01 바렛식도 의심부위 조직검사에서 Atypical Regenerating Epithelium

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

질문

70세 남자 환자가 반복되는 설사와 변비, 가끔 명치부위 복통을 호소하며 내원하였습니다. 동반질환으로는 이상지질혈증이 있었습니다. 바렛식도로 보이는 부위에서 조직검사를 시행하였습니다**〈그림 1〉**.

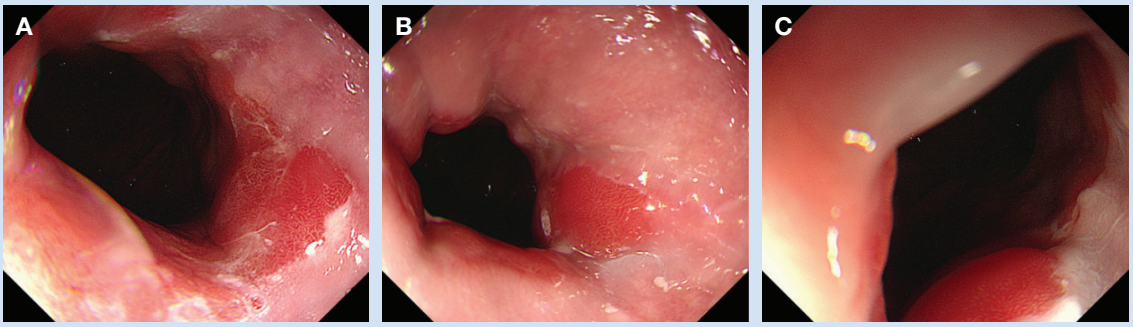


그림 1.
(A) 2023년 2월 23일: EG junction: Barrett esophagus. r/o low grade dysplasia.
(B) 2023년 3월 22일: EG junction: Columnar epithelium without intestinal metaplasia.
(C) 2024년 2월 28일: Compatible with Barrett esophagus with atypical regenerative epithelium.

처음에 r/o low grade dysplasia 소견으로 한 달 후 다시 조직검사를 하였으나 이상 소견이 관찰되지 않았습니다. 1년 후 추적검사에서 atypical regenerative epithelium 소견을 보여 상급병원으로 환자를 의뢰한 상태입니다. 앞으로 치료 전략을 어떻게 세워야 할까요?

답변과 해설

바렛식도의 전통적인 정의는 식도 하부의 편평상피가 원주상피로 치환된 것을 의미하지만, 최근에는 특수 장상피화생(specialized intestinal metaplasia)이 확인된 경우만을 바렛식도로 부르고 있다. 육안 소견에서 바렛식도가 의심되는데 조직검사에서

특수 장상피화생이 확인되지 않으면, 즉 술잔세포(goblet cell)가 없으면 columnar-lined esophagus (CLE)라고 부른다. 3 cm가 넘으면 장분절 바렛식도, 1-3 cm를 단분절 바렛식도, 1 cm 미만을 초단분절 바렛식도로 구분한다. 그런데, 초단분절 바렛식도의 임상적 의의는 매우 불명확하여 이를 의심하고 확인해야 하는지 의문이다. 과잉 진단에 따른 불필요한 걱정, 불필요한 투약, 불필요한 반복 검사 및 불필요한 치료 등으로 연결되기 쉽다. 40세 이상 성인에서 2년에 한 번 정기적인 내시경검사를 시행하고 있는 우리나라에서는 국소 병소가 없는 초단분절 바렛식도에는 임상적 의의를 부여하지 않는 것이 좋겠다고 생각한다.

질문의 내시경 사진은 Z-선 하방의 들문 점막의 경한 부종 정도의 소견으로 해석하는 것이 좋겠다. 원래 편평상피였던 식도 점막이 원주상피로 치환되었다는 내시경적 증거, 예를 들어 원주상피 하단의 책상혈관(palisading vessel) 같은 소견이 없다. 원주상피로 의심되는 부분도 2-3 mm 이하로 매우 짧다. 하부식도의 편평상피는 약간 edematous해 보이며 투명도가 낮아진 소견이 있다. 환자가 가끔 명치부위 통증을 가지고 있었다는 것을 고려하면 비미란성 역류질환의 간접적인 소견일 수 있다. 이 부위의 조직검사에서 atypical regenerating epithelium이 보인 것은 fexuprazan과 같은 위산분비억제제를 4-8주 투약한 후 재검하는 것이 좋다. 염증이 가라앉은 후에는 atypical하다는 소견이 없어지는 예가 많다.

참고로 전형적인 바렛식도 환자의 내시경 소견을 몇 개 소개한다**〈그림 2, 3〉**. 이처럼 뚜렷하지 않은 수 mm 정도의 원주상피에서는 바렛식도라는 진단을 고려하지 말 것을 추천한다.

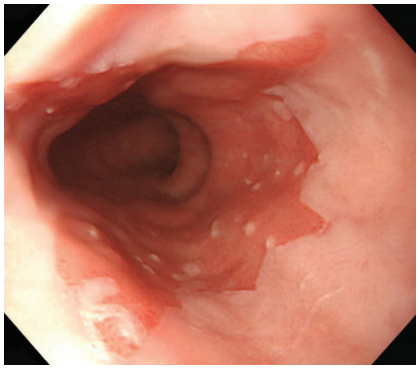


그림 2. 5 cm 이상의 장분절 바렛식도
편평상피-원주상피 경계가 물결 모양을 보이고 있고 직하부에 다수의 편평상피섬(squamous island)이 관찰된다.

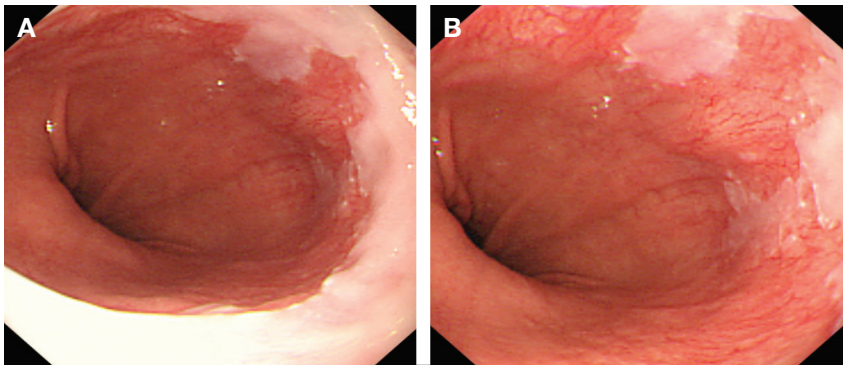


그림 3. 2 cm가량의 활주열공탈장(sliding hiatal hernia)과 동반된 단분절 바렛식도
편평상피가 원주상피로 치환된 부위 하단에 책상혈관이 잘 관찰된다.

02 LA-B 역류성 식도염의 내시경 소견

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

질문

아래 환자 식도염 소견에 대한 정확한 진단명이 궁금합니다**〈그림 1〉**.

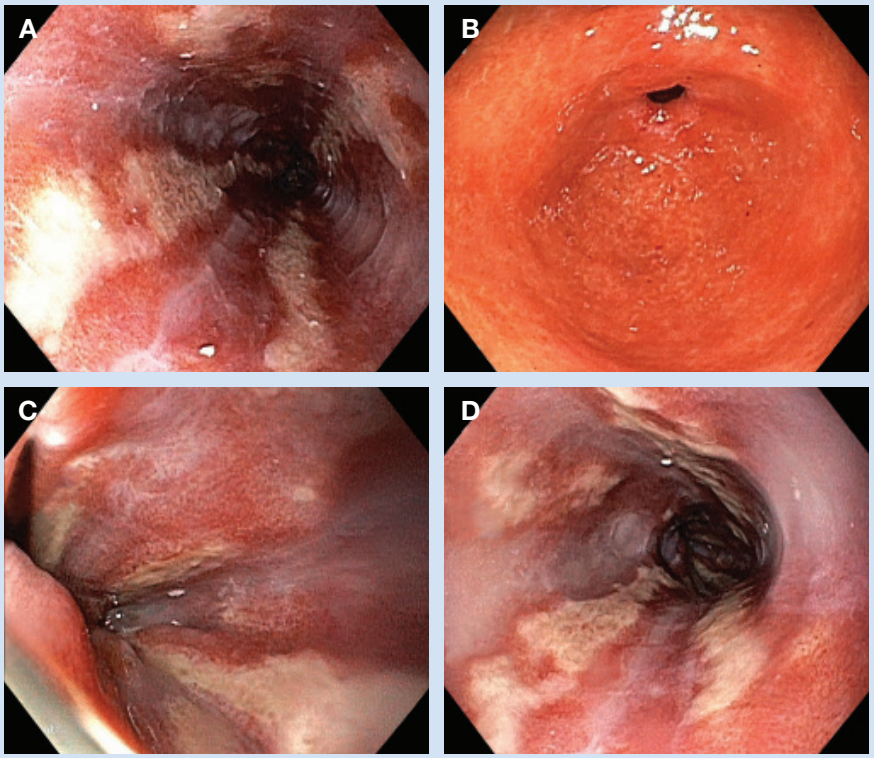


그림 1.

답변과 해설

하부식도 위식도접합부부터 상방으로 적어도 중부식도까지 4개의 비교적 넓은 발적된 점막결손(linear mucosal break)이 관찰되며 약간 노란색의 백태가 덮여 있다. 점막상해들이 하부에서 서로 융합된 소견은 관찰되지 않는다. 점막결손 사이의 식도 점막은 편평상피의 비후에 의하여 하얗게 보이며 식도의 혈관상은 관찰되지 않는다. 식도열공탈장(hiatal hernia) 소견은 없다.

식도에는 다양한 원인의 식도염이 가능하지만 가장 흔한 것은 역류성 식도염이다. 약제에 의한 식도염, 바이러스 식도염, 전신질환과 동반된 식도염 등이 배제된 상태에서 역류성 식도염은 다양한 내시경 소견을 보일 수 있다. LA-A와 LA-B 식도염을 경증 역류성 식도염이라고 하고 LA-C와 LA-D를 중증 역류성 식도염이라고 나누기도 한다. 경증 역류성 식도염에서는 식도열공탈장이 동반될 수도 있고 동반되지 않을 수도 있으나 중증 역류성 식도염은 대부분 어느 정도의 식도열공탈장을 동반한다. 위암이나 십이지장 궤양 협착으로 인한 위배출장애에서도 역류성 식도염과 유사한 소견이 관찰될 수 있지만, 이 경우는 선상이라기보다는 모자이크(mosaic) 모양의 점막결손이 관찰되며 담즙도 함께 역류된 소견을 보이는 경우가 많다. 하부식도에서 점막결손이 융합되었는지 융합되지 않았는지 명확하지 않은 경우에 필자는 LA-B로 분류하는 것을 선호하고 있다.

질문의 증례에 대해서는 하부 식도에서 점막결손이 융합된 소견이 없어서 LA-B 역류성 식도염으로 분류하였다. 그러나 일반적인 LA-B 역류성 식도염보다는 훨씬 심한 경우이다.

비교 증례

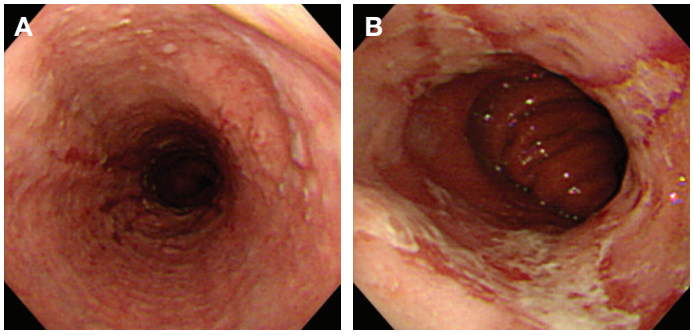


그림 2. 심한 열공탈장과 동반된 LA-D 중증 역류성 식도염
식도열공탈장은 크게 sliding type과 mixed paraesophageal type으로 나뉘는데 사진만으로는 정확히 구분하기 어렵다.

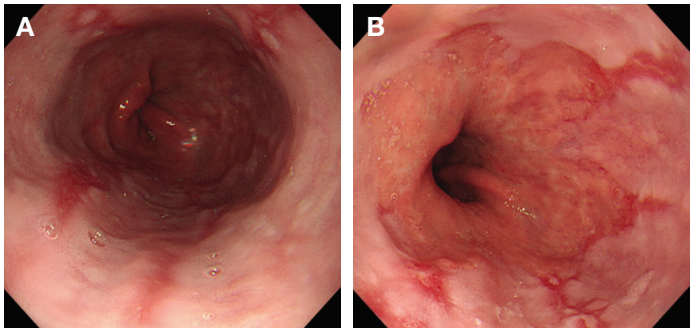


그림 3. 경한 열공탈장과 동반된 LA-B 혹은 LA-C 역류성 식도염
이 환자의 식도열공탈장은 2 cm 길이의 sliding type이다. 점막결손의 하부가 서로 약간 연결된 것으로 판단되어 LA-C로 분류되었으나 관찰자에 따라서는 LA-B로 분류할 수 있다고 생각된다. 필자는 LA-B를 선호한다.

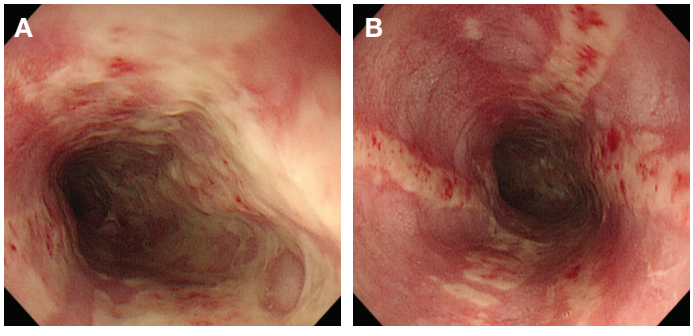


그림 4. LA-D 역류성 식도염
뇌경색으로 요양병원에서 지내던 환자가 토혈로 내시경검사를 받았다. LA-D 역류성 식도염 소견이었고 기타 뚜렷한 출혈 병소는 발견되지 않았다.

03 부식성 식도염의 원인에 따른 식도협착증 발생 및 치료의 차이

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

질문

환자가 실수로 빙초산을 소주잔 2/3컵 마신 후 내원하였습니다. 첫 내원 시 시행한 흉부 및 복부 CT에서 위벽과 식도벽의 비대(thickening)가 보였으며 이외 다른 소견은 없었습니다. 금식 및 항생제 치료 5일차에 시행한 내시경상 식도의 전반적인 부식 소견 및 발적, 출혈, 위 상부 체부의 국소적인 부종, 위염 소견이 있었으며 이외 특이 소견 없었습니다**〈그림 1〉**. 7일차에 식이 진행 후 f/u한 CT에서 특별한 이상이 없어 10일차에 퇴원하였습니다. 향후 발생할 수 있는 식도협착증(esophageal stricture)에 대하여 예방적 스테로이드 투여가 필요한지, 필요하다면 경구 요법과 국소 주입 요법 중 어느 것을 선택해야 하는지, 보통 어느 정도 경과 후에 협착이 발생할 수 있는지, 발생하면 어떻게 치료해야 하는지가 궁금합니다.

