

난치성 두드러기환자에서 발견된 위, 결장에서 발생한 동시성 이중암 1예

한림대학교 성심병원 ¹호흡기-알레르기내과, ²병리과

이인정¹ · 강혜련¹ · 김주희¹ · 한보람¹ · 서진원² · 박성훈¹ · 황용일¹ · 장승훈¹ · 김동규¹ · 정기석¹

A Case of Chronic Urticaria Presenting with Double Primary Malignancies in the Stomach and the Colon

In Joung Lee¹, Hye-Ryun Kang¹, Joo-Hee Kim¹, Bo-ram Han¹, Jin Won Seo², Sung-Hoon Park¹, Yong Il Hwang¹, Seung Hun Jang¹, Dong-Gyu Kim¹ and Ki-Suck Jung¹

¹Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, ²Department of Pathology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Chronic urticaria is a common disabling skin condition. Neoplasm has been case-reported as a comorbid disease with urticaria, although there is no reliable evidence suggesting a strong association between these two conditions. We recently experienced a case of chronic urticaria revealing double primary cancers. A 47-year-old woman was referred to our hospital for chronic generalized urticaria which had started 3 months earlier. She was treated with a combination of oral methylprednisolone, hydroxyzine, mequitazine, fexofenadine, ketotifen, ranitidine, and pranlukast. Nevertheless, her skin lesion did not completely

subside. She had a family history of early-onset adenocarcinomas of the stomach and the colon. On gastroscopy and colonoscopy, she was diagnosed with signet ring cell type adenocarcinoma and moderately differentiated adenocarcinoma, respectively. Her urticaria disappeared immediately after radical resection of double primary malignancies, and she became free of urticaria without any medications. Considering the time sequence, malignancies were highly suspicious as a cause of her urticaria. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2009;29:208-211)

Key words: Urticaria, Neoplasm

서론

두드러기란 진피 상층부의 혈관확장 및 국소부종에 의해 피부에 융기된 홍반성 병변으로 크기와 형태가 매우 다양하고 긁으면 더 악화되며 심하게 가려운 것이 특징이다. 이는 흔한 질환으로서 전체인구의 15%에서 일생 동안 한번은 두드러기를 경험하게 되며, 일반적으로 남성보다 여성에서 더 높은 빈도로 나타난다.¹⁾ 이환기간에 따라 6주 이내에 소실되는 급성 두드러기와 6주 이상 지속되는 만성 두드러기로 나눌 수 있는데, 만성 두드러기는 대부분 원인 혹은 유발인자가 확인되지 않아 만성두드러기 환자의 75%는 특발성으로 분류된다.²⁾ 악성종양이 만성 두드러기의 원인으로 언급되기는 하지만, 1,000명 이상의 환자를 대상으로 이루어졌던 이전의 연구에서 보면 만성 두드러기 환자에서 악성종양의 발생

빈도는 일반인구에서의 발생빈도와 차이가 없는 것으로 나타나, 아직까지 만성 두드러기와 악성종양의 연관성을 나타내는 객관적인 자료는 없다.²⁾ 저자들은 악성종양의 가족력을 가진 중년여성이 약물적인 치료로 호전이 없는 만성 두드러기를 주소로 내원하여 시행한 검사에서 진행성위암과 대장암이 동시에 발견되어 수술적인 치료 후에 증상이 호전된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 최○○, 여자, 49세

주소: 전신 두드러기

현병력: 내원 3개월 전부터 전신에 발생한 두드러기로 항히스타민제를 복용하였다. 내원 2개월 전부터 피부과에서 1일 2회 chlorpheniramine 2 mg, azelastine 1 mg, ranitidine 150 mg을 처방 받아 복용하였고, 악화된 경우 1일 2회 methylprednisolone 4 mg을 단기간 추가하였다. 두드러기는 항히스타민제 복용 시 다소 호전되었으나 약을 중단하면 다시 악화되는 양상을 반복하였다. 고기류, 콩국수 등을 먹고 나서 두드러기가 악화된 적이 있었으나, 같은 음식을 다시 섭취해도 증

책임저자 : 강혜련, 경기도 안양시 동안구 평촌동 896번지
한림대학교 성심병원 호흡기-알레르기내과, 우: 431-070
Tel: 031) 380-6027, Fax: 031) 381-6028
E-mail: helenmed@hanmail.net

