

## 베체트병에서 발생한 결장암 1 예

이지은 · 손장원 · 이규형 · 박윤선 · 김국현 · 최재원 · 은종렬 · 장병익 · 김태년

영남대학교 의과대학 내과학교실

### Colon Cancer in Behçet's Disease

Ji Eun Lee, Jang Won Sohn, Kyu Hyung Lee, Youn Sun Park, Kook Hyun Kim,  
Jae Won Choi, Jong Ryul Eun, Byung Ik Jang, Tae Nyeun Kim

*Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

#### —Abstract—

Behçet's disease has rarely been reported in association with malignant diseases. In most cases the autoimmune nature of the disease itself or immunosuppressive drug use has been blamed for malignant transformation. Solid tumors in addition to lymphoid and hematological malignancies are also seen during the course of Behçet's disease. We present here a case of colon cancer in a 40-year-old man with Behçet's disease. A near total colectomy was performed and postoperative chemotherapy and radiotherapy was administered to treat visceral peritoneal invasion. Recurrent evidence was not found. We present the clinical details of this rare case of colon cancer with Behçet's disease.

**Key Words:** Behçet's disease, Colon cancer

#### 서 론

베체트병은 혈관염을 특징으로 하며 눈, 점막, 피부, 관절, 소화기, 신경, 혈관계 등 많은 장기를 다양하게 침범하는 만성적이고 반복적인 염증성 질환이다.<sup>1, 2)</sup> 베체트병에서 장 침범

의 빈도는 보고에 따라 1~10%로 보고되고 있으며 드물게는 골수이형성증, C형 간염, 급성 괴사성 근염, 스위트 증후군과 동반되기도 한다.<sup>6, 7)</sup> 결체조직질환이나 다른 혈관염을 특징으로 하는 질환에서 암 발생의 위험이 증가하고 있으며 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 전

### 증 례

신성 홍반성 낭창 등에서 암 발생률이 높게 보고되고 있다.<sup>8-10)</sup> 그러나 베체트병에서는 암 발생이 드물다.<sup>11)</sup> 결체조직질환 환자에서 악성 신생물은 고형장기나 혈액 또는 입과조직 등 어디에서나 발생할 수 있고 자가면역질환 자체의 특성이나 면역억제제의 사용 등으로 인해 증가한다고 알려져 있는데 아직 명확한 기전은 밝혀지지 않았다.<sup>12)</sup> Cengiz 등<sup>11)</sup>에 의하면 41 예 중 19예에서 위암, 직장암, 유방암, 방광암, 갑상선암, 췌장암 등의 고형암이 발생하였다. 지금까지 결장암으로 보고된 예가 구불창자에서 발생한 샘암종으로 구불창자절제술 직후 발생한 베체트병<sup>13)</sup>과 cyclophosphamide 복용한 환자에서 발생한 직장암<sup>11)</sup> 두 경우밖에 없을 정도로 베체트병과 동반하여 발생한 결장암은 매우 드물다. 또한 두가지 예 모두 국외 보고이며 베체트병과 동반하여 나타난 결장암에 대한 국내보고는 없다. 저자들은 베체트병 환자에서 발생한 결장암 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

40세 남자환자가 5개월간의 하복부 동통과 2일간의 혈변을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 12년 전 구강궤양, 성기궤양, 포도막염으로 베체트병으로 진단받고 스테로이드 치료를 받은 과거력이 있고 8년전에 양안이 실명되었다. 내원 시 환자는 현기증과 전신쇠약감과 복부팽만감, 하복부 통증을 호소하였고 최근 3개월동안 6 kg의 체중감소가 있었다. 활력징후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박 95 회/분, 호흡수 22 회/분, 체온 36.6 °C 이었다. 신체검사상 결막은 창백하였고 하복부에 약간의 동통이 있었으며 그 외 특이소견은 없었다.