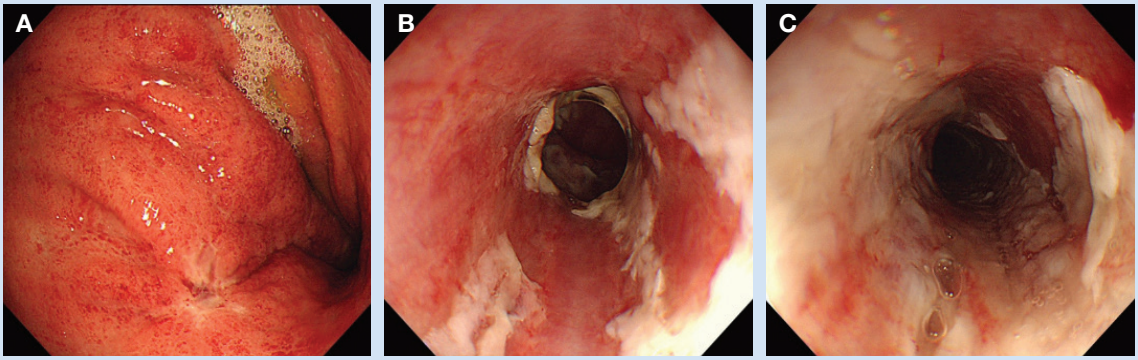


그림 1.

답변과 해설

아주 치료를 잘한 것 같다. 5일차에 시행한 내시경 소견은 Zagar grade 2a에 해당한다. 산에 의한 부식성 식도염 Zagar grade 2a의 경우 임상적으로 의미 있는 협착이 발생하는 예는 적다. 따라서 협착을 방지하기 위하여 스테로이드를 사용할 필요는 없을 것으로 생각된다. 알칼리에 의한 부식성 식도염은 간혹 Zagar grade 2a에서도 임상적으로 의미 있는 협착이 발생되는 것 같다. 만약 협착이 발생하면 TTS (through the scope) 풍선 확장술 혹은 부지(bougie) 확장술로 증상을 조절한다. 협착이 너무 심한

경우는 식도절제술(esophagectomy)을 시행할 수밖에 없다.

산이나 알칼리에 의한 부식성 식도염은 수산화나트륨(NaOH, 양잿물) 등 알칼리에 의한 손상과 빙초산(氷醋酸, glacial acetic acid) 등 산에 의한 손상으로 나누어진다. 산에 의한 손상은 응고괴사(coagulation necrosis)를 일으킨다. 이러한 손상은 가피(eschar)가 형성되어 손상이 깊게 진행되지 않는 경향이 있다. 식도는 평소 알칼리 pH를 유지하므로 음독한 산이 어느 정도 중화될 수 있고, 편평상피가 산에 대해 어느 정도 저항성이 있어 식도 손상은 아주 강한 산을 음독했을 때, 정상 해부학적 협착부인 윤상인두, 대동맥궁, 좌측 주기관지, 횡격막 열공 등에서 발생한다. **〈그림 2〉**는 빙초산에 의한 손상의 예이다.

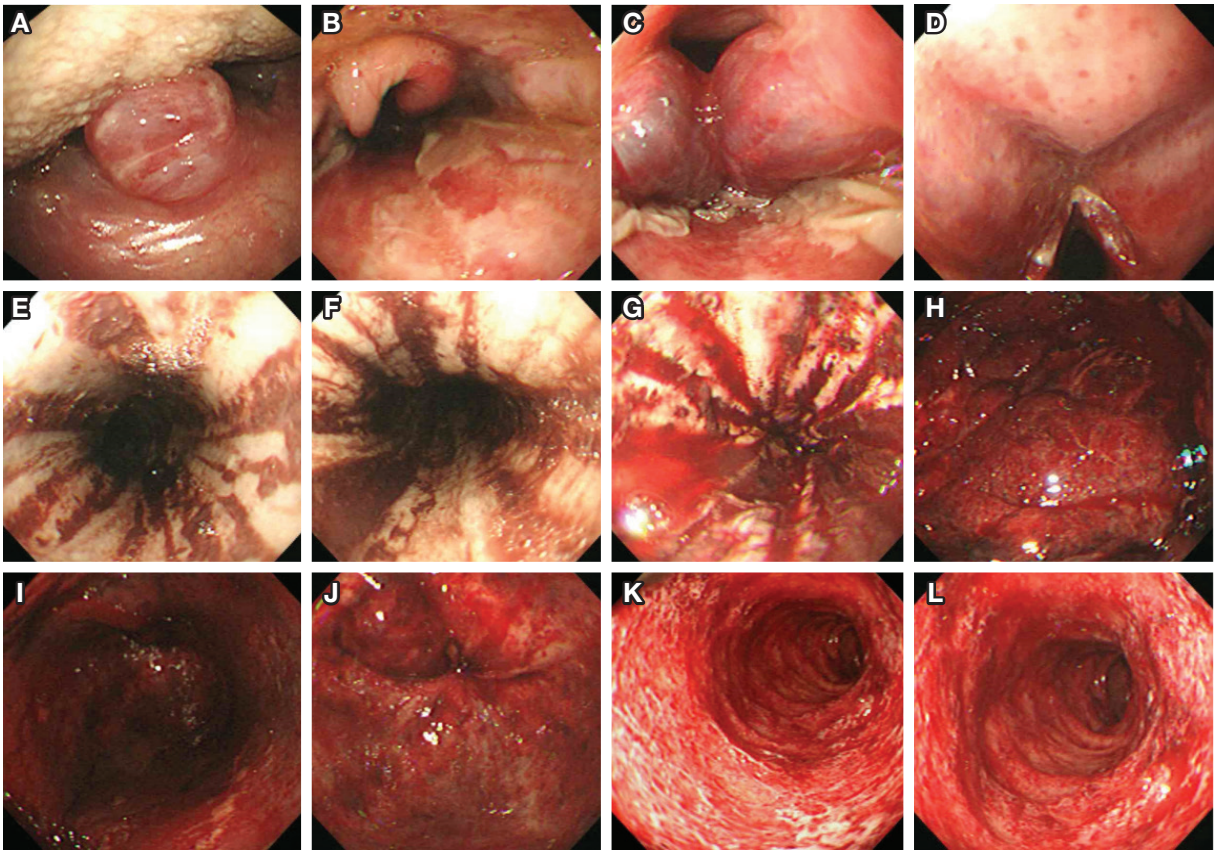


그림 2. 다툼 끝에 빙초산을 마시고 12 시간 후 응급실에 방문한 환자의 내시경 소견
목젖부터 인두, 후두, 식도, 위 및 십이지장까지 부종, 발적, 출혈, 가피 등 광범위한 손상이 관찰된다. Zagar grade 2a에 해당한다.

반면 알칼리에 의한 손상은 융해괴사(liquefaction necrosis)이며 알칼리가 조직에 닿으면 즉시 식도 편평상피의 세포손상이 발생한다. 비누화 반응을 일으키며 알칼리가 중화될 때까지 심부 조직으로 침투해 들어가 광범위한 손상이 발생한다. 작은 혈관의 혈전과 발열 반응이 동반된다. 점차 세균 침윤, 심한 염증, 과립화(granulation) 반응이 발생할 수 있다. 콜라젠은 2주부터 침착된다. 따라서 식도는 알칼리에 의한 손상 2–3주 무렵 가장 약한 상태가 되고 3주 이후에는 점차 반흔(scar)이 형성되면서 좁아지고 짧아진다. 소량의 알칼리를 섭취한 경우 손상은 주로 식도에 국한되며, 일부 알칼리가 위에 도달하더라도 위산에 중화된다. 다량의 알칼리를 섭취한 경우에는 **〈그림 3〉**과 같이 위 손상도 발생할 수 있다.

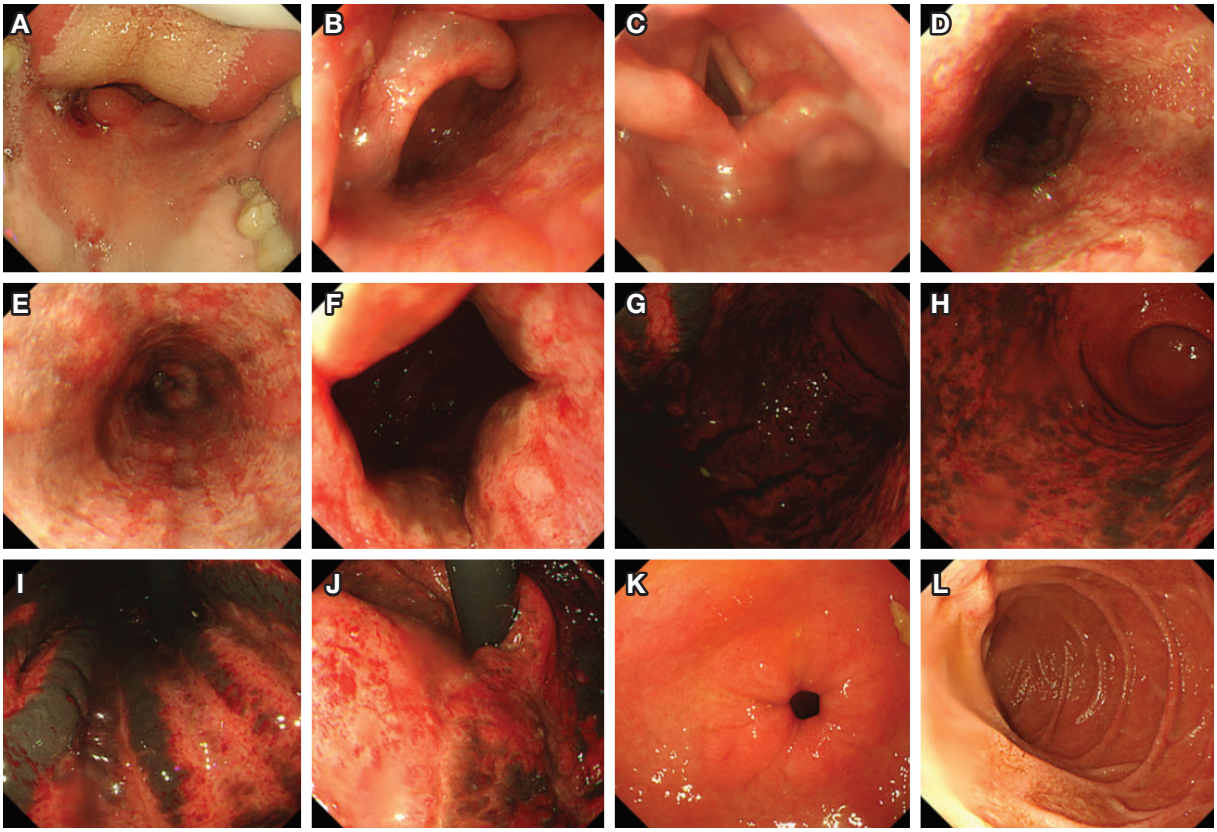


그림 3. 펑크린(강알칼리 락스)을 물로 착각하고 5모금 마신 후 구역, 구토 증상으로 응급실에 내원한 환자의 초기 내시경 소견
후두, 식도 및 위체부의 부종과 발적 및 미란 소견이 관찰된다. Zagar grade 2a에 해당한다.

부식제에 노출된 환자에서 병변의 심도, 범위 등을 평가하여 치료 방침을 결정하고 예후를 예측하기 위하여 보통 24시간 이내에 내시경검사를 시행한다. 환자가 안정적이고 천공의 증거가 없는 한 가능하면 이른 시점에 내시경적 평가를 하는 것이 좋다. 하인두의 손상이 심한 경우 식도로 진행하지 않고 검사를 중단한다. 360도 2도 화상(circumferential second degree burn) 혹은 3도 화상이 보이면 더 이상 진행하지 않는다. 손상의 특성상 천공의 위험이 있으므로 절대로 무리해서는 안 된다. 부식성 식도염 환자의 내시경 소견은 1991년 Zagar가 제안한 방식으로 분류한다.

- 0: normal
- 1: edema and hyperemia of mucosa
- 2a: friability, hemorrhage, erosions, blisters, whitish membranes, exudates, and superficial ulcerations
- 2b: grade 2a plus deep discrete or circumferential ulcerations
- 3a: small, scattered necrosis
- 3b: extensive necrosis
- 4: perforation

부식성 식도염의 주된 치료는 금식과 보조적 치료이다. 위세척, 구토 유도, 활성탄(activated charcoal) 투여 등은 금기이며 우유나 물도 사용하지 않는 것이 좋다. 부식성 식도염의 가장 중요한 합병증은 협착이다. Zagar grade 3에서는 약 80%에서 어느 정도 이상의 협착이 발생한다. 협착을 막기 위하여 섬유아세포와 육아조직 생성을 저해하는 효과를 기대하며 3도의 심한 부식성 식도염에서는 스테로이드를 사용할 수 있다. 그러나 감염에 대한 감수성이 높아질 수 있고, 천공에 의한 종격동염 증상을 가릴 수 있고, 내분비 부작용도 흔하다. 장기 합병증으로 식도암 발생률이 높아진다.

유사 증례

COVID-19 유행 시기에 의료기관 이용이 불편해지면서 장기간 복용하던 약을 일시적으로 중단한 환자들이 있었다. 신경정신과약을 중단한 환자가 실수로 deltamethrin을 복용한 후 응급실을 찾았다. 내시경검사에서 식도와 위의 광범위한 궤사성 손상이 관찰되었다**〈그림 4〉**. 추적내시경에서 심한 식식도협착이 관찰되었고 TTS 풍선 확장술을 시행하였다. Deltamethrin은 3형 합성 피레스로이드(synthetic pyrethroid)로서 가장 강력한 살충제다. 인체에 노출되면 피부, 호흡기, 위장관에 산화스트레스(oxidative stress)에 의한 심한 손상을 일으킨다.

