

식도의 점막박리에 의한 출혈을 동반한 수포성 유천포창 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

황준영 · 박경식 · 조광범 · 황재석 · 안성훈

Esophageal Mucosal Desquamation with Hemorrhage in Bullous Pemphigoid; A Case Report

Jun Young Hwang, M.D., Kyung Sik Park, M.D., Kwang Bum Cho, M.D.,
Jae Seok Hwang, M.D., and Sung Hoon Ahn, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Bullous pemphigoid is a subepidermal blistering skin disease, usually occurred in the elderly. It is an autoimmune disease associated with circulating autoantibodies directed against structural components of hemodesmosome. Rarely, it can involve the esophagus, which can be complicated by upper gastrointestinal hemorrhage. We report a case of bullous pemphigoid with esophageal mucosal desquamation and hemorrhage in patient with chronic renal failure. (**Korean J Gastroenterol 2004;43:264-267**)

Key Words: Pemphigoid, bullous; Esophagus; Hematemesis; Kidney failure, chronic; Sepsis

서 론

수포성 유천포창(Bullous pemphigoid)은 주로 60세 이후에 발생하는 만성 수포성 질환으로 피부와 점막의 기저막대 성분인 반고소체(hemidesmosome)에 대한 자가항체를 가지는 자가면역 질환이며 표피하 수포를 형성한다.¹⁻³ 이러한 수포성 병변은 국소적 또는 전신 피부에 나타나며, 환자의 약 20%의 경우에는 구강점막에서 발생되고, 드물게 식도나 항문 또는 질점막에서 관찰된다.^{1,2} 식도에 병변이 발생하는 경우는 대부분 증상이 없지만 간혹 연하 곤란이나 대량의 출혈이 동반된다.^{4,6} 당뇨병, 건선, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 자가면역 갑상선염 등이 흔히 동반되며, 특히 만성 신부전증과 동반된 경우는 비교적 드물고 국내에서는 1예가 보고된 바 있다.⁷ 저자들은 만성 신부전증

으로 혈액투석을 받고 있는 환자에서 식도의 점막박리에 의한 출혈을 동반한 수포성 유천포창 1예를 경험하여 보고한다.

증 례

48세 여자 환자가 토혈을 주소로 내원하였다. 내원 12년 전 만성 사구체신염에 의한 만성 신부전증을 진단받았던 환자로 8년 전 신장 이식 수술을 받았으나 1년 전 만성 거부반응에 의한 신부전으로 다시 혈액투석을 받아 왔다. 내원 4개월 전부터 양쪽 전완부와 복부에 심한 소양감과 함께 다양한 크기의 긴장성 수포들이 발생하였으나 특별한 치료를 받지 않고 지냈다. 내원 3일 전부터 연하시 흉부 통증과 연하 곤란이 발생하였고, 내원 1일 전부터 소량의 선

접수: 2003년 12월 27일, 승인: 2004년 3월 27일
연락처: 박경식, 700-712, 대구광역시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (053) 250-7013, Fax: (053) 250-7088
E-mail: seenae99@dsmc.or.kr

Correspondence to: Kyung Sik Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine
194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7013, Fax: +82-53-250-7088
E-mail: seenae99@dsmc.or.kr



Fig. 1. Skin lesions. Blisters and erythematous macules on abdomen.