투고일: 2009년 2월 21일, 심사일: 2009년 7월 17일
게재확정일: 2009년 7월 28일

상이 나타나지 않는 경우도 많았다. 내원 2일전부터 두드러기가 급격히 악화되었으며 내원 당일 아침 목이 답답하면서 경미한 호흡곤란 증세가 동반되었다. 환자는 외래에서 fexofenadine 180 mg 1일 1회, hydroxyzine 10 mg, mequitazine 5 mg, ketotifen 1 mg, ranitidine 150 mg, pranlukast 225 mg을 각각 1일 2회 복용하였다. 환자의 악성종양 가족력을 고려하여 위내시경 및 대장내시경을 시행할 것을 권유하였으나, 개인사정으로 검사를 거부하였다. 두드러기에 대한 약물치료를 시행하였으나 두드러기는 점차 악화되었으며 눈꺼풀과 손에 혈관부종 양상의 국소부종 소견을 보였다. 환자는 약물투여 중에도 간헐적인 증상의 급성악화로 6개월간 4차례 응급실을 방문하여 항히스타민제 정주투여를 받고 귀가하였다.

과거력: 15년 전 자궁외 임신으로 수술 받았다. 내원 7년 전 고등어를 먹고 전신에 두드러기가 생겨 약물치료를 받았으나 한달간 증상이 지속된 적이 있었다. 내원 당시 고혈압

및 고지질혈증으로 ibesartan 150 mg과 fluvastatin 80 mg을 복용하고 있었다.

개인력 및 사회력: 하루 1갑씩 20년간 흡연함. 음주는 하지 않음. 주부.

가족력: 아버지가 44세에 위암으로 사망하였고, 여동생이 47세에 간과 폐의 전이를 동반한 대장암으로 사망하였다(Fig. 1).

진찰소견: 입원 당시 환자의 생체징후는 안정적이었다. 전신에 심한 소양증을 동반한 두드러기와 발적을 보였고 얼굴과 손의 부종이 관찰되었다. 경미한 정도의 호흡곤란을 호소하였으나, 청진상 호흡음은 깨끗하였고 천명음은 들리지 않았으며 심음도 규칙적이었다. 복부, 사지 및 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다.

검사소견: 첫 내원 당시 말초혈액검사에서 백혈구는 $12,900/\mu\text{L}$ (호중구 46.2%, 림프구 47.1%, 단핵구 3.5%, 호산구 0.9%, 호염기구 0.5%), 혈색소 14.8 g/dL, 혈소판 $528,000/\mu\text{L}$ 이었다. 환자는 스테로이드 치료와 무관하게 지속적으로 백혈구가 증가된 소견(백혈구 $18,900/\mu\text{L}$)을 보여 골수검사를 시행하였으나, 정상 골수 소견을 보였다. 혈청생화학검사에서 AST/ALT 30/50 IU/L, 총빌리루빈/직접빌리루빈 0.3/0.1 mg/dL, BUN/Creatinine 11.3/0.6 mg/dL였다.

총 IgE는 178.6 IU/mL로 상승되어 있었다. 주요 알레르겐과 자가혈청을 이용한 피부반응검사는 환자가 항히스타민제를 복용하고 있어 시행하지 못하였다. 대신 음식물 항원과 주요 흡입항원 40종에 대한 혈청 MAST (multiple antigen simultaneous test)를 시행하였으며 모두 음성반응을 보였다. 갑상선호르몬 검사 및 갑상선 자가항체검사에서 특이 소견을 보

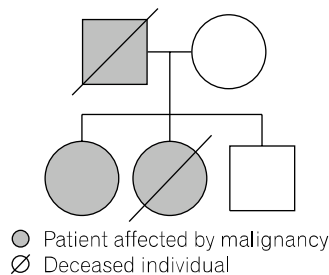


Fig. 1. Family tree of the case patient. The patient of present case had a family history of malignancy. Her father and younger sister died of gastric cancer and colon cancer, respectively.