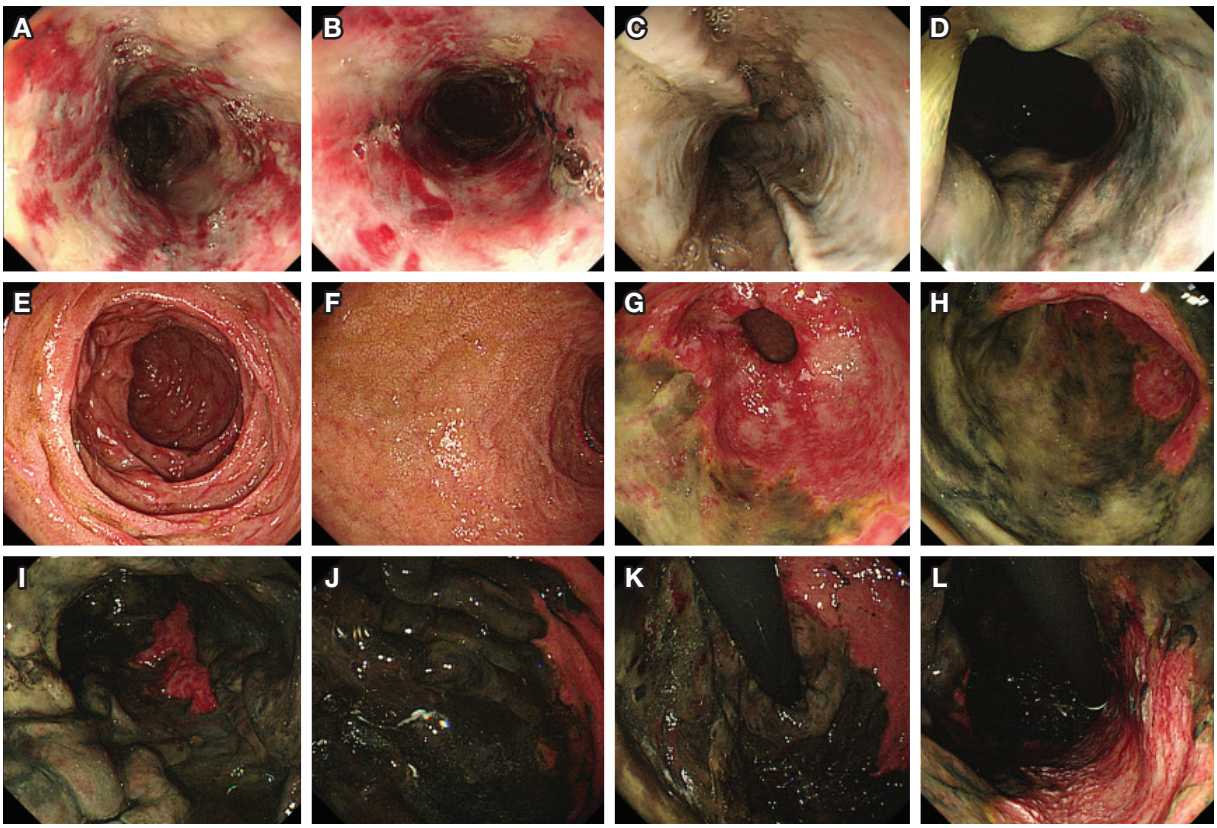


그림 4. Deltamethrin-induced esophagogastric injury

04 위저선 용종의 이형성 가능성과 조직검사의 필요성

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

질문

내시경에서 발견한 위저선 용종(fundic gland polyp)을 제거하지 않고 다음 내시경 때 추적관찰 하기로 하였습니다 **〈그림 1〉**. 위저선 용종의 악성화 가능성, 이형성(dysplasia) 가능성이 있는지 궁금합니다.

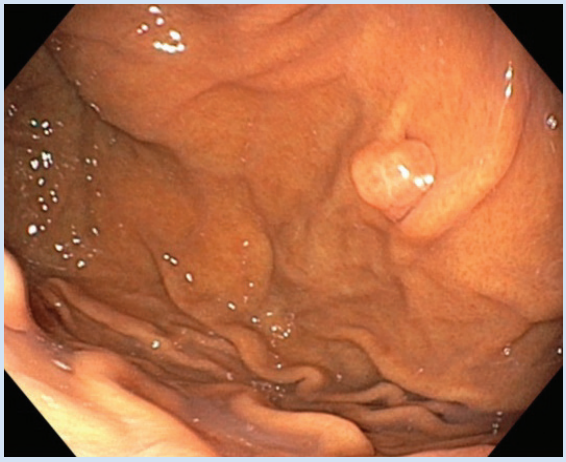


그림 1.

답변과 해설

위저선 용종일 가능성이 높은 병소라는 점에는 동의하지만 아주 작고, 납작하고, 투명하고, white rim을 가진 것은 아니므로 처음 발견된 경우라면 조직검사를 통하여 확인하는 것이 좋을 것 같다. 만약 금번에 조직검사를 하지 않았다면 1년 후 내시경에서는 조직검사를 고려하기 바란다. 가족성선종성용종증(familial adenomatous polyposis, FAP)이 아닌 환자에서 산발적으로 발견되는 위저선 용종에서 이형성이 동반되는 경우는 매우 드물다. 교과서에서는 1% 미만으로 기술되어 있기는 하나 개인적으로 1 cm 미만의 산발성 위저선 용종에서 이형성이 동반된 경우는 보지 못하였다. 아직까지는 학회에 증례보고 되는 수준이라고 생각된다. 용종절제술이 꼭 필요한 경우는 아니지만 아주 짧게나마 neck이 있어 보이므로 원한다면 내시경적 용종절제술은 크게 어렵지 않게 시행할 수 있다고 판단된다.

위저선 용종은 위산분비점막(oxyntic mucosa)에서 발생하는 작고 부드럽고 투명한 무경성 혹은 짧은 유경성 용종이다**〈그림 2〉**. *Helicobacter pylori* 감염이 없는 환자에서 자주 발견되며, 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)나 포타슘경쟁적위산분비차단제(potassium competitive acid blocker, P-CAB) 사용 환자에서도 발생할 수 있다**〈그림 3〉**. 단독, 다발성, 용종증 모두 가능하다**〈그림 4〉**. FAP 환자의 80-90%에서 위저선 용종(증)이 발견되며**〈그림 5〉**, 이형성이 동반될 수 있다. 따라서 40세 미만의 환자에서 다수(20개 이상)의 위저선 용종이 있거나 조직검사에서 이형성을 보이면 FAP 가능성을 고려하여 대장내시경검사를 권하는 것이 좋다.

위저선 용종을 처음 발견한 경우 전형적인 내시경 소견을 보이면 조직검사를 시행하지 않을 수 있다. 작은 용종은 조직검사만으로 제거되기도 한다. 다수의 용종이 보이면 대표적인 용종에서 조직검사를 시행하여 병리학적 확진을 하는 것이 좋다. 위저선 용종은 조직학적으로 위저샘의 증식과 소낭 형성을 보이며 염증세포의 침윤은 거의 없다. FAP 환자에서 발생한 위저선 용종증에서는 이형성이 25%까지 발견될 수 있지만 FAP가 아닌 환자의 위저선 용종에서 이형성은 매우 드물다(1% 미만). 크기가 1-2 cm 이상인 경우, 모양이 다른 용종과 다른 경우, 미란이나 궤양이 동반된 경우, 전정부에서 발생한 경우에는 용종절제술을 시행하는 것이 좋다 **〈그림 6, 7〉**. PPI나 P-CAB 사용자에서 발견된 위저선 용종에서 이형성이 발생한 경우는 거의 없으므로 임상적 의의는 적지만 PPI나 P-CAB을 끊거나 용량을 줄이려는 노력이 필요하다. FAP가 아닌 환자에서 발견된 위저선 용종(증)에 대한 추적내시경은 특별히 권하지 않는다. 일반적인 검진 내시경이면 충분하다고 판단된다.

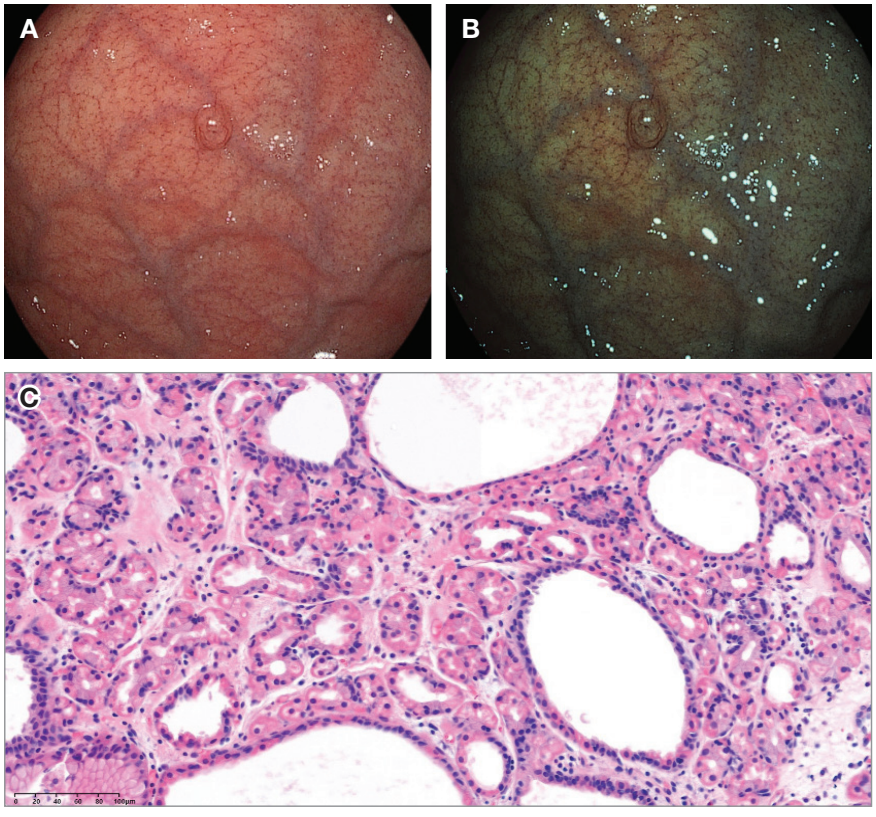


그림 2. 37세 남성에서 발견된 위저선 용종
(A, B) 작고 sessile하며 투명한 용종이 위저부에서 발견된다.
(C) 조직검사에서 주로 벽세포(parietal cell) 증식과 낭성 변화가 관찰된다. 고유판(lamina propria) 염증세포 침윤은 매우 적다.

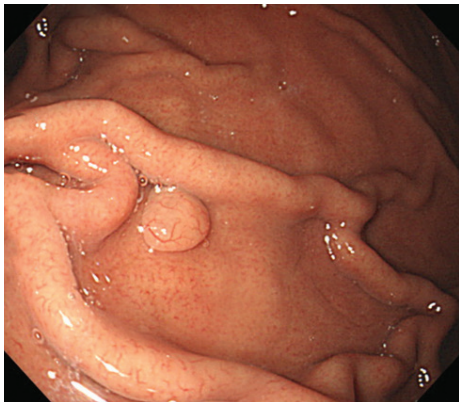


그림 3. PPI 장기 사용자에서 새로 발생한 위저선 용종

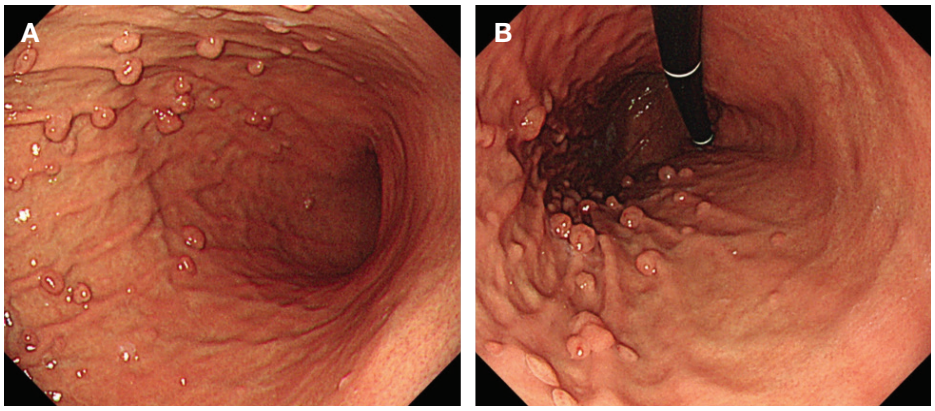


그림 4. FAP가 아니고, *Helicobacter pylori* 감염이 없는 환자에서 발견된 위저선 용종증

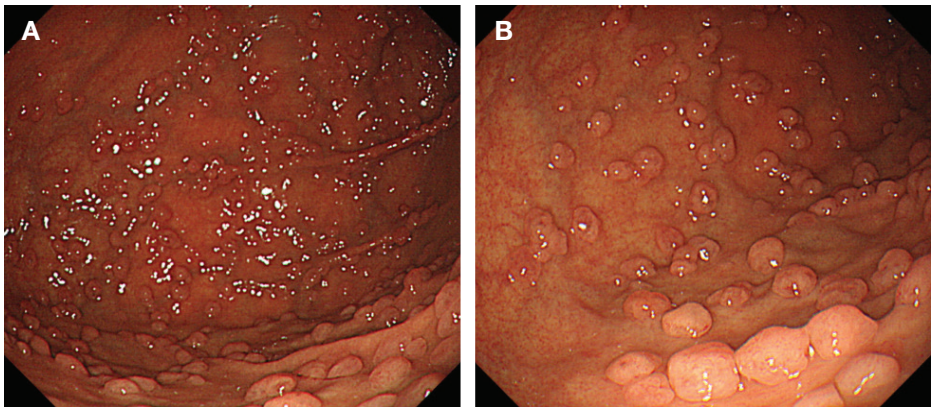


그림 5. FAP 환자에서 발견된 위저선 용종증
이형성은 없었다.

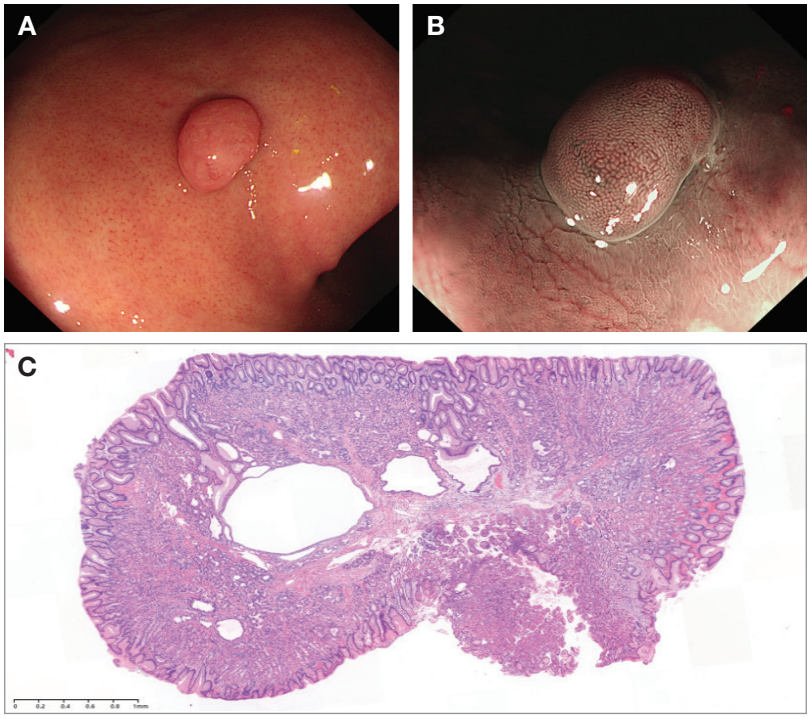


그림 6. 내시경점막절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)로 치료한 위저선 용종
(A, B) 위체하부 소만 전벽측에 1 cm가량의 위저선 용종이 관찰된다.
(C) EMR 절제 표본에서 위저선 증식과 낭성 변화가 관찰된다.