혈액검사에서 백혈구 11,400 / $\mu$ l, 혈색소 3.5 g/dL, 적혈구 용적률 12.3%, 혈소판 662,000 / $\mu$ l, 평균적혈구용적(MCV: mean corpuscular volume) 49 fL, 평균적혈구 혈색소량 (MCH: mean corpuscular hemoglobin) 13.9 pg, 그물적혈구(reticulocyte) 1.7%, 말초혈액바른표본

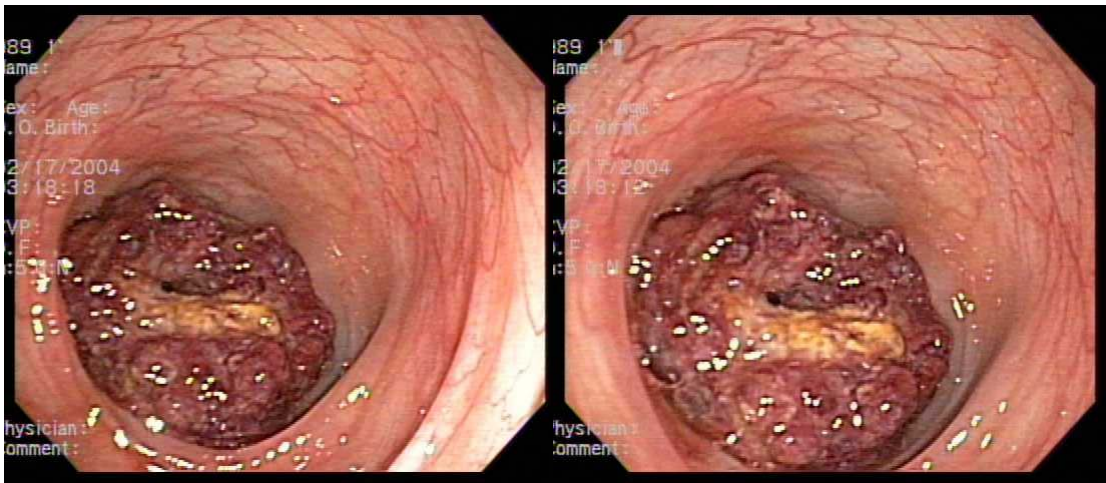


Fig. 1. Colonoscopic finding. Near splenic flexure, over 4cm sized intraluminal protruding mass with mucosal friability is noted. Colonoscope cannot be passed throughout the entire colon due to this lumen occupying mass.

(PBS: peripheral blood smear)상 소적혈구, 저색소성 빈혈소견을 보였다. 혈청 철  $30 \mu\text{g}/\text{dl}$ , 페리틴  $3 \text{ ng}/\text{dl}$ 로 모두 감소되어 있었고 총철 결합능(TIBC: total iron binding capacity)는  $295 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 증가되어 철결핍빈혈 소견을 보였다. 식도위내시경 검사상 위염소견 외에 출혈 소견이나 기타 특이소견은 없었으나 결장내시경검사상 원창자굽이(splenic flexure)에 4 cm 크기의 공간을 점유하고 있는 종괴가 관찰되었고(Fig. 1) 따라서 내시경 통과가 불가능하여 원창자굽이 상부로의 검사는 시행하지 못하였

다. 결장내시경검사로 실시한 종괴의 조직검사 소견은 분화도가 좋은 샘암종이었고 혈청 용모 배아항원(CEA: chorio-embryonic antigen)은  $70 \text{ ng}/\text{ml}$  (참고치  $<10 \text{ ng}/\text{ml}$ )로 측정되었다. 복부 전산화 단층촬영에서는 상행결장, 말단 회장, 장간막의 불규칙한 비후소견을 보였고 원창자굽이 부위에도 장이 비후된 소견이 있으며 다른 종괴 소견이나 폐쇄성 장관 확대 소견은 보이지 않았다(Fig. 2).