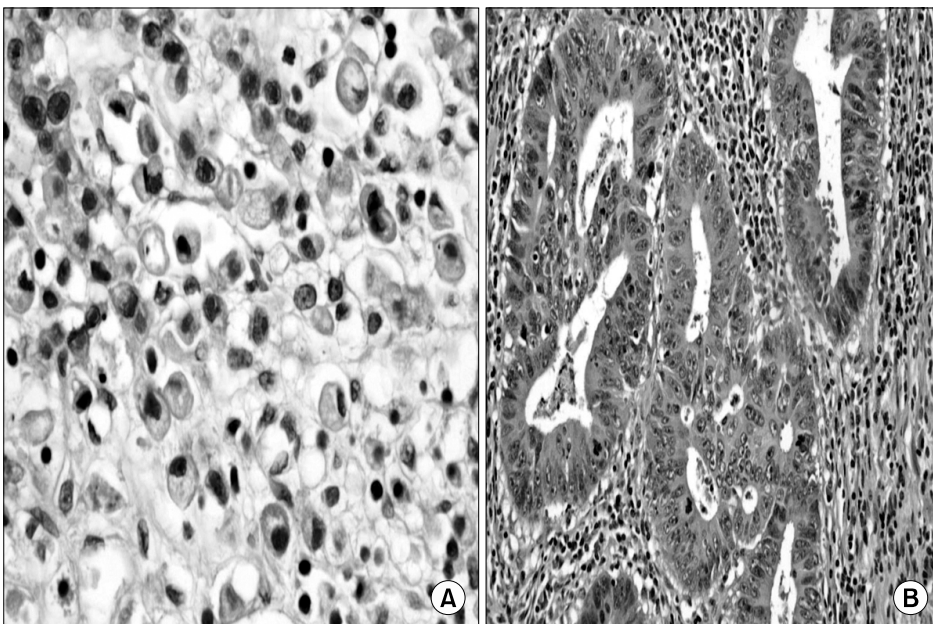


Fig. 2. Histologic features of signet ring cell carcinoma in stomach and adenocarcinoma colon. The resected stomach shows scattered signet ring cells within lamina propria, compatible to signet ring cell carcinoma (A. H&E stain, $\times 400$). The resected colon shows multiple irregular shaped, malignant glands showing back to back arrangement, intraluminal necrotic materials, and atypical enlarged nuclei. There is also significant infiltration of mixed inflammatory cells in surrounding stroma (B. H&E stain, $\times 400$).

이지 않았으며, 적혈구침강속도(ESR)도 정상범위였다. 혈청 보체검사에서 C3, C4는 132 mg/dL, 28.5 mg/dL로 정상이었다. 항핵항체와 류마티스 인자는 음성이었다. 바이러스 검사에서 B형 간염 표면항원은 음성이었고 표면항체는 양성으로 나타났으며, 항C형 간염 바이러스는 음성이었다. 기생충항원에 대한 검사도 모두 음성이었다. 혈청 암배아항원(carcino-embryonic antigen)은 6.66 ng/mL로 정상(<5 ng/mL)보다 증가된 소견을 보였다.

임상결과: 환자는 위내시경에서 십이지장 궤양과 함께 위 체부에 Borrmann III형의 진행성 위암소견을 보였다. 십이지장 궤양에서 시행한 헬리코박터균 검사는 양성소견을 나타냈다. 대장내시경에서 다발성의 대장용종과 함께, 항문연 10 cm 상방에 대장암이 의심되는 병변이 관찰되었다. 생검 결과 위조직은 반지세포암(signet ring cell carcinoma), 대장조직은 중등도 분화를 보이는 선암(adenocarcinoma, moderately differentiated)으로 진단되었다(Fig. 2). 양전자 방출 단층촬영기(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)에서 림프절이나 타장기로의 전이는 발견되지 않았다. 환자는 수술에 앞서 헬리코박터 제균요법 및 내시경적 대장용종 절제술을 실시하였고, 이어서 위전절제술 및 복강경하 전치적 저위전방절제술을 순차적으로 시행 받았다. 수술 직후 chlorpheniramine maleate (4 mg 1일 2회)를 단독으로 10일간 정주한 후 두드러기 및 소양증이 발생하지 않음을 확인하고 투약을 중단하였으며, 수술 이후 8개월이 지난 현재 두드러기와 혈관부종은 다시 나타나지 않았다.

고 찰

만성 두드러기는 주로 중년의 성인에게 호발하고 남자보다 여자에서 2배정도 많다. 병변은 심한 가려움증을 동반하며 특히 저녁과 밤에 더 심하고 감염이나 스트레스, 피로 등에 의해 악화된다. 치료하지 않을 경우에 호전과 악화를 반복하게 되는데,³⁾ 만성 두드러기 환자의 20~40%는 10년 이상 반복되는 두드러기의 재발을 경험한다고 한다. 만성 두드러기는 대부분의 경우 뚜렷한 원인을 찾기 어려우며, 유병기간이 길수록 원인을 밝히기 힘들다. 만성 두드러기 환자에서 원인 혹은 악화인자를 밝히기 위해서는 자세한 병력청취가 무엇보다도 중요하다.⁴⁾ 또한 말초혈액검사 및 ESR, CRP의 측정이나 감상선검사, 항인지질항체, C3, C4와 같은 보체의 측정, 기생충에 대한 검사 혹은 감염에 대한 혈청검사 등이 만성 두드러기의 원인이나 악화인자를 찾는 데 도움이 될 수 있다.