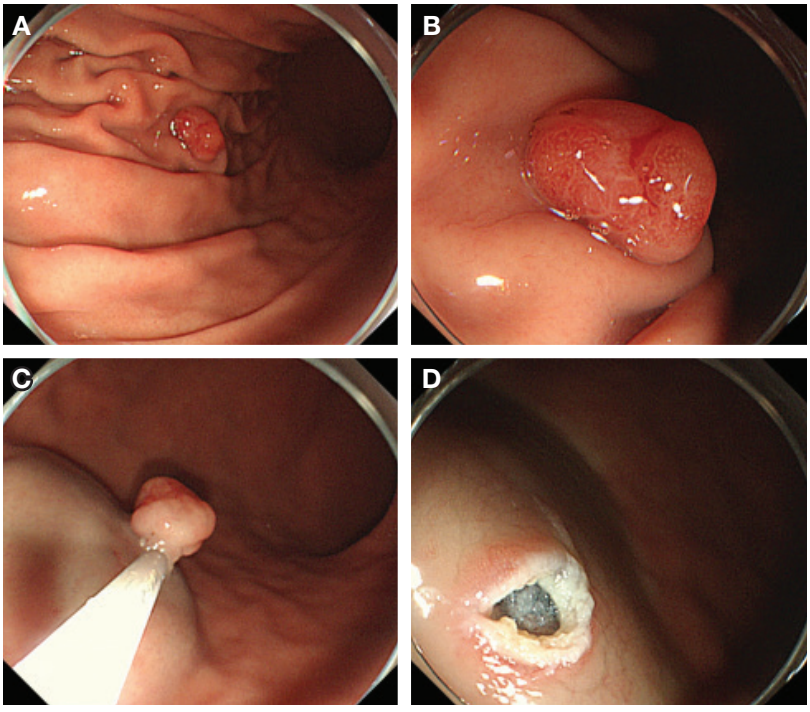


그림 7. 위저선 용종 EMR

05 1.5년 만에 새로 발견된 조기위암 의심 병변

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

질문

1년 반 전 내시경상 이상 소견이 없었으나 이번 검사상 조기위암 의심 소견이 관찰되었습니다**〈그림 1〉**. 환자에게 어떻게 설명 드리는 것이 좋을까요?



그림 1.

답변과 해설

내시경에 대한 강의를 들으면 '이 수진자의 2년을 책임진다.'라는 마음가짐으로 검사하라는 이야기를 듣게 된다. 환자들은 내시경검사에서 특이 소견이 없으면 적어도 위암은 없다고 생각한다. 그러나 위내시경은 그만큼 완벽하지 않다. 위내시경도 검사의 하나일 뿐이며 나름대로의 민감도와 특이도가 있다. 민감도가 100%인 검사는 없다. 우리나라 국가암검진프로그램(National Cancer Screening Program)에서 시행한 위내시경의 위암 발견율과 negative endoscopy 후 interval cancer의 비율에 대한 자료가 발표되었다.[1] 평균 55.6세, 여성 54.6%인 대상군에서 국가암검진 위내시경의 암 진단율은 0.26%였다. 400명 검사하면 한 명이 암으로 진단되는 셈이다. 2년 이내 위내시경 경험자에서는 0.22%, 2년 초과 10년 이내 내시경 경험자에서는

0.36%, 10년 이상 무경험자에서는 0.49%였다. Negative endoscopy 후 1년 이내 암진단율은 0.036%였다. 1–2년 사이 위내시경을 받았던 500명 중 한 명에서 다음 검진 내시경 시 위암이 발견된다는 자료이다. 작은 조기위암은 흔히 놓칠 수 있다. 간혹 맹점에 위치한 진행성 위암이나 보만4형 진행성 위암이 발견되지 못하는 예가 있어 주의가 필요하다.[2]

현재 우리나라에서 위암 검진 내시경은 2년에 한 번 시행하도록 권하고 있다. 물론 검사를 자주 하면 조금 더 일찍 발견할 수 있다. 그러나 검사에 따른 불편감, 비용, 검사의 합병증 등을 고려해야 하고 무엇보다도 2년보다 더 단축하면 도움이 된다는 근거가 없기 때문이다. 위암의 doubling time이 12개월 정도라는 점, 조기위암에서 진행성 위암으로 진행하는데 소요되는 시간이 3–4년이라는 점도 고려된 것으로 추정된다.

1년 반 전 내시경에서는 특이 소견이 없었으나 금번 내시경에서 위암 의심 소견이 발견된 환자에게는 아래와 같이 설명하면 좋을 것 같다.

금번 내시경검사에서 위체하부 소만이라는 위치에 함몰형 병소가 발견되었습니다. 육안 소견에 의거하면 조기위암 같습니다. 물론 암의 최종 확정은 조직검사로 이루어집니다. 정기적으로 내시경검사를 받은 덕으로 비교적 조기에 발견된 것으로 생각되며 참으로 다행스러운 일입니다. 조직검사 결과와 기타 추가 검사에 따라 치료 방법을 결정할 수 있습니다. 무증상 성인에서 발견되는 조기위암의 절반 정도는 개복수술이나 복강경수술을 하지 않고 내시경절제술로 치료하기도 합니다. 희망을 가지시고 결과를 기다려 보도록 합시다. 결과가 나오기 전 특별한 투약은 필요하지 않고 상식에 준한 건강한 식생활을 하십시오.

유사 증례

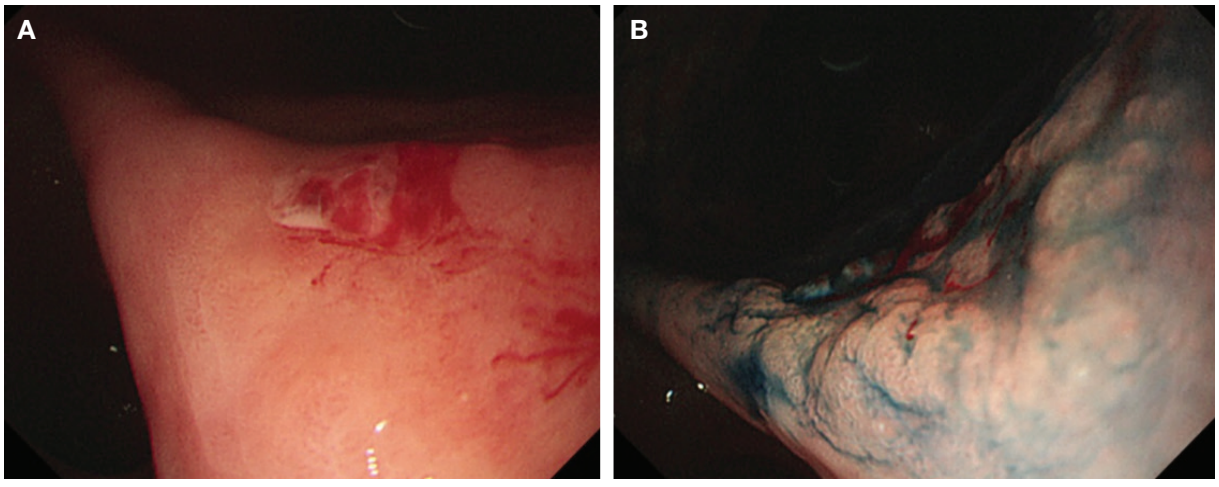


그림 2. 1년 4개월 전 내시경에서 특이 소견이 없었던 환자의 추적내시경에서 발견된 조기위암

내시경점막하박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)을 시행하였고 고유판(lamina propria)에 국한된 18 mm well differentiated adenocarcinoma였다. 7년 추적관찰에서 재발 소견이 없었다.

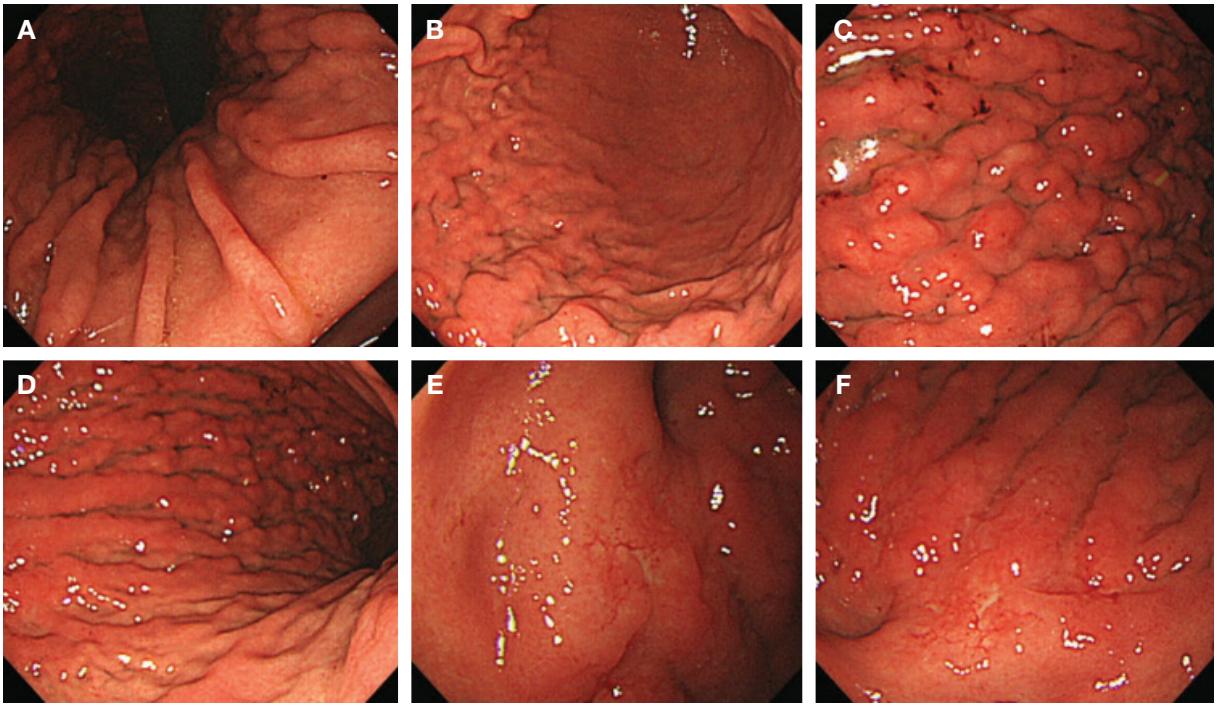


그림 3. 보만4형 진행성 위암

1년 전 마지막 내시경검사 당시 암이 의심되지 않았다.

References

1. Noh CK, et al. *J Clin Med.* 2021;11(1):230.
2. Kim TJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(5):1205-1213.

심한 식도열공탈장에 의한 Cameron 궤양 출혈

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

KEY CLINICAL MESSAGES

- 식도열공탈장은 위식도역류질환에 흔히 동반된다.
- Hiatal opening 높이에서 Cameron 궤양이 발생하여 출혈을 일으킬 수 있다.
- 심한 식도열공탈장, 특히 제4형에서는 수술적 교정이 필요하다.

증례

61세 여성이 흑색변으로 응급실로 내원하였다. 응급실에서 시행한 혈액검사상 헤모글로빈은 8.0 g/dL이었으며 위내시경에서 식도주위탈장(para-esophageal hernia)과 활주열공탈장(sliding hiatal hernia)을 동시에 보이는 혼합형 탈장(mixed hernia)과 함께 hiatal opening 부위에 약 1.5 cm × 1 cm 크기의 경계가 선명한 활동성 위궤양이 발견되었다**〈그림 1〉**. 위궤양 조직검사는 비활동성 위염이었으며 *Helicobacter pylori* Giemsa 염색 결과는 음성이었다. 대장내시경은 정상이었다. 흉부 X-선 측면 사진상 심장 뒤쪽에서 위 공기 음영이 관찰되었으며**〈그림 2〉**, CT에서 식도열공탈장 소견이 있었다**〈그림 3〉**.

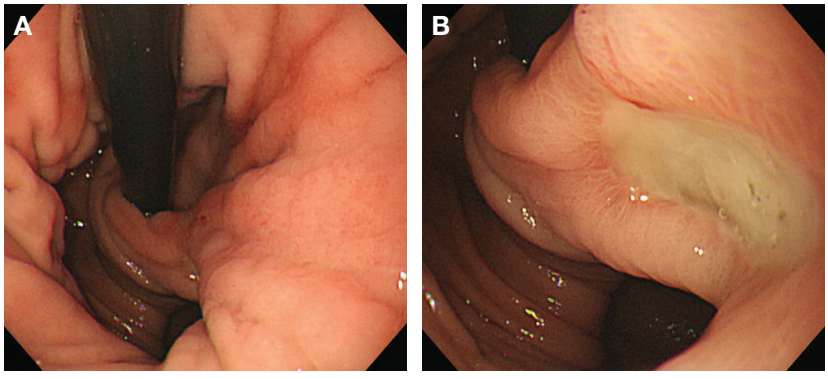


그림 1. 식도열공탈장과 위궤양

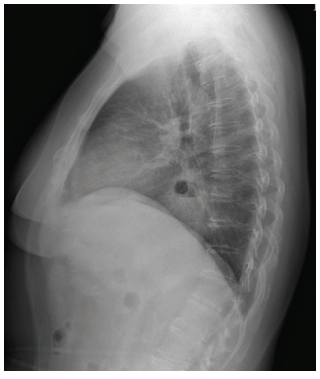


그림 2. 흉부 X-선 측면 사진

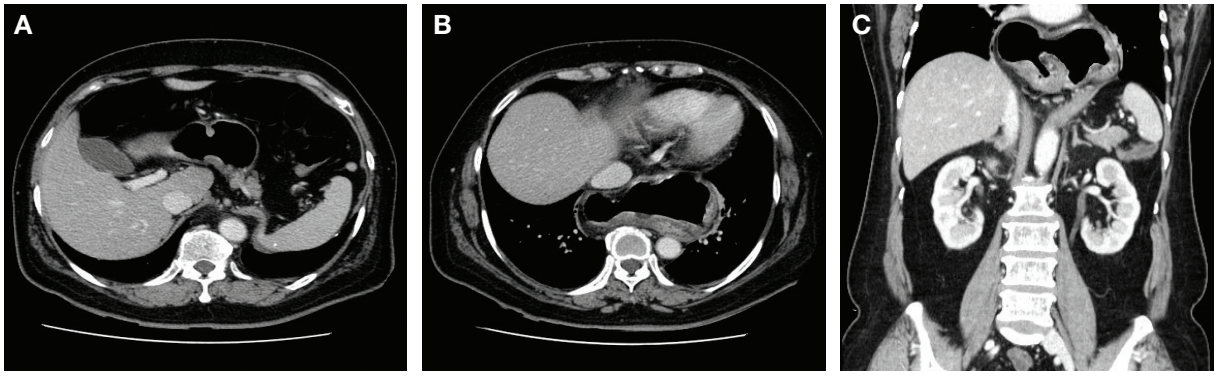


그림 3. 식도열공탈장
(A) 전정부 일부가 횡격막 아래에서 관찰된다.
(B) 위체부와 위저부 대부분이 횡격막 위에서 관찰된다.
(C) Coronal plane에서 위의 대부분이 횡격막 위에서 관찰된다.

위의 대부분이 횡격막 위까지 올라간 제4형 식도열공탈장과 동반된 Cameron 궤양에 의한 출혈로 진단하고 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 투여하며 경과관찰을 하였다. PPI를 복용하고 있음에도 불구하고 몇 번의 상부위장관 출혈이 있었고 수술적 치료를 추천하였다. 수술 전 내시경검사에서 하부식도의 심한 점막상해가 있었으며 식도열공탈장이 관찰되었고 hiatal opening 부위의 궤양은 아물어 있는 상태였다**〈그림 4〉**. 흉부 X-선 검사에서 심장 뒤쪽에서 큰 공기 주머니가 관찰되었고 **〈그림 5〉**, CT에서도 위의 일부는 횡격막 아래에 있고 나머지 대부분은 횡격막의 좁은 opening을 통하여 흉곽 내에 상승되어 있었다**〈그림 6〉**. 바륨 위조영술에서 동일 소견이 확인되었다**〈그림 7〉**.