거의 전결장절제술을 시행하였고 수술 시야에서 원창자굽이(splenic flexure)와 오른창자굽

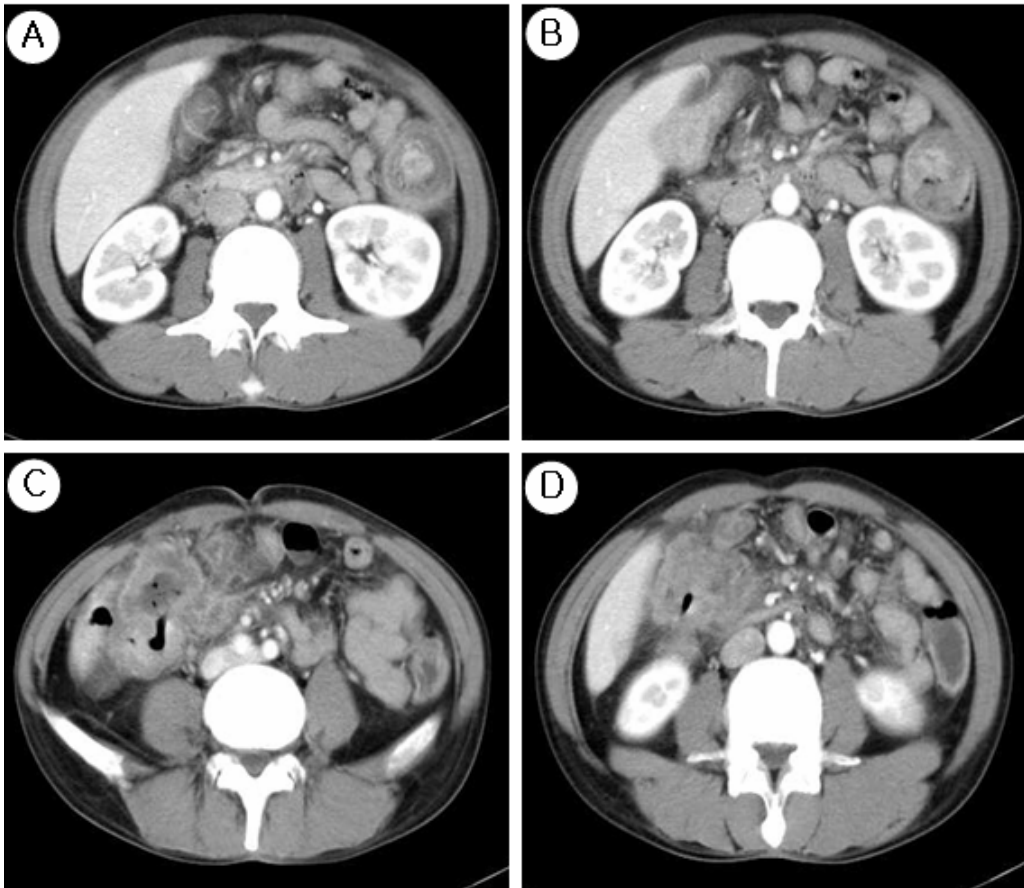


Fig. 2. Abdominal CT. (A & B) Wall thickening of Lt. side colon near splenic flexure without bowel distention due to luminal obstruction is seen. (C & D) Diffuse irregular thickening of right side colon including hepatic flexure, terminal ileum is seen.

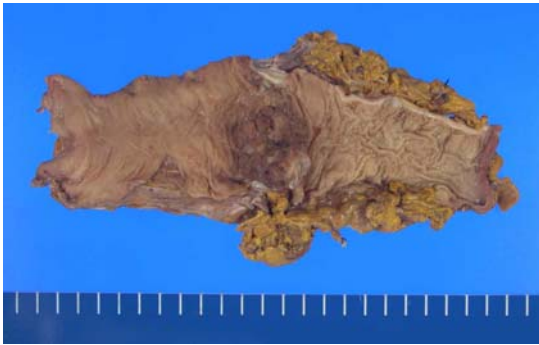


Fig. 3. Resected colon around tumor is 22×2.5 cm. Tumor at splenic flexure is 3.3×4 cm sized ulcerofungating type mass without serosal invasion.



Fig. 4. Resected intestine is colon, 26×4 cm and terminal ileum, 8×2.5 cm. Tumor at hepatic flexure is 6×5.5 cm sized annular (constrictive) type mass without serosal invasion.