만성감염이 만성 두드러기를 유발하는지에 대해서는 논란이 있다. 헬리코박터균 감염과 만성 두드러기간의 관련성에 대한 주장이 제기된 바 있는데, 헬리코박터균 감염이 확인된

두드러기 환자 중에 23~35% 정도는 제균요법으로 두드러기가 완전히 소실되었다는 연구들이 있다.^{5,6)} Federman 등은 10가지 사례의 분석을 통해 헬리코박터 제균요법이 두드러기의 관해와 관련이 있으며, 제균요법을 시행하지 않은 그룹의 21.7%, 제균요법을 시행한 그룹의 30.9%에서 두드러기의 관해를 보여 헬리코박터 제균이 두드러기 치료에 효과가 있다고 주장하였다.⁷⁾ 본 증례의 환자는 헬리코박터균에 양성소견을 보여 제균요법을 시행하였고, 헬리코박터균이 서식하는 위를 제거하였으므로 헬리코박터균 제거가 두드러기 호전에 기여하였을 가능성을 배제할 수 없다.

만성 두드러기 환자의 약 1.6%에서 내부장기질환이 발견된다.⁸⁾ 두드러기와 악성종양은 각각의 유병률이 높으므로 두 질환이 동시에 발생할 가능성이 있으나, 두 질환 사이의 직접적인 연관성에 대해서는 아직까지 밝혀진 바가 없다. 만성 두드러기와 악성종양과의 연관성에 대해 평가한 한 연구에서는 1,155명의 만성 두드러기 환자 중 36명에서 악성종양이 발견되었고 이러한 결과는 일반 인구집단에서의 악성종양 유병률과 차이가 없어, 만성 두드러기와 악성종양 간에 통계적으로 의미 있는 연관성은 없는 것으로 나타났다.²⁾

이에 반해, 악성종양과 만성 두드러기와의 관련성을 보여주는 예들이 지속적으로 보고되고 있다. Alexandre 등은 항히스타민 치료유지에도 반응이 없는 만성 두드러기를 주소로 내원한 중년여성에서 하행결장의 선암을 발견하였으며, 좌측장절제술 및 항암요법 이후에 두드러기가 완전 소실되었던 예를 보고한바 있다.⁹⁾ Manganoni 등은 만성 두드러기 소견을 보인 4명의 여자환자들이 갑상선의 유두암으로 갑상선절제술을 시행 받은 후 두드러기 병변이 소실됨을 확인하여 악성종양이 두드러기와 관련성이 있음을 주장하였다.¹⁰⁾

카르시노이드 증후군 및 두드러기와 혈관부종을 주소로 내원한 간 전이가 동반된 신경내분비암 환자에서 항암치료 이후에 혈관부종과 두드러기가 호전되었던 예가 있으며, 이는 악성질환에 동반된 부신생물증후군의 일환으로 두드러기와 혈관부종이 발생하였을 가능성이 있다.¹¹⁾ 폐에서는 두드러기와 관련된 선암과 소세포암의 증례들이 보고된 바 있다.^{12,13)} 이처럼 고형장기에서의 악성종양은 주로 선암이나 신경내분비계 종양이 주를 이룬다. 한편, 림프증식성질환이나 조혈계의 종양들도 두드러기의 발생과 관련이 있다고 알려져 있다.¹⁴⁾ 특발성으로 반복되는 두드러기를 보인 소아가 백혈병으로 진단되어 2주간의 항암치료를 받은 후 두드러기가 완전히 소실되고 재발하지 않았다는 보고 외에도¹⁵⁾ 두드러기로 내원한 환자에서 다양한 급성 혹은 만성 백혈병이 진단된 사례는 드물지만 꾸준히 보고되고 있다.^{16,17)}

림프종 환자의 경우 후천적인 C1억제제 결핍으로 인해 드물게 혈관부종이 나타날 수 있다.¹⁸⁾ 만성적인 두드러기를 주

소로 내원한 1,639명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 의미 불명 단클론감마병증(monoclonal gammopathy undetermined significance) 47예와 악성종양 142예가 발견되었으며, 24명은 두 질환을 동시에 가졌다.¹⁹⁾ 본 증례의 환자는 위암과 결장암을 동시에 진단받았으며, 위절제와 대장절제 후 약물치료로 조절할 수 없었던 두드러기가 완전히 소실됨을 경험하였다. 환자는 두 장기를 거의 같은 시기에 순차적으로 절제하였으므로 어느 장기의 악성종양이 두드러기와 관련이 있었는지는 판단할 수 없었다.