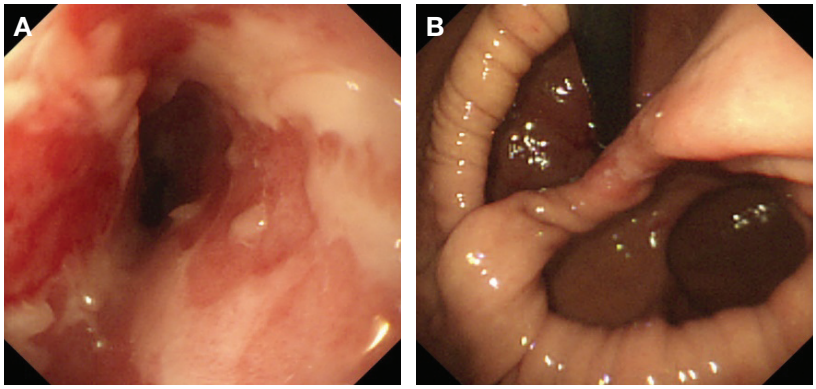


그림 4. 수술 직전 내시경
(A) 하부식도의 심한 점막상해와 삼출물(exudate) (B) 혼합형 탈장



그림 5. 수술 직전 흉부 사진

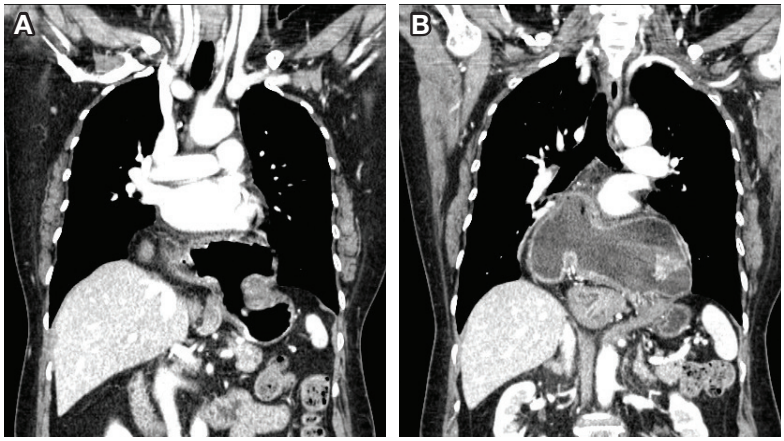


그림 6. 수술 직전 흉부 CT coronal image
(A) 위의 일부는 횡격막 아래에 있고 나머지 대부분은 횡격막의 좁은 opening을 통하여 흉곽 내에 상승되어 있다.
(B) 횡격막 상방에 누워 있는 위가 관찰된다.



그림 7. 수술 직전 바륨 위조영술

내시경적 탈장 정복(laparoscopic hernia reduction)과 위저부주름형성술(fundoplication)이 시행되었고 더 이상의 출혈은 없었으나 간헐적인 산역류 증상으로 PPI를 필요요법(on-demand)으로 복용하고 있다. 수술 후 바륨 위 조영술에서 위는 횡격막 아래의 정상적인 위치로 회복된 것을 확인하였다**〈그림 8〉**. 수술 5년 후 추적내시경에서 위는 정상적인 위치에 자리하고 있었고 하부식도에서 다발성의 짧은 점막상해가 관찰되었다**〈그림 9〉**.

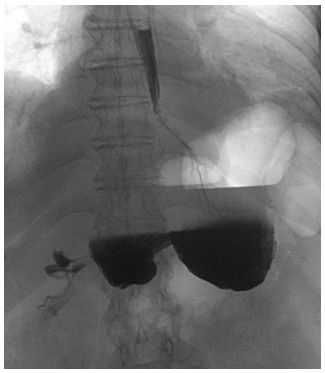


그림 8. 수술 후 바륨 위조영술

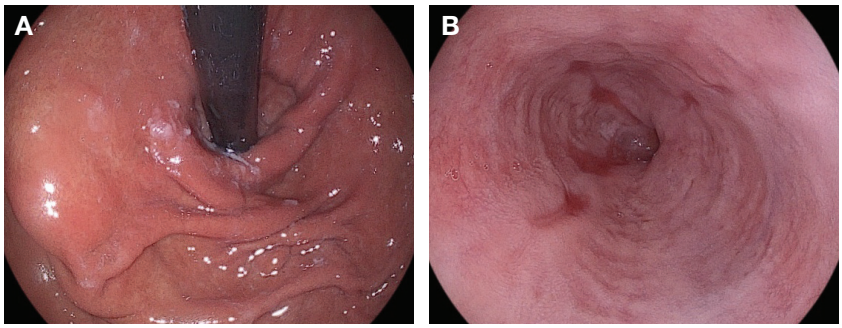


그림 9. 수술 5년 후 추적내시경

해설

식도열공탈장(hiatal hernia)은 횡격막 식도열공 혹은 그 주변을 통하여 위의 일부가 흉강으로 탈출되는 현상이다. 호흡이나 내시경검사 시 공기 주입량에 따라 식도열공탈장의 크기가 변할 수 있으므로 과거에는 2 cm 이상의 탈장을 의미 있는 소견으로 간주하였다. 그러나 식도열공탈장의 크기를 정확히 측정하는 것은 어려운 일이다. 내시경 시 2 cm 미만의 가벼운 식도열공탈장은

호흡에 따라 보이거나 안 보일 수 있으며, 단지 Z-선이 올라가고 내려가는 것으로 관찰되기도 한다. 바륨 식도조영술로 평가하면 2 cm 미만의 식도열공탈장을 관찰하기가 더욱 어렵다. 최근에는 고해상도 식도내압검사(high resolution manometry, HRM)로 경미한 탈장의 존재를 증명하기도 한다. 따라서 과거의 2 cm라는 진단 기준은 현재로서는 큰 의미는 없다고 생각된다.

식도열공탈장은 탈장이 발생하는 위치에 따라서 제1형(활주열공탈장, sliding hiatal hernia), 제2형(식도주위탈장, para-esophageal hiatal hernia), 제3형(혼합형, mixed type), 제4형(위의 거의 대부분이 횡격막 위로 이동된 심한 경우)으로 나누어진다**〈그림 10〉**. 식도주위탈장이라는 용어는 좁은 의미와 넓은 의미로 사용될 수 있다. 좁은 의미로는 제2형이지만, 넓은 의미로는 제2형, 제3형 및 제4형을 모두 포함하는 개념으로 쓰이기도 한다. 위의 일부가 흉강으로 탈장을 보이면서 상대적으로 좁은 hiatal opening을 통과하는데 이 부위에서 궤양이 발생하면 Cameron 궤양으로 부른다. 발생 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나 아마도 기계적인 자극이 중요할 것으로 추정된다.

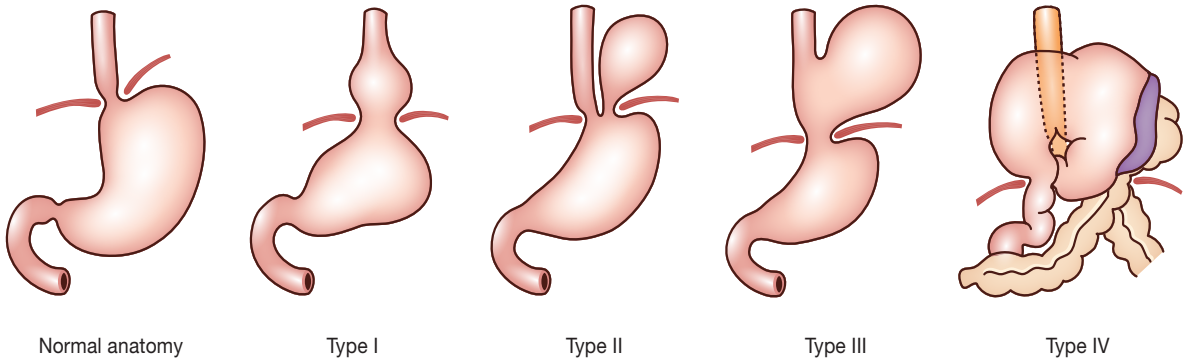


그림 10. 식도열공탈장의 분류

식도열공탈장은 위식도역류질환과 뗄 수 없는 관계가 있다. 심한 역류성 식도염 환자는 거의 대부분 심한 식도열공탈장을 동반한다. 반대로 식도열공탈장이 있으면 환자에게 위식도역류질환의 증상이 없는지 문진함으로써 진단되지 않았던 위식도역류질환을 찾는 경우도 있다. 불응성 위식도역류질환을 가진 환자가 심한 식도열공탈장을 가지고 있으면 수술적 치료가 증상 관리에 도움이 될 수 있다.

1) 제1형(활주열공탈장, sliding hiatal hernia)

식도열공 주위에서 식도를 횡격막에 부착시켜 주는 횡격막식도인대(phrenoesophageal ligament)가 헐거워져 하부식도와 위식도접합부, 위의 상부 일부가 흉강 내로 미끄러져 들어가는 형태의 탈장이다. 전체 식도열공탈장의 90%를 차지한다. 무증상이거나 위산 역류에 의한 가슴쓰림(heartburn)과 산역류(acid regurgitation)가 발생할 수 있다. 이와 같은 식도열공탈장은 위식도역류질환의 주요 원인이다. 활주열공탈장이 없더라도 일과성 하부식도조임근 이완(transient lower esophageal sphincter relaxation, TLESR) 등에 의하여 위식도역류질환이 발생할 수 있지만 LA-C나 LA-D와 같은 심한 역류성 식도염은 대부분 식도열공탈장이 동반된다. 활주열공탈장은 대부분 후천성이며, 보통 40대 이후에 발생하고, 비만, 무거운 것을 드는 운동, 임신, 위식도역류나 식도 점막의 산화에 의해 유발되는 식도종주근육의 긴장성 수축 등이 악화 인자로 생각된다.

활주열공탈장에서 하부식도괄약근 하단의 편평상피-원주상피접합부(squamous columnar junction)가 web 비슷하게 inward indentation을 보이는데 이를 mucosal ring 혹은 B ring이라고 부르며, 이 부위가 고착되어 좁아지면 Shatzki ring이라 부른다**〈그림 11〉**. 하부식도괄약근 상단이 약간 뭉툭하게 수축되어 보이는데 이를 muscular ring 혹은 A ring이라고 부른다. 활주열공탈장에서 A ring과 B ring 사이가 배흘림기둥처럼 바깥으로 약간 불룩한데 이를 팽대부(ampulla) 혹은 전정(vestibule)이라 부르고 B ring부터 hiatal opening 사이 약간 불룩한 부위를 탈장낭(hernia sac)이라 부른다. 내시경 소견에서 편평상피-원주상피접합부가 hiatal opening보다 상방으로 이동되어 관찰된다**〈그림 12〉**.

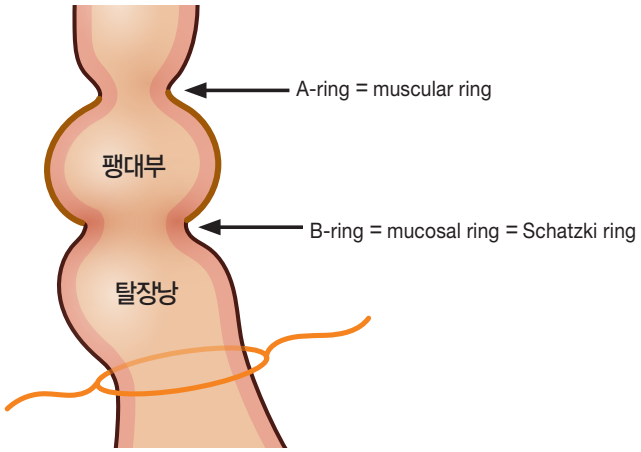


그림 11. 활주열공탈장의 구조

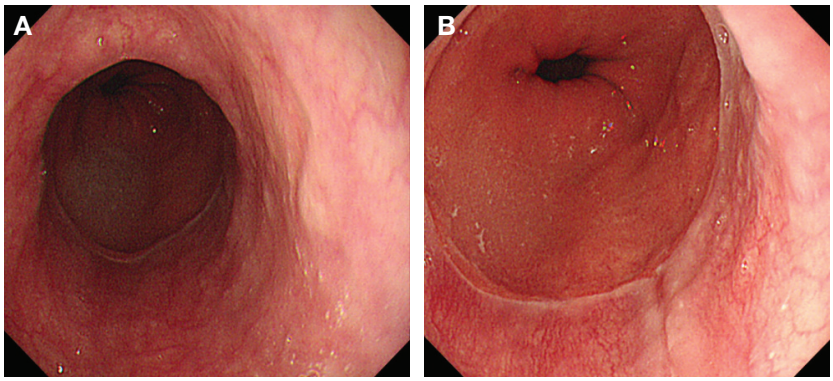


그림 12. 활주열공탈장의 내시경 소견

2) 제2형(식도주위탈장, para-esophageal hernia)

횡격막식도인대의 손상은 없고, 열공 자체가 늘어나서 그 틈으로 위의 일부, 특히 위분문부와 위체부 대만이 흉강으로 빠져 들어가는 형식의 탈장을 말한다. 편평상피-원주상피접합부는 hiatal opening과 같은 높이에 위치한다. 문헌에는 식도열공탈장의 2% 정도로 기술되어 있으나 매우 드문 형태이다. 우리가 흔히 식도주위탈장이라고 말하는 것은 대부분 제3형이다. 식도주위탈장이 심한 경우 폐쇄 증상이나 장기축염전(organo-axial volvulus)이 발생할 수 있다.

3) 제3형(혼합형, mixed para-esophageal hiatal hernia)

제3형은 제2형인 부분과 제1형인 부분이 섞인 것이다. 횡격막식도인대의 손상으로 위식도 접합부가 밀려 올라가면서 열공 자체가 커지고 이를 통하여 위 분문부가 흉강 안으로 빠져 들어간 형태이다. 정확한 이름은 혼합형 식도열공탈장이지만 식도주위탈장으로 부르는 경우가 많다. 넓은 의미로는 제2형, 제3형 및 제4형이 모두 식도열공탈장 범주에 포함되기 때문이다.

내시경에서 hiatal opening이 넓게 벌어져 있고 편평상피-원주상피접합부가 정상 위치보다 상방으로 이동되어 있다**〈그림 13〉**. 분문부와 위체부 대만의 일부가 hiatal opening을 통하여 흉강으로 이동되어 있는데 다수의 주름이 평형으로 위에서 hiatal opening 및 흉강까지 연결되어 보인다.

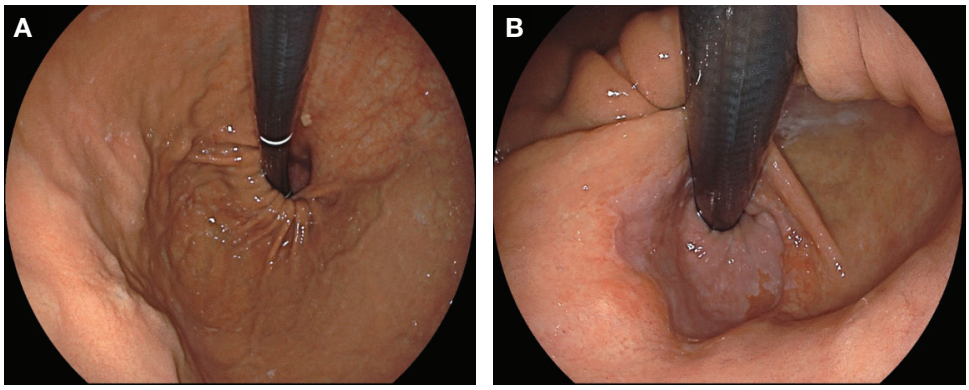


그림 13. 혼합형 식도열공탈장의 내시경 소견

4) 제4형

위의 거의 대부분이 횡격막 위로 이동된 심한 경우를 제4형으로 부르고 있다.