이 (hepatic flexure)에서 종괴가 관찰되었다. 왼쪽장자굽이의 종괴는 3×4 cm 크기의 궤양을 동반하고 있는 형상이었고, 결장은 거의 폐쇄된 소견이었다(Fig. 3). 오른쪽장자굽이의 종괴는 6×5 cm 크기의 결장을 윤상으로 싸고 있는 형상으로 관찰되었다(Fig. 4). 조직병리 검사상 왼쪽장자굽이의 종괴는 중등도의 분화도를 가진 샘암종으로 장막하조직까지 침범하여 TNM staging상 T3에 해당하며 오른쪽장자굽이의 종괴는 중등도의 분화도를 가진 샘암종이나 내장 쪽 복막까지 침범하여 T4에 해당하였다(Fig. 5).

두 샘암종 모두 임파선 전이가 없고(N0) 원격전이가 없으므로(M0) Duke stage B에 해당한다. 수술 후 창상감염으로 창상 재봉합을 시행하였다. 이 후 방사선 치료와 11차례의 항암화학요법(5-fluorouracil, leucovorin) 후 5-fluorouracil의 prodrug인 tegafur 300 mg/일 복용하며 추적 관찰 중이다. 현재 CEA, 복부 전산화단층촬영, 결장내시경검사상 재발의 증거는 없다.

### 고 찰

베체트병은 점막을 포함하고 있는 피부, 성기, 눈, 관절, 혈관, 장 등 여러 기관을 침범하여 혈관염을 일으키는 질환이다.<sup>1, 2)</sup> 모든 연령대에서 발병 가능하지만 대부분은 15~40세에 발병하며 20대의 남자에게 많고 일본과 중동지방에 호발한다. 베체트병은 침범한 장기의 수와 위치에 따라 완전형, 불완전형, 그리고 용의 형으로 분류하며 1990년 ISGBD (International Study Group of Behçet's disease)에서 제정한 기준에 따르면 구강궤양이 있고 음부궤양, 눈의 병변, Pathergy test, 피부병변의 네 가지 중 두 가지를 만족하면 진단이 가능하다.<sup>4)</sup> 베체트병 환자 중에서 소화기 증상을 호소하는 빈도는 0~25%이나 소화기 병변이 확인도니 베체트병의 빈도는 1~10%이다.<sup>1, 2)</sup> 베체트병의 병리 소견으로는 만성적인 혈관염과 급성 호중구성 염증을 보이며, 혈관을 침범하므로 비교적 경계가 분명한 궤양을 형성하는 것이 특징이다.<sup>14, 15)</sup> 지난 수 십년간 만성적인 염증이 특정암의 발생과 어느 정도 연관이 있다고 여겨졌으며 최근에 와서 만성적인 염증의 생물학적 기전이 암 발생에 중요한 역할을 할 것이

