L. Cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Ann Surg* 1978;**188**:824-8.
22. Shands WC, Dockerty MB, Bagen JA. Adenocarcinoma of the large intestine associated with chronic ulcerative colitis. Clinical and pathologic features of 73 cases. *Surg Obstet Gynecol* 1952;**94**:302-10.
23. Mayer R, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM, Madoff RD. Colorectal cancer in inflammatory bowel. *Dis Colon Rectum* 1999;**42**:343-7.
24. Ohman U. Colorectal carcinoma in patients with ulcerative colitis. *Am J Surg* 1982;**144**:344-9.
25. Hughes RG, Hall TJ, Black GE, Levin B, Moossa AR. The prognosis of cancer of the colon and rectum complicating ulcerative colitis. *Surg Obstet Gynecol* 1978;**146**:46-8.

26. Connell WR, Talbot TC, Britto N, Wilkinson KH, Kamm MA, Lennard-Jones JE, *et al.* Clinicopathologic characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994;**35**:1410-23.