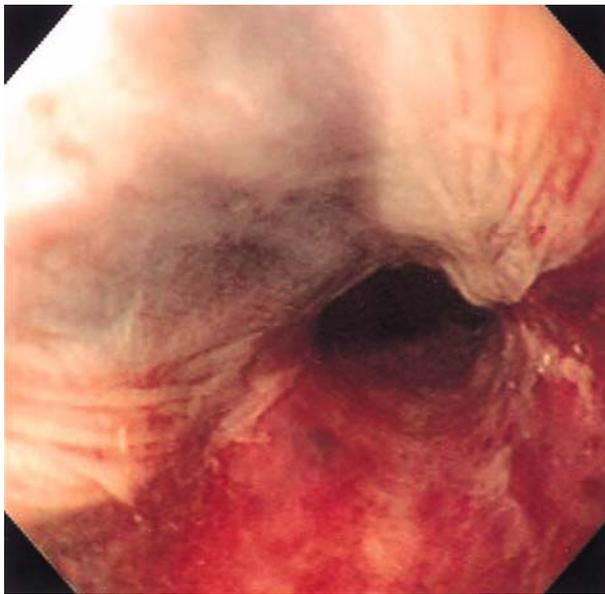


Fig. 2. Initial endoscopic findings. Diffuse desquamation of esophageal mucosa with hemorrhage.

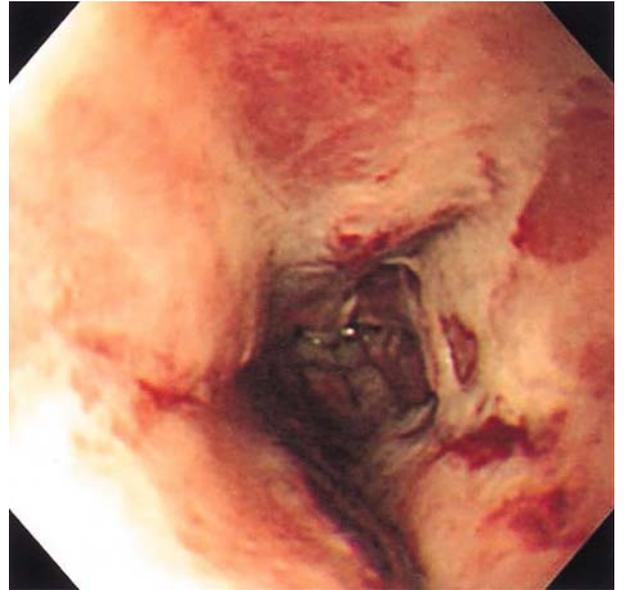


Fig. 3. Follow-up endoscopic findings. Regeneration of esophageal mucosa with easy contact bleeding.

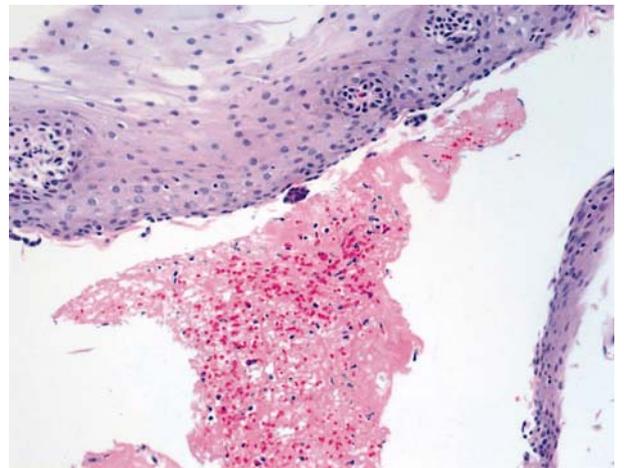


Fig. 4. Microscopic findings on esophagus. Separation of mucosal layer which is consisted with the intact entire mucosa, including basal cell layer (H&E, $\times 400$).

홍색의 토혈이 반복되어 응급실을 방문하였다.

내원 당시 혈압은 100/70 mmHg, 맥박 85회/분, 호흡 20회/분이었고, 체온은 36.9℃였다. 환자는 만성 병색이었으며, 결막과 안면이 창백하였다. 피부에는 양쪽 전완부, 복부, 양쪽 다리에 긴장성 수포를 동반한 홍반성 병변들이 관찰되었다(Fig. 1).