Fexuprazan 사용 후 호전된 Sentinel Polyp

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

KEY CLINICAL MESSAGES

- 위식도역류질환 환자의 위식도 접합부에서 발견되는 용종은 보초용종(sentinel polyp)인 경우가 많지만 악성질환 감별을 위하여 조직검사가 필요하다.
- 보초용종은 fexuprazan과 같은 위산분비억제제를 투여하면 호전되는 경우가 많다.

증례

37세 남자가 위식도접합부 용종에 대한 평가와 치료를 위하여 의뢰되었다. 환자는 1년 전 검진 위내시경에서 위식도접합부 용종이 발견되었고**〈그림 1〉**, 조직검사에서 염증성 용종이 나왔다는 병력이 있었다. 금번 위내시경에서 1년 전 내시경과 거의 비슷한 모양의 위식도접합부 용종이 다시 발견되어 의뢰되었다**〈그림 2〉**. 용종은 위주름의 근위부 말단(proximal end of the gastric fold)의 위식도접합부에 위치하고 있었으며, 5 mm × 3 mm 크기의 목이 없는 Yamada 3형이었다. 표면은 전체적으로 약간 발적되어 있었고 식도와 비슷한 흰 점막이 reticular한 모습을 보였다. 1 cm 정도의 식도열공탈장 소견이 동반되어 있었다. 조직검사는 inflammatory polyp이었다.

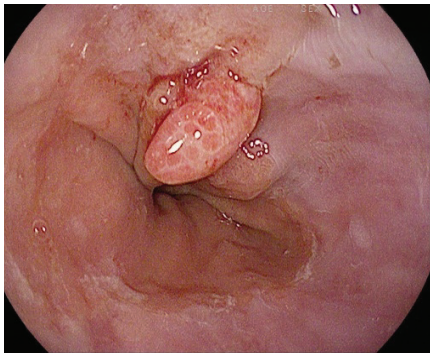


그림 1. 1년 전 내시경

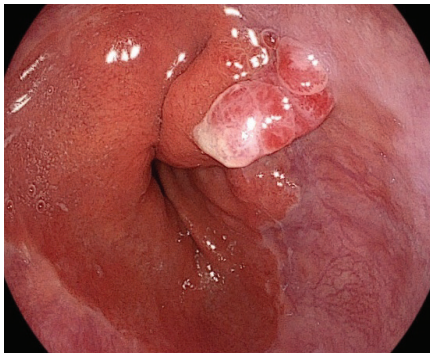


그림 2. 최근 검진 내시경

환자는 간헐적인 속쓰림과 산역류 증상을 가지고 있었으나 지속적인 투약은 하지 않고 있었다. 야식, 과식, 지방식을 주의하면서 필요시 위산분비억제제를 복용하도록 추천하였다(처방: fexuprazan HCl 40 mg). 6개월 후 추적내시경에서 과거 관찰되던 돌출된 용종은 소실되었고 편평상피-원주상피접합부에 2 mm 정도의 미세한 융기만 남아있었다**〈그림 3〉**. 조직검사 결과는

consistent with sentinel polyp으로 보고되었다. 환자는 "많이 좋아졌는데 가끔 속쓰림이 있어서 약을 먹는 경우가 있다"고 하였다. Fexuprazan 필요요법(on-demand) 치료를 추천하였고 1년 후 연고지 내시경검사를 권하였다.

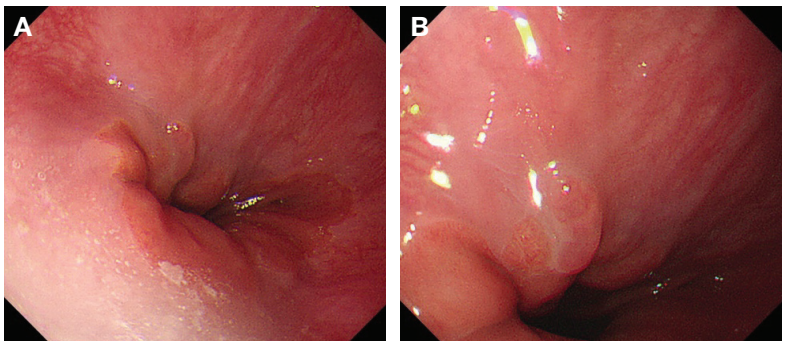


그림 3. Fexuprazan 투여 후 내시경

해설

보초용종(步哨茸腫, sentinel polyp)은 위식도역류질환이 있는 환자에서 발견되는 염증성 용종이다. 과거에는 reflux gastroesophageal polyp, inflammatory esophagogastric polyp, cardiac polyp 등으로 불리기도 하였다.

보초용종은 주로 위 주름 근위부 말단의 편평상피-원주상피접합부에서 발견되며**〈그림 4〉**, 약간의 식도열공탈장을 동반하고 있는 경우가 많다. 수 mm에서 1-2 cm까지의 sessile polyp 형태가 많으나 다소 많이 튀어나온 Yamada 3형의 용종으로 관찰되기도 한다. 표면은 전형적인 과형성 용종과 비슷하지만 다소 불규칙한 모습을 보이기도 하는데 이는 악화와 호전을 반복한 결과인 것으로 추정하고 있다. 보초용종 직상방에 선형(linear) 혹은 별모양의 점막상해(mucosal break)를 동반할 수 있다**〈그림 5〉**. 대부분 전형적인 위식도역류질환의 증상을 가진 환자에서 발견되지만 간혹 무증상 성인의 검진 내시경에서 발견되기도 한다**〈그림 6〉**. 증상이 없는 경우는 건강한 식생활 등 비약물요법만 권하고 경과관찰을 할 수 있다. 가벼운 위식도역류질환 증상을 가지고 있었으나 특별한 치료를 받지 않던 환자에서 검진 내시경상 발견된 보초용종으로 인하여 위식도역류질환을 알게 되고 치료를 시작하면서 삶의 질이 좋아지는 환자도 많다.

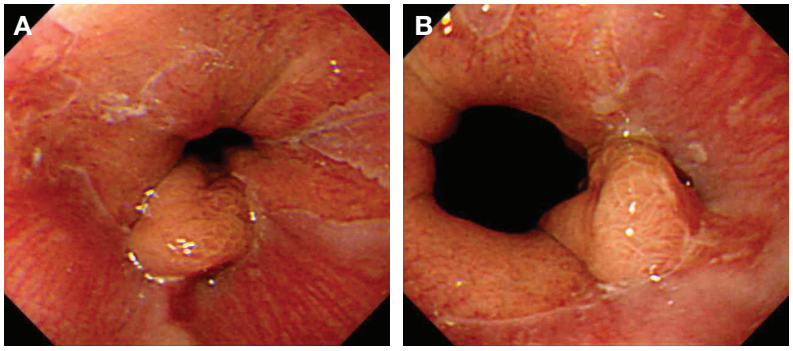


그림 4. 위 주름의 근위부가 두툼해진 형태의 보초용종
직상방에 작은 삼각형 모양의 점막상해(small triangle-shaped mucosal break)를 동반하고 있다.

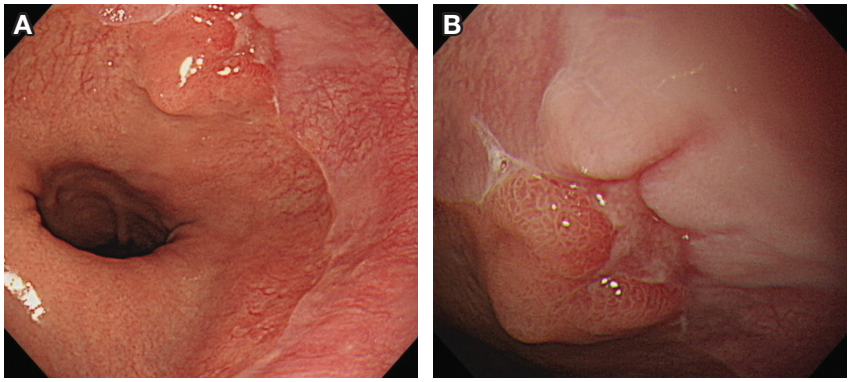


그림 5. 편평상피-원주상피접합부에 발견된 sessile한 형태의 보초용종
직상방에 전형적인 별모양의 점막상해가 관찰된다.

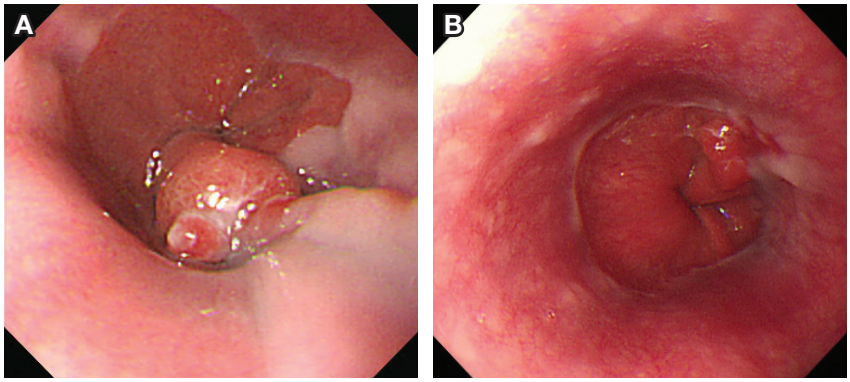


그림 6. 무증상 성인에서 발견된 보초용종
(A) 검진 내시경에서 발견된 1.5 cm가량의 활주열공탈장(sliding type hiatal hernia)과 보초용종. 위식도역류질환 관련 증상이 없어서 약물 투여 없이 건강한 식생활을 권하였다.
(B) 9년 후 검진 내시경에서 보초용종이 거의 비슷한 모양으로 관찰되었다. 보초용종 상방의 작고 불규칙한 점막상해가 보인다.

보초용종의 내시경 진단에서 가장 중요한 점은 악성질환과의 감별이다. 보초용종과 위식도접합부 암의 구분은 매우 어려운 일이다. 위주름의 끝이 두툼해진 모양이고, 표면이 과형성 용종 양상이고, 직상방에 점막상해가 있는 경우라면 보초용종의 가능성이 높지만 애매한 경우도 많다. 따라서 처음 발견되었을 때 혹은 경과관찰 중 변화가 있을 때에는 조직검사를 시행하는 것이 좋다 **〈그림 7〉**. 보초용종과 구분이 어려웠으나 조직검사에서 암으로 확인되는 경우도 있기 때문이다**〈그림 8〉**. 위식도접합부암은 조직검사가 어렵고 수술 후 예상하였던 것보다 침윤이 깊은 것으로 나오는 경우가 많다는 점을 유의해야 한다. 드물게 조직검사에서 암이 의심되었으나 최종 결론이 암이 아닌 행복한 환자도 만나게 된다**〈그림 9〉**. 위식도접합부의 염증이 심할 때에는 세포의 이형성(dysplasia)이 심하여 암을 의심하게 되지만 위산분비억제제를 투여한 후 재검한 경우에는 세포의 이형성이 없어지고 용종도 작아져 최종적으로 암이 아닌 것으로 진단하게 되는 경우이다. 따라서 내시경 소견이 확실하지 않은 경우 비록 조직검사에서 암을 시사하는 소견이 있다고 하더라도 바로 침습적인 수술을 하기보다는 강력한 위산분비억제제 투여 후 단기 추적관찰 하는 것도 유용한 전략이다. 조직검사에서 암이 의심되나 임상 양상으로 암이 아닐 가능성을 고려해야 하는 까다로운 임상 상황이므로 매우 주의하여 접근할 필요가 있다.

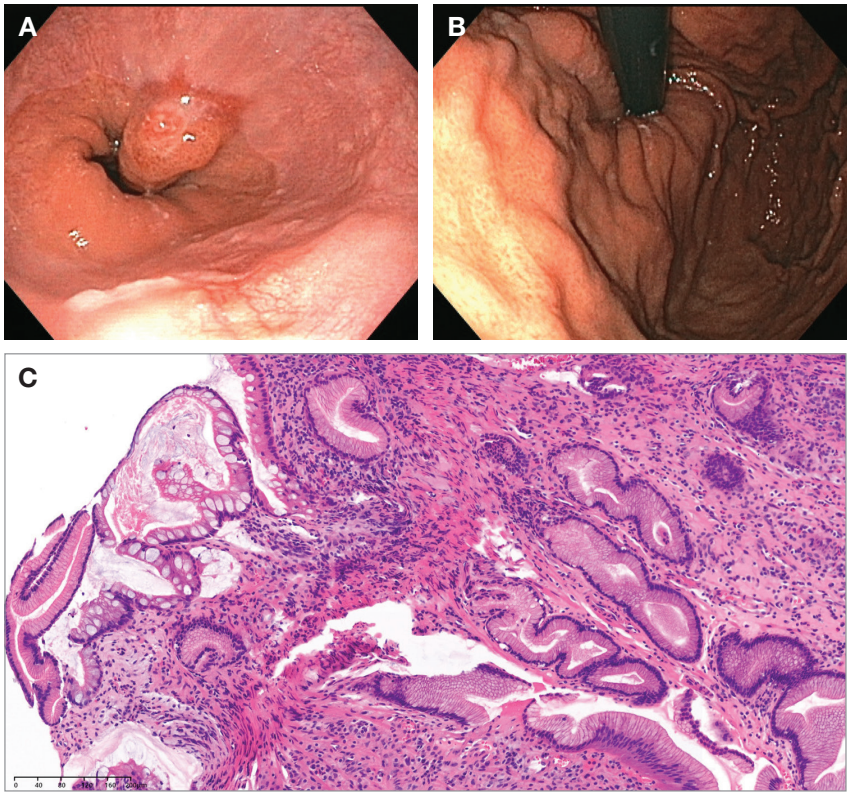


그림 7. 처음 진단된 보초용종

(A) 편평상피-원주상피접합부 바로 아래에서 발견된 용종. 표면은 발적되어 있고 약간 reticular한 모습을 보이고 있다. 직상방에 발적을 보이는, 납작하게 옆으로 누워있는 작은 별모양의 점막상해가 있다.
(B) 반전하여 관찰하였을 때 위식도접합부로 향하는 하나의 크고 뚜렷한 주름이 보인다.
(C) 조직검사에서 소와상피증식(foveolar epithelium hyperplasia)과 함께 점막층에 다양한 염증세포의 침윤과 육아조직(granulation tissue)이 관찰되었다. Consistent with sentinel polyp으로 보고되었다.