만성 두드러기의 75% 이상에서는 원인이 불명확하며 알레르기 혹은 물리학적인, 환경적인 요인들로 설명이 되지 않는다.²⁰⁾ 만성 두드러기와 악성종양과의 관련성에 대해서는 현재까지 산발적인 증례들이 보고 되고 있으나 아직까지 악성종양과 두드러기 발생간의 명확한 인과관계에 대해서는 알려진 바가 없다. 대부분의 증례들은 만성 두드러기 환자들에게서 악성종양을 제거한 후 만성 두드러기의 완전히 소실됨을 보고하였으며, 저자들은 본증례 또한 다양한 항히스타민제와 스테로이드제의 복합요법에도 조절되지 않던 난치성 두드러기가 수술 직후 별다른 치료제 없이 소실됨을 경험하였다.

모든 만성 두드러기 환자들에게서 잠복 악성종양에 대한 광범위한 검사를 시행하는 것은 적절하지 않으나, 병력청취나 혈청학적인 검사에서 뚜렷한 원인이 없고, 약물적인 치료에 반응이 없는 난치성 두드러기인 경우 악성종양의 가능성에 대해서 고려하고 환자들에게 고지할 필요가 있을 것으로 사료된다. 특히 가족력이 있거나 악성종양 발생의 위험인자가 있는 경우 악성종양 유무를 확인하는 선별검사를 보다 적극적으로 권장하는 것이 좋겠다.

결론

본 증례에서는 소화기 악성종양의 가족력이 있는 중년여성인 약물치료에 반응이 없는 만성 두드러기를 주소로 내원하여 시행한 검사에서 진행성위암 및 대장암이 발견되어 수술적인 치료 후 두드러기가 소실된 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Kanwar AJ, Greaves MW. Approach to the patient with chronic urticaria. *Hosp Pract (Minneapolis)* 1996;31:175-9,83-4,87-9
- 2) Lindelof B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990;123:453-6
- 3) Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-9
- 4) Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80
- 5) Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, Itoh H, Nishioka S, Sakurane M, et al. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter* 2001;6:60-5
- 6) Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004;39:827-30
- 7) Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:861-4
- 8) Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409-16
- 9) Campanelli A, Prins C, Saurat JH. Chronic urticaria revealing a colonic adenocarcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1105
- 10) Manganoni AM, Tucci G, Venturini M, Farisoglio C, Baronchelli C, Calzavara Pinton PG. Chronic urticaria associated with thyroid carcinoma: report of 4 cases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:192-5
- 11) Bofek A, Rachowska R, Krajewska J, Paliczka-Cieslik E, Filipowska B, Jarzab J. Carcinoid syndrome with angioedema and urticaria. *Arch Dermatol* 2008;144:691-2
- 12) Conget I, Agusti C, Montserrat JM. Lung adenocarcinoma and urticaria. *Med Clin (Barc)* 1987;89:573
- 13) Greiner D, Schofer H, Boehncke WH. Urticaria associated with a small cell carcinoma of the lung. *Cutis* 2002;69:49-50
- 14) Alonso R, Cistero-Bahima A, Enrique E, Besses C. Chronic urticaria associated with chronic myelomonocytic leukemia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:380-1
- 15) Breda L, Di Marzio D, Rollo V, De Sanctis S, La Barba G, Chiarelli F. Acute myeloid leukaemia presenting as recurrent generalized urticaria in infancy. *Eur J Pediatr* 2008;167:697-8
- 16) Hill A, Metry D. Urticarial lesions in a child with acute lymphoblastic leukemia and eosinophilia. *Pediatr Dermatol* 2003;20:502-5
- 17) Clore LS Jr, Stafford CT. Chronic urticaria as a presenting sign of hairy cell leukemia. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:51-5
- 18) Markovic SN, Inwards DJ, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase Inhibitor Deficiency. *Ann Intern Med* 2000;133:839
- 19) Karakelides M, Monson KL, Volcheck GW, Weiler CR. Monoclonal gammopathies and malignancies in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2006;45:1032-8
- 20) Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-72