검사실 소견은 백혈구 8,330/mm³, 혈색소 8.8 mg/dL, 혈소관 206,000/mm³이었고, 혈청생화학검사서 BUN 80 mg/dL, Creatinine 15.1 mg/dL, 총 콜레스테롤 113 mg/dL, 총 단백 7.0 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, ALP 66 IU/L, AST 32 IU/L, ALT 5 IU/L이었다. 내원하여 시행한 상부위장관내시경검사서 식도 전체에 심한 점막 박리가 있었고, 박리된 부위에 선홍색 혈액과 혈괴가 관찰

되었다. 그러나 지혈이 필요한 병변은 관찰되지 않았다. 이러한 병변들은 구강점막까지 이어져 있어 인두, 구개, 그리고 구강점막에 여러 개의 미란과 혈괴가 관찰되었다(Fig. 2). 위-식도 접합부 이하의 위, 십이지장에 특이 소견은 없었다. 식도에서 점자 생검을 시행하였다. 5일 후에 시행한 추적 내시경검사서 재생되고 있는 점막이 관찰되었다(Fig. 3). 식도 병변의 현미경 소견은 점막이 표피하에서 박리되고, 박리된 점막에 기저세포들이 포함된 표피하 수포에 의한 점막박리 소견이었다(Fig. 4). 피부 병변의 인접 부위에서 시행한 생검 조직을 직접 면역형광법으로 관찰하였을 때 IgG는 비특이적으로 침착되었으나 C₃가 기저막대를

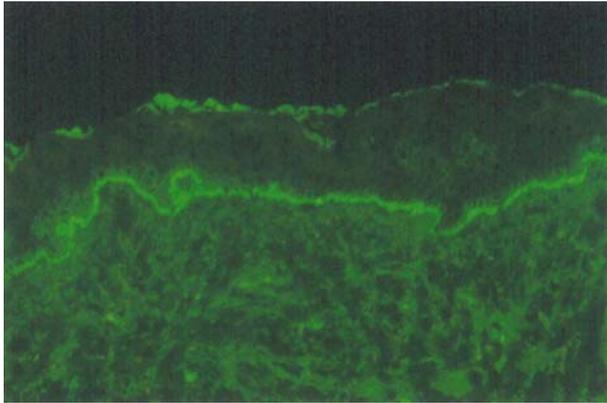


Fig. 5. Direct immunofluorescence study on perilesional skin. Linear deposits of C₃ along basement membrane (×400).

따라 선상으로 침착되어 있었다(Fig. 5).

피부 병변과 식도 병변, 그리고 현미경 소견에서 표피하 수포에 의한 점막박리가 있고, 직접 면역형광법에서 C₃가 기저막대를 따라 선상 침착한 것으로 식도 병변을 동반한 수포성 유천포창으로 진단하고, prednisolone과 azathioprine을 경구 복용하였다. 복용한 후 3일째부터 피부 병변에서 수포가 없어지고 과색소 침착만이 남았으며 연하 곤란과 연하시 통증 등의 증상도 완전히 회복되었다. 그러나 6일째부터 발열과 전신근육통이 발생하고, 혈액검사서 백혈구 430/mm³, 혈색소 8.0 mg/dL, 혈소판 115,000/mm³로 범혈구감소증 소견이 보였다. 이후 혈소판 수는 10,000/mm³으로 감소하였고 환자의 상태도 악화되었다. 임상 양상과 검사 소견으로 패혈증으로 진단하였고 집중치료실에 입원하여 항생제 투여 및 혈소판 수혈, 면역글로불린과 anti-thrombin III를 투여하면서 치료하였고, 입원 7일째부터 회복되기 시작하여 입원한 지 15일 만에 건강한 상태로 퇴원하였다.

고 찰

수포성 유천포창은 피부 및 점막에서 표피하 수포를 생성하는 만성 수포성 질환으로 대개 60세 이상의 노령에서 호발한다. 피부 전체나 일부에 긴장성 또는 팽만성 수포가 나타나며 수포는 정상 피부나 홍반성 피부 병변에서 발생한다. 경우에 따라서는 수포가 발생하기 수주일 또는 수개월 전에 소양증을 동반한 홍반성 피부 병변이 선행하기도 한다.^{1,2} 호발 부위는 하복부, 서혜부, 액와부 그리고 사지의 굴측부 등이다. 본 증례는 소양증을 동반한 홍반성 피부 병변이 선행하였고, 수주일 후에 수포가 발생하였으며 사지의 굴측부와 하복부에 병변이 심하였다.