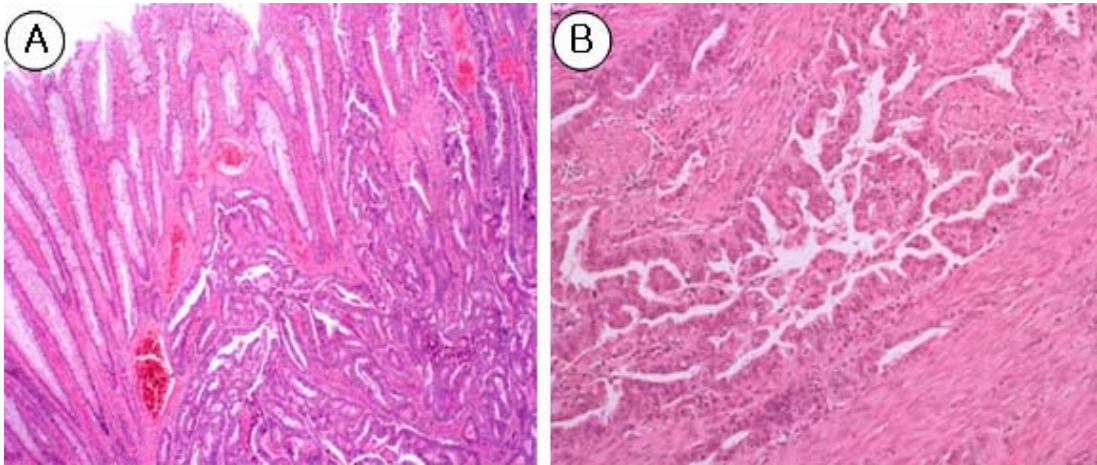


Fig. 5. (A) The carcinomatous glands are arranged back to back. The walls of the carcinomatous glands are thicker than that of the normal colonic mucosa seen at the left. (B) There is an increased nuclear-to-cytoplasmic ratio in the adenocarcinoma cells. The nuclei show chromatin clumping and prominent nucleoli. There are also numerous mitotic figures. The cells are still differentiated enough to produce mucin. For this reason, both tumor is a moderately differentiated adenocarcinoma.

라는 점에 초점이 맞추어졌다. 만성적인 염증의 생물학적 기전은 상처가 치유되는 과정과 유사하며 특히 국소적 세포매개면역이 약화되고 혈관생성과 다른 성장 인자(growth factor)들이 증가된다. 이러한 상황이 장기간 지속되면 변이된 세포가 면역기전을 피해 암으로 증식하기 좋은 환경이 된다. 이러한 과정을 통해 암이 발생하는 기간은 만성 간염과 간암, 궤양결장염(ulcerative colitis)과 결장암의 발생에서 보는 바와 같이 이삼십년 정도가 소요된다.<sup>16)</sup> 염증 기전은 대표적인 암억제유전자인 p53, 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor)를 포함한 많은 성장인자뿐만 아니라 세포자멸사와도 관련이 있다.<sup>16)</sup> 베체트병에서 암의 발생은 드물지만 자가면역질환 자체의 특성이나 치료를 위한 면역억제제의 사용이 관계되어 있을 것이라고 여겨지고 있으나 명확한 증거는 아직 없다. 또한 Firat 등<sup>17)</sup>은 터키에서 정상인구군

과 비교하여 베체트병 환자군에서 암발생률이 증가되지 않는다고 보고하여 암발생에 베체트병이 기여하는 바가 있는지는 아직 결정하기 어렵다. 그러나 결장을 침범한 베체트병 역시 만성적인 염증 소견을 보이는 질환으로 악성신생물의 발생에 있어 다른 염증성 장질환에서와 마찬가지로 그 유병기간과 침범한 범위와 관련이 있을 것으로 추측해 볼 수 있다. 면역억제제의 사용이나 결체조직 자체의 특성과의 관계는 좀 더 많은 연구를 통해 밝혀내야 할 것이다.

베체트병에서 발생한 암의 경우, 수술 후 합병증 발생이 높고 항암제 및 방사선 치료에 대한 반응률이 알려져 있지 않아 치료 방법의 결정이 중요한 문제로 대두되고 있다.<sup>11)</sup> Sayek 등<sup>18)</sup>과 Paccagella 등<sup>19)</sup>은 높은 수술 후 사망률을 보고하였으나 Cengiz 등<sup>11)</sup>은 수술을 받은 7명의 환자 중 1명만이 창상 감염을 동반하였고 나머지 6명은 별다른 합병증이 없어 베체트병

에서 발생한 암 치료로 수술이 적합함을 주장하였다. 본 예에서는 수술 후 창상감염이 있어 창상재봉합을 시행한 후 호전되었다. 항암제 치료에 있어 베체트병에서 발생한 암의 대부분에서 항암제 독성 증가가 없다고 보고하였으며 본 예에서도 11차례의 항암치료를 심한 부작용 없이 시행받았다. 방사선 치료는 결체조직질환에서 독성이 증가함을 주장하는 많은 보고가 있다.<sup>20-23)</sup> 베체트병에 동반된 암의 경우 Cengiz 등<sup>11)</sup>은 적은 용량의 방사선 치료를 시행하여 사망률의 증가는 없었으나 상완신경총병증, 요관 섬유화, 피부괴사 등의 지연 방사선 조사 반응을 보고하였다. 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자 1784명 중 20년 후 2.5%에서 요관협착이 나타났으나<sup>24)</sup> Cengiz 등<sup>11)</sup>의 보고에서는 방사선 치료 종료 4개월 후 요관협착이 나타났다. 이렇게 지연 방사선 조사 반응이 빨리 나타나는 것에 베체트병이 기여할 것으로 보여 주의가 필요하다고 하였다. 본 예에서도 방사선 치료 종료 후 20개월이 지났으며 저명한 부작용은 나타나지 않았으나 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 보인다.