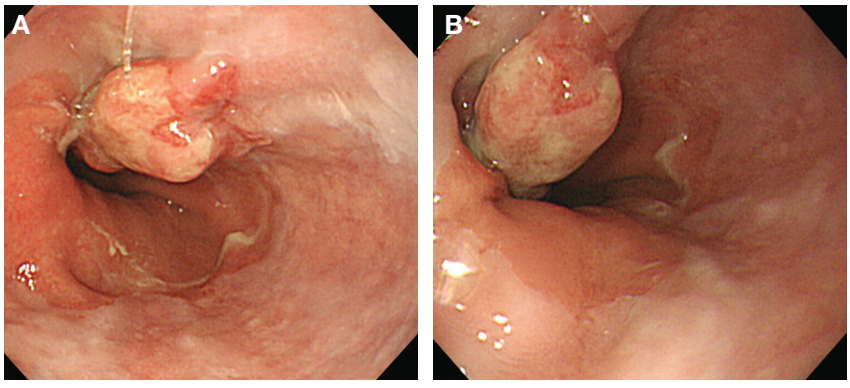


그림 8. 보초용종과 구분이 어려웠던 들문암

조직검사에서 tubular adenocarcinoma, well differentiated로 나와 수술적 치료를 시행하였다. 수술 병리는 tubular adenocarcinoma, poorly differentiated, 2.2 cm × 1.5 cm, invades submucosa (SM3)였고 림프절 전이는 없었다.

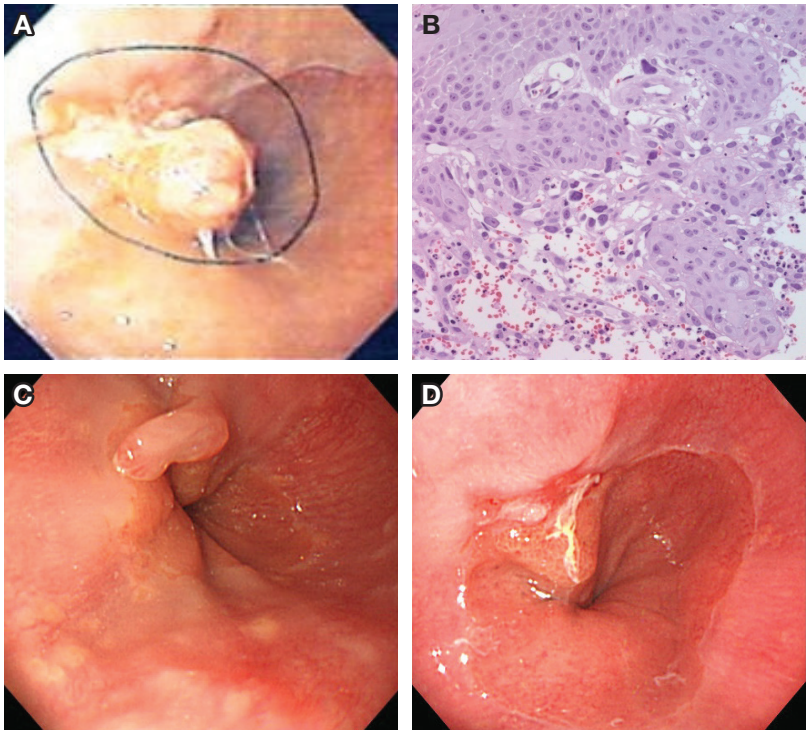


그림 9. 위식도접합부암 의심으로 의뢰되었으나 암이 아니었던 행복한 증례

(A) 위식도접합부에 표면이 불규칙하고 백태가 붙어 있는 용종형 병소가 보인다. 직상방에 전형적인 별모양의 점막상해가 있다.
(B) 조직검사에서 suspicious of squamous cell carcinoma로 보고되어 의뢰되었으며, 외부 슬라이드 재판독 결과도 compatible with squamous cell carcinoma였다.
(C) 의뢰 후 시행한 내시경에서 용종형 병소의 모양이 많이 바뀌어 있었다. 짧고 가는, 표면이 부드러운 작은 용종이었고 상방의 별모양의 점막상해도 사라진 상태였다. 조직검사를 하였고 암 소견은 없었다. 위식도역류질환 증세에 대한 간헐적 위산분비억제제 투여만 시행하고 경과관찰을 하였다.
(D) 3년 후 내시경에서 암 소견은 없고 짧은 식도열공탈장과 보초용종만 관찰되고 있었다.

보초용종 자체는 치료를 요하지 않는 양성 질환이다. 그러나 많은 환자가 위식도역류질환의 증상을 가지고 있으므로 적절한 비약물요법과 함께 fexuprazan과 같은 위산분비억제제로 증상 관리를 해야 하는 경우가 많다. 위산분비억제제를 강하게 사용하면 보초용종이 사라졌다가, 약을 끊으면 다시 보초용종이 발생하는 경과를 보이기도 한다. 보초용종에 대한 공포심이 심한 환자에서 환자의 심리적 안정을 위하여 용종절제술을 시행하는 예가 있지만 임상적으로는 불필요한 일이라고 판단한다. 적절한 추적검사와 간헐적인 조직검사로 충분히 확실한 진단을 알려주면 환자를 안심시킬 수 있다고 판단한다.

01 역류성 식도염에 대한 Fexuprazan의 효과

The Effect of Fexuprazan on Reflux Esophagitis

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

KEY CLINICAL MESSAGES

- Fexuprazan은 강력하고 오래 지속되는 새로운 P-CAB 계열의 위산분비차단제이다.
- Fexuprazan은 역류성 식도염 환자에서 빠른 증상 개선과 점막 상해의 개선을 가져온다. 긴 작용시간으로 인하여 야간 증상을 가진 환자에서는 우선적으로 선택될 수 있다.

- Fexuprazan is a potent and long-acting gastric acid suppressant of the new P-CAB class.
- Fexuprazan provides rapid symptom relief and mucosal healing in patients with reflux esophagitis. Its long-lasting effect makes it a preferred option for patients with nighttime symptoms.

증례

66세 남자 환자가 역류성 식도염으로 의뢰되었다. 내시경검사상 하부식도에서 4–5 cm의 가늘고 긴 발적형 점막결손(mucosal break)이 있었다**〈Figure 1〉**. 점막결손 주변 하부식도 점막은 편평상피의 과증식(squamous epithelium hyperplasia)에 의한 백색 변화가 관찰되었고 이로 인하여 식도의 가는 혈관상이 잘 보이지 않았다. 하부식도는 활주열공탈장(sliding hiatal hernia)에 의하여 편평상피-원주상피접합부(squamo-columnar junction, SCJ)가 hiatal opening보다 1–2 cm 상방으로 이동되어 있었다. Fexuprazan 40 mg을 28일간 투여하였다.

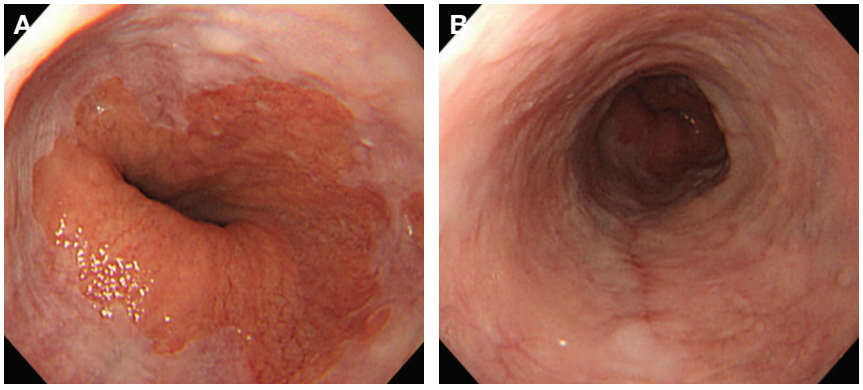


Figure 1. Endoscopy before fexuprazan treatment
(A) Mild sliding hiatal hernia (B) LA-B reflux esophagitis

4주 후 외래에서 증상은 현저히 호전되었음을 확인하였다. 환자는 "약이 아주 좋다. 80% 이상 좋아졌다. 약을 더 주면 좋겠다."라고 하였다. Fexuprazan 4주 투약 후 시행한 내시경상 경증 활주열공탈장은 거의 변화없이 관찰되었고 긴 점막결손은 호전되었다 **〈Figure 2〉**. 하부식도점막의 백색 변화는 거의 비슷한 상태였다. 증상이 호전되었으므로 fexuprazan을 56일 처방하였으며 필요시 복용하도록 추천하였다.

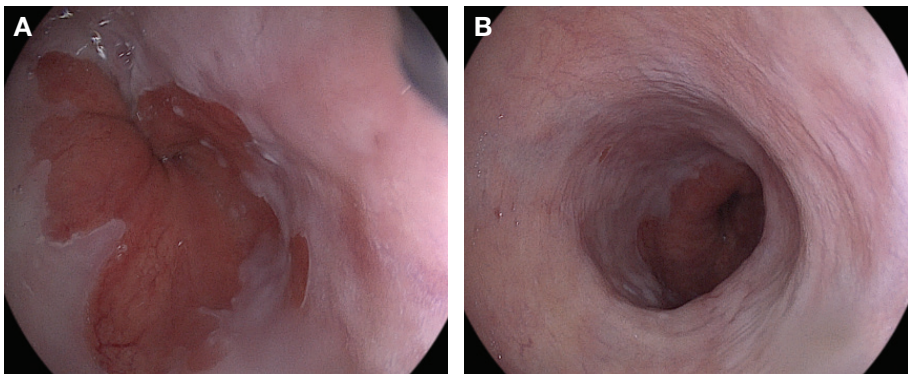


Figure 2. Endoscopy after fexuprazan treatment
(A) Mild sliding hiatal hernia was observed with little change.
(B) The long mucosal defect has improved.

해설

칼륨경쟁적 위산분비억제제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 유사하게 벽세포(parietal cell)의 양성자펌프(H^+/K^+-ATPase)를 억제하지만 작용기전은 다르다. P-CAB은 벽세포 분비소관(canaliculi)에 축적된 후 즉시 양성자화되어 양성자펌프 관강면(luminal side)의 K^+ 부착 부위에 이온결합을 함으로써 경쟁적으로 K^+ 유입을 방해한다. K^+ 유입은 위산분비에 꼭 필요한 과정이므로 P-CAB으로 인하여 K^+ 유입이 억제되면 위산분비가 차단된다. 두 약제의 주된 차이는 아래와 같다.[1]

PPI는 전구약물(prodrug)이고 산성 환경에 불안정하여 양성자펌프에 부착하기 전 산에 의한 활성화 과정이 필요하다. P-CAB은 전구약물이 아니고 그 자체가 활성형이므로 활성화 과정이 필요하지 않고 산성 환경에 안정적이다. 이러한 차이로 인하여 P-CAB은 PPI와 비슷한 최고 혈장농도 도달 시간을 보이더라도 PPI보다 더 빠르게 위내 pH를 올릴 수 있다. Tegoprazan 50 mg, vonoprazan 20 mg, esomeprazole 40 mg을 비교한 연구에서 1회 투여 시 pH가 4 이상 올라가는 시간은 tegoprazan이 약 1시간으로 vonoprazan이나 esomeprazole의 3-4시간에 비해 빨랐다. Fexuprazan 20 mg은 esomeprazole 40 mg과 비슷한 pH 상승 시간을 나타냈는데, fexuprazan이나 vonoprazan도 표준용량보다 높은 용량에서는 esomeprazole보다 더 빠르게 pH를 4 이상으로 상승시켰다. P-CAB의 이러한 빠른 효과는 역류성 식도염 환자에서 투여 첫 수일 이내에 증상이 좋아지는 비율이 높은 이유이며, 필요(on-demand) 요법에 가장 적합한 약으로 판단되는 근거이다.

(1) PPI는 비가역적 공유결합(irreversible covalent binding), P-CAB은 가역적 이온결합(reversible ionic binding)을 한다. 이로 인하여 일견 PPI가 더 강력한 약으로 오인될 수 있으나, 실제 약물의 위산분비 억제능은 여러 요인에 의하여 결정되므로 비가역적/가역적 결합방식만으로 예측할 수 없다. PPI는 활성형 양성자펌프만 억제할 수 있지만, P-CAB은

활성형 및 휴지기 양성자펌프를 모두 억제할 수 있다. 벽세포 분비소관의 PPI 농도는 혈장의 1,000배 정도이지만, 벽세포 분비소관의 P-CAB 농도는 혈장의 100,000배 정도로 큰 차이가 있다. 이러한 차이로 인하여 P-CAB의 위산분비 억제능은 PPI보다 높은 경우가 많다. PPI가 활성형 양성자펌프만 억제하기 때문에 평형 상태에 도달해 최고 효과를 보이기 위해 4-5일이 필요한 반면, P-CAB은 투여 첫날부터 최고 효과를 나타낸다.

(2) PPI의 혈장 반감기는 30분-2시간이다. 오직 ilaprazole만 8.1-10.1시간이다. P-CAB의 혈장 반감기는 5.2-9.7시간으로 PPI보다 길다. 따라서 하루 한 번 복용 시 위산분비가 억제되는 시간에서 P-CAB이 PPI보다 유리할 수 있다. 이러한 차이로 인하여 P-CAB을 아침에 복용 시 야산 증세까지 도움되는 경우가 많다. P-CAB 사이에도 약간의 반감기 차이가 있다. Vonoprazan은 6.9시간, tegoprazan은 5.2시간, fexuprazan은 9.7시간이다.

(3) PPI는 대부분 cytochrome P450 (CYP) 2C19에 의하여 대사되며, P-CAB은 CYP3A4에 의하여 주로 대사되고 CYP2C19으로 대사되는 부분이 적다. 이로 인하여 PPI는 CYP2C19 대사에 의하여 영향을 받는 clopidogrel을 함께 복용 시 clopidogrel의 효과를 낮출 수 있다. 반면 P-CAB은 clopidogrel과의 상호작용이 적을 수 있다.

(4) PPI는 식전 30분에 복용하였을 때 가장 효과적이다. P-CAB은 식사에 따른 차이가 없으므로 주로 식후에 복용하도록 권한다. 과거에는 식후에 바로 먹는 약과 식후 30분에 복용하는 약이 있었는데 그 둘의 차이가 거의 없는 것으로 밝혀지면서 현재는 식후에 바로 복약하는 방법으로 통일되었다.

P-CAB은 우리나라에서 세계 최초로 발매되었다. 유한에서 세계 최초로 시판한 revaprazan은 그 이후의 P-CAB과 달리 위산분비 억제능이 충분하지 않아 위식도역류질환에 적응증이 없었고 소화성 궤양의 치료제로 사용되었다. 그러나 간수치 상승 등 부작용으로 인하여 현재는 거의 사용되지 않고 있다. 두 번째 P-CAB은 일본에서 발매된 vonoprazan이며, 이어서 우리나라에서 tegoprazan과 fexuprazan이 시판되었다.