이 질환에서 식도 병변이 동반된 경우에 드물게 대량의

상부위장관 출혈을 일으킬 수 있다.^{4,6} 출혈이 지속되는 경우에 내시경을 통한 아르곤 플라즈마 응고법을 이용하여 지혈할 수도 있다.⁶ 본 증례는 식도에 표피하 수포가 형성되고, 그 병변이 진행되면서 점막박리가 발생하여 출혈이 발생하였으며, 5일 후에 시행한 추적 내시경검사서 재생되고 있는 점막이 관찰되어 지혈치료나 수포성 유천포창에 대한 근본적인 치료 없이도 어느 정도는 회복됨을 알 수 있었다. 그러나 질환의 빠른 회복을 위해서는 스테로이드나 면역억제제 등의 적극적인 치료가 필요하다.

수포성 유천포창은 기저세포 반교소체 복합체 중에 230kD의 BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1) 또는 180kD의 BPAG2 (bullous pemphigoid antigen 2) 단백에 대한 IgG형 자가항체를 가지므로 조직면역학검사에서는 병변 인접 부위에서 기저막대를 따라 IgG 항체나 C₃의 선상 침착이 관찰된다.^{8,9} BPAG1은 반교소체 판(hemidesmosomal plaque)의 세포질 성분이며, BPAG2는 아교질의 세포의 영역(collagenous extracellular domain)을 가지는 막단백이다.^{2,3} 임상 소견 및 표피하 수포 형성과 호산구 침윤 등의 조직 소견도 진단에 도움이 되나 이러한 병변 인접 피부의 생검 조직으로 시행하는 조직면역학 검사 소견이 보다 중요하다. 본 증례에서는 직접 면역형광법에서 C₃가 특징적으로 기저막대를 따라 선상으로 침착된 소견이 있었다.

수포성 유천포창에서 만성 신부전증이나 사구체신염과 동반된 경우는 비교적 드물며 국외에서는 몇 예¹⁰⁻¹²가 보고되어 있으나 국내에서는 1예⁷만이 보고되어 있다. 만성 신부전증과 수포성 유천포창이 동반되는 기전은 아직 명확하지 않으나 사구체신염의 신관 기저막에 대한 항체반응이 표피 기저막에 작용하거나 치료 약제로 쓰이는 furosemide에 의하거나, 그리고 요독증 자체로 발생할 수 있다.¹⁰⁻¹² 국내에서 보고된 예⁷에서는 요독증에 의해 발생할 가능성이 많음을 시사하였고, 본 증례도 사구체신염에 의한 만성 신부전증으로 혈액투석을 시작한 지 12년이나 되었으므로 항체의 교차반응이나, furosemide에 의한 것은 아니므로 요독증과 관련되었을 가능성이 높다. 6년간 신부전증 환자의 피부 소견을 관찰한 국내 문헌¹³에서 유천포창이 동반된 예는 없어 본 증례를 포함하여 국내에서 2예를 경험한 것을 볼 때 만성 신부전증 환자에서 전신 소양감이 흔한 증상이므로 수포 형성이 심하지 않은 경우는 특별한 검사나 치료 없이 진단되지 않은 채로 간과되었을 가능성도 있다.

수포성 유천포창은 흔히 치료 없이도 회복되지만 그런 경우에는 수개월에서 수년 동안 병이 지속될 수 있다. 국소적인 병변은 스테로이드 연고만으로도 치료될 수 있고, 전신적인 병변은 경구 스테로이드로 치료하는 것이 좋으며, 스테로이드의 전신 부작용을 피하기 위해 면역억제제를 병용하여 투여할 수도 있다.² 노령에서 흔히 발생하는 본 질