### 참 고 문 헌

1. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997 Dec; 38(6):423-7.
2. Barnes CG, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatology* 1999 Dec;38:1171-4.
3. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999 Oct;341: 1284-91.
4. International Study Group for Behçet's disease.

Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990 May;335:1078-80.

5. Mizushima Y. Recent research into Behçet's disease in Japan. *Int J Tissue React* 1988;10: 59-65.
6. Zen-nyoii M, Okamura S, Harada K. Intestinal Behçet's disease associated with generalized myositis. *Gastrointestinal endoscopy* 2000 Mar; 51:359-61.
7. Karuvannur S, Lipstein E, Brennessel D, Rosner F. Atypical Behçet's syndrome in a patient with myelodysplastic syndrome. *Mt Sinai J Med* 2001;68:403-5.
8. Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Masraglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982 Nov;25: 1130-3.
9. Barnes BE. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Intern Med* 1976 Jan;84:68-76.
10. Canoso JJ, Cohen AS. Malignancy in a series of 70 patients with SLE. *Oncology* 2003;65(1): 52-9.
11. Cengiz M, Altundağ MK, Zorlu AF, Güllü IH, Özyar E, atahan IL. Malignancy in Behçet's disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2001;20(4): 239-44.
12. Sümer B, Çağatay G, Tamer K, Özden T. Invasive bladder carcinoma in a patient with Behçet's disease. *International Journal of Urology* 2003 Dec;10:669-71.
13. Kamata T, Yamaguchi A, Fushida S. A case report of development of intestinal Behçet's disease immediately after sigmoidectomy for sigmoid cancer. *Nippon Shokakigeka Gakkai Zasshi* 1988 Jan;21:2331.
14. masugi J, Matsui T, Fujimori T, Maeda S. A case of Behçet's disease with multiple longitudinal ulcers all over the colon. *Am J*

- Gastroenterol 1994 May;89:778-80.
15. Naganuma M, Iwao Y, Inoue N. analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 2000 Oct;95:2848-51.
  16. Dalglish AG, O'Byrne K. Inflammation and cancer: the role of the immune response and angiogenesis. *Cancer Treat Res* 2006;130:1-38.
  17. Firat D, Hyran M. Cancer statistics in Turkey and in the world. *Iz Matbaacilik, Ankara publishers; 1992.*
  18. Sayek I, Aran O, Uzunalimoglu B, Hersek E. Intestinal Behçet's disease: surgical experience in seven cases. *Hepatogastroenterology* 1991 Feb;38:81-3.
  19. Paccagnella A, Turolla LM, Zanardo G. Fatal progression of Behçet's disease after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989 Oct;37: 320-1.
  20. Morris MM, Powell SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. *J Clin Oncol* 1997 Jul;15: 2728-35.
  21. Fleck R, McNeese MD, Ellerbroke NA, Hunter TA, Holmes FA. Consequence of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:829-33.
  22. Ross JG, Hussey DH, Mayr NA, Davis CS. Acute and late reactions to radiation therapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 1993 Jul;71:3744-52.
  23. Varga J, Haustein UF, Creech RH, Dwyer JP, Jimenez SA. Exaggerated radiation induced fibrosis in patients with systemic sclerosis. *JAMA* 1991 Jun;265:3292-5.
  24. McIntyre JF, Eifel PJ, Levenvack C, oswald MJ. Ureteral stricture as a alte complication of radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1995 Oct;75:836-43.
-