본 증례에서 사용된 fexuprazan은 여러 연구에서 다양한 임상 상황에서의 효과가 입증되었다. Lee 등은 역류성 식도염에서 fexuprazan 40 mg과 esomeprazole 40 mg의 효과를 전향적 임상연구로 비교하였다.[2] Per protocol (PP) 분석에서 4주 내시경적 치유율(endoscopic healing rates)은 fexuprazan군에서 90.29%, esomeprazole군에서 88.46%였고, 8주 내시경적 치유율은 fexuprazan군에서 99.07%, esomeprazole군에서 99.1%로 비열등성을 입증하였다**〈Figure 3〉**. 중국에서도 유사한 임상연구가 진행되었는데, 식도염 치유율이 fexuprazan군에서 88.5%, esomeprazole군에서 89.0%였다.[3]

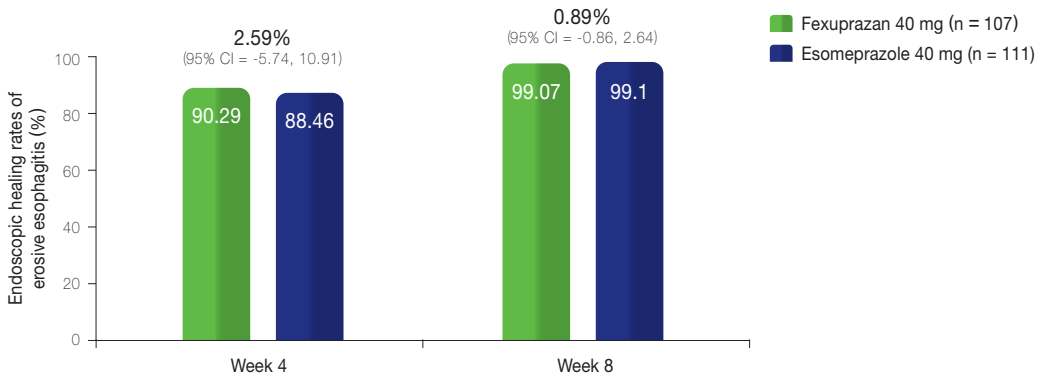


Figure 3. Endoscopic healing rates of erosive esophagitis at week 4 and week 8 (per protocol analysis)

Kim 등은 급만성 위염에서 fexuprazan의 효과를 평가하였다.[4] 급만성 미란성 위염에서 fexuprazan 20 mg 하루 한 번과 fexuprazan 10 mg 하루 두 번 투여는 위약에 비하여 미란 호전율(erosion improvement rate)에서 통계적으로 유의한 효과를 보였다**〈Figure 4〉**. 다만 증상 호전율에서는 의미있는 차이를 보이지 못했다.

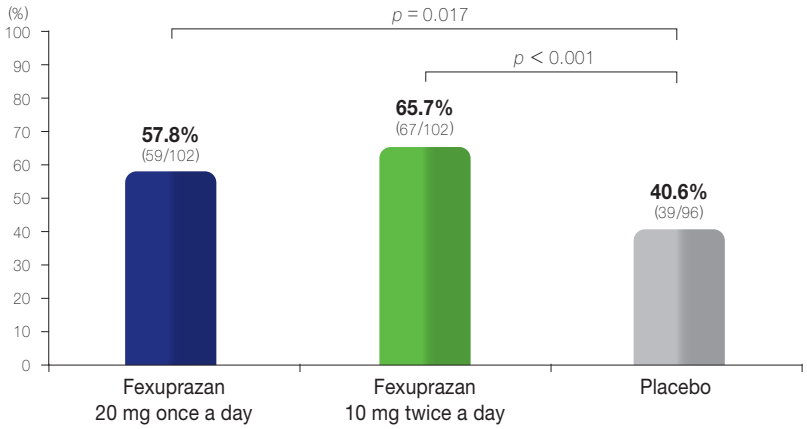


Figure 4. Erosion improvement rates induced by fexuprazan

강력한 위산분비 억제력을 고려할 때 fexuprazan이 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)나 아스피린에 의한 소화성궤양 예방에 효과를 보일 가능성은 높지만, 아직까지 장기간의 임상연구가 발표된 바는 없다. 다만 fexuprazan과 아스피린을 함께 사용하였을 때의 상호작용에 대한 연구에서 아스피린에 의한 혈소판 응집억제력이 fexuprazan 병용에 의하여 의미있는 변화가 일어나지 않았다.[5] Celecoxib, naproxen, meloxicam의 약동(pharmacokinetic, PK)이 fexuprazan에 의하여 의미있는 변화를 보이지 않았다는 연구도 있었다.[6]

유사 증례

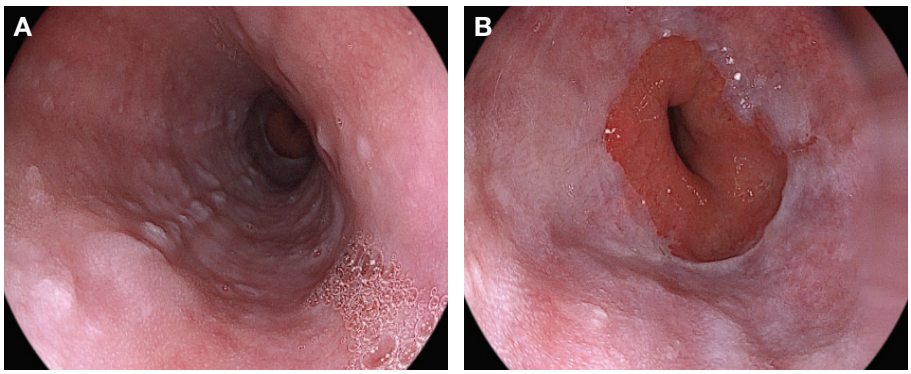


Figure 5. LA-A reflux esophagitis

Fexuprazan 40 mg was administered for acid reflux, with significant symptom improvement after 2 weeks ("fexuprazan test"). The patient was then advised to follow a step-down approach, taking the medication every other day, adjusting based on symptom severity ("threshold therapy").

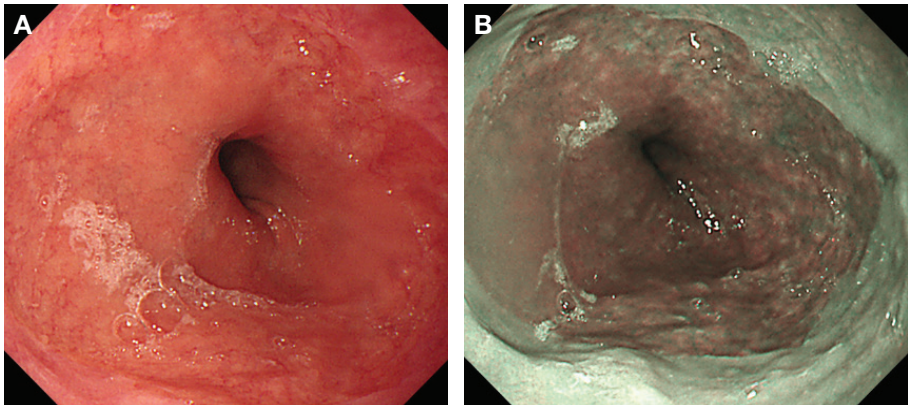


Figure 6. Hiatal hernia

No mucosal defects were seen endoscopically, but the patient had intermittent heartburn. Non-pharmacological interventions, such as avoiding late-night meals, overeating, and fatty foods, were recommended, along with fexuprazan 40 mg as needed. After a few weeks, the patient reported significant symptom improvement during a follow-up visit, leading to discontinuation of the medication and focusing on the non-pharmacological management.

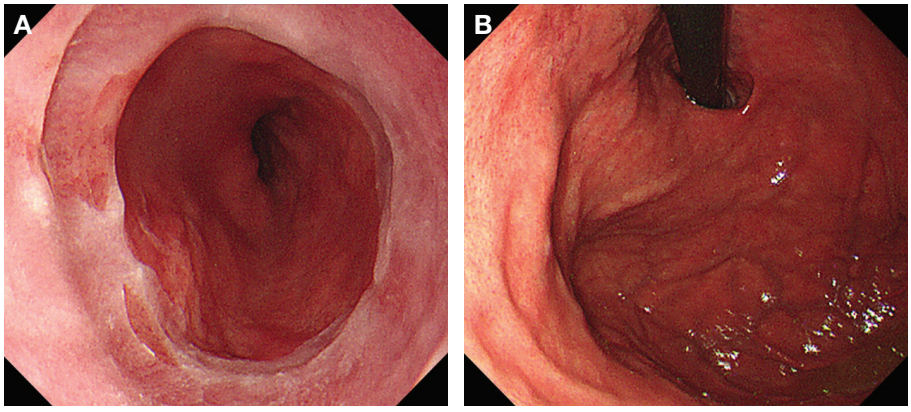


Figure 7. Esophageal hiatal hernia on follow-up endoscopy after endoscopic treatment for early gastric cancer

No mucosal defects were noted. Fexuprazan was prescribed for nocturnal acid reflux, with ongoing follow-up.

References

1. Yoem DH & Kim YS. *Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Res.* 2003;23:159-166.
2. Lee KN, et al. *World J Gastroenterol.* 2022;28:6294-6309.
3. Zhuang Q, et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024;39:658-666.
4. Kim GH, et al. *Gut Liver.* 2023;17:884-893.
5. Oh J, et al. *Pharmaceutics.* 2023;15.
6. Won H, et al. *Clin Transl Sci.* 2024;17:e13798.

02 연소성 용종증 증후군에 동반된 다발성 위용종으로부터 발생한 만성 빈혈

Chronic Anemia Caused by Multiple Gastric Polyps Accompanied by Juvenile Polyposis Syndrome

이준행 | 성균관대학교 삼성서울병원 소화기내과

KEY CLINICAL MESSAGES

- JPS는 그 이름과 달리 성인에서 증상이 발생하는 경우가 적지 않다.
- 원인이 명확하지 않은 위장관 용종증에서 JPS는 반드시 감별진단에 포함되어야 한다. 전형적인 내시경 소견, 병리 소견 및 SMAD4 등 유전자 검사로 진단할 수 있다.
- JPS often presents with symptoms in adults.
- JPS should be considered in the differential diagnosis of unexplained gastrointestinal polyposis. Diagnosis can be made through characteristic endoscopic and histopathologic findings, as well as genetic testing for mutations in genes such as SMAD4.

증례

30세 여성이 빈혈과 내시경상 보만4형 진행성 위암 의심 소견으로 의뢰되었다. 의뢰 시 내시경 사진에서 위주름이 발적과 약간의 비후를 보였고 주름 사이 점막은 hyperplastic해 보였으며 반전상에서 위의 일부가 식도로 탈장(herniation)된 모습으로 관찰되었다〈**Figure 1**〉.

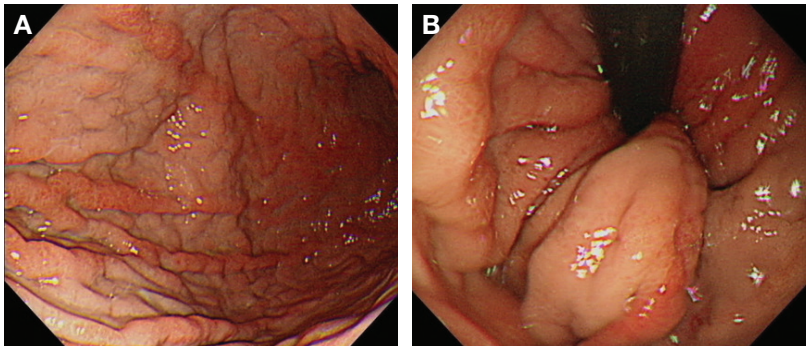


Figure 1. Endoscopy from another institution at referral
(A) Thickened gastric folds are noted. (B) Some thickened gastric mucosa or polyps herniate into the esophagus due to belching.

내시경 재검 시 외부 내시경에서 위주름은 약간 비후되어 보였고 들문 주변에서 다발성 용종으로 관찰되었고 가장 큰 들문 용종은 검사 도중 식도로 탈장되었다 되돌아오는 양상을 보이며 blood oozing을 일으켰다**〈Figure 2〉**. 위주름과 용종 조직검사에서 암 소견은 없었다.

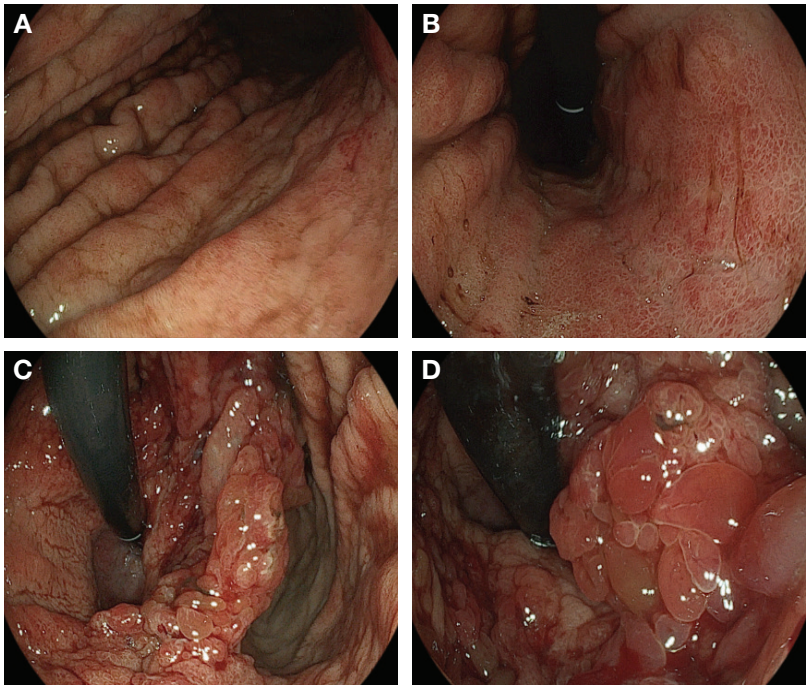
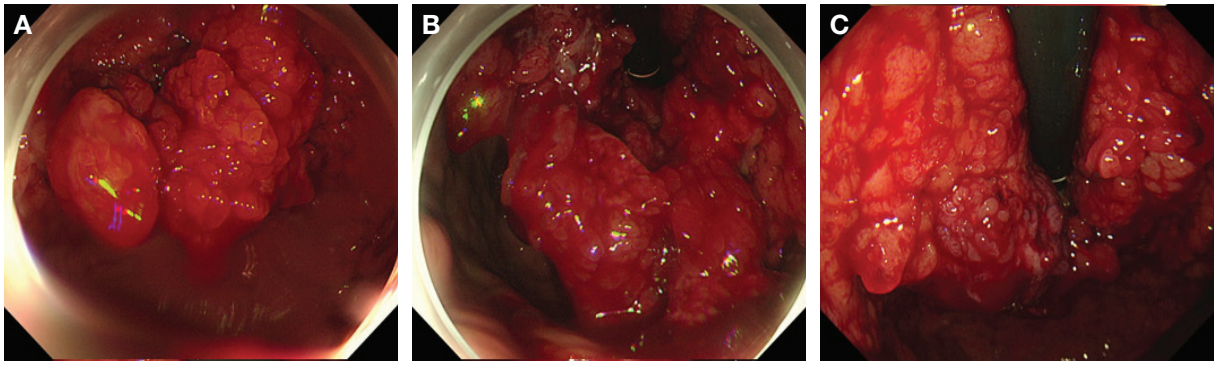


Figure 2. Follow-up endoscopy after referral
(A, B) The gastric folds appear slightly thickened.
(C, D) Multiple polyps were found around the pylorus.

빈혈이 지속되어 가장 큰 들문 용종에 대한 내시경점막절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)을 시행하였고 병리 소견은 glandular duct가 cystic dilatation을 보이며 일부는 mucin으로 차 있었고 간질 부종이 현저하였으며 고유판 염증세포 침윤은 경미하였다**〈Figure 3〉**.