환의 환자들 중 약 10%의 경우에는 사망에 이르고, 이는 주로 부신피질 호르몬제를 포함한 면역억제제의 치료 도중 발생하는 폐렴, 폐혈증 또는 폐전색과 같은 합병증에 의한 경우가 많다. 본 증례에서도 스테로이드와 면역억제제를 병용 투여한 후 폐혈증이 발생하였다. 스테로이드와 면역억제제를 각각 또는 병용하여 투여하는 경우 환자의 상태를 잘 파악하고 그 부작용에 대해 신중히 고려하여 약제 종류나 용량을 선택하여야 한다. 그 외의 치료 약제로는 염증 반응을 억제하기 위한 테트라사이클린 등의 항생제나 nicotinamide, 그리고 면역 조절 효과를 위한 cyclophosphamide, methotrexate, cyclosporin 등의 약제가 있으며, 혈장분출법(plasmapheresis) 등의 치료 방법도 있다.¹⁴

본 증례는 혈액투석을 받고 있는 만성 신부전증 환자에서 발생한 수포성 유천포창 환자로 요독증과 관련이 있을 것으로 생각되며, 특이하게 식도 병변의 출혈을 동반하여 토혈을 주소로 내원한 예이다 내시경검사자가 식도에서 이러한 점막박리 소견을 관찰하게 되었을 때 전신적 질환을 염두에 두지 않는다면 원인이 밝혀지지 않은 채 간과될 수 있다. 그러므로 저자들은, 상부위장관내시경검사에서 식도의 수포성 병변이나 점막박리가 관찰되는 경우 전신의 수포성 질환을 반드시 의심해야 하며, 그러한 전신적 질환을 염두에 둔 추가적인 검사들을 시행할 것을 강조하고 싶다. 그리고 본 증례에서 스테로이드와 azathioprine으로 치료 도중 폐혈증이 발생하였으므로 약제 선택시 신중하게 고려해야 하며, 특히 면역억제제의 사용은 환자의 상태를 잘 파악하여 사용하고, 치료 중에 정기적인 혈액검사를 시행하여야 한다. 수포성 유천포창은 만성 질환으로 병의 이환 기간이 길고 재발을 잘 하는 것으로 알려져 있어 본 증례의 환자도 추후 지속적인 관찰과 치료가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW. Textbook of gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
2. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. Fitzpatrick's

- dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999.
3. Rubin E, Farber JL. Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
4. Sharon P, Greene ML, Rachmilewitz D. Esophageal involvement in bullous pemphigoid. *Gastrointest Endosc* 1978;24:122-123.
5. Eng TY, Hogan WJ, Jordon RE. Oesophageal involvement in bullous pemphigoid. A possible cause of gastrointestinal haemorrhage. *Br J Dermatol* 1978;99:207-210.
6. Nagashima R, Tsuge K, Harada M, Katagiri Y, Shinzawa H, Takahashi T. Endoscopic hemostasis of hemorrhage from esophageal bullous pemphigoid. *Gastrointest Endosc* 2000;52:433-434.
7. Sang YH, Lee KH, Chung SL. A case of bullous pemphigoid in a patient with chronic renal failure. *Korean J Dermatol* 1990;28:615-619.
8. Keczek K, Farr M. Bullous dermatosis of chronic renal failure. *Br J Dermatol* 1976;95:541-546.
9. Simon CA, Winkelmann RK. Bullous pemphigoid and glomerulonephritis. Report of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:456-463.
10. Castel T, Gratacos R, Castro J, Bergada E, Lecha M, Mascaro JM. Bullous pemphigoid induced by furosemide. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:635-638.
11. Robledo MA, Kim SC, Korman NJ, et al. Studies of the relationship of the 230-kD and 180-kD bullous pemphigoid antigens. *J Invest Dermatol* 1990;94:793-797.
12. Park JH, Lee CW. A comparative study for the titer of IgG autoantibodies in the serum and urine of patients with bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, and pemphigus. *Korea J Dermatol* 2002;40:399-404.
13. Kim TE, Kim HJ, Kim YK, Lee HB, Hwang SD, Park MS. Dermatological manifestations in patients with chronic renal failure. *J Korean Med Assoc* 1989;32:299-306.
14. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002;147:214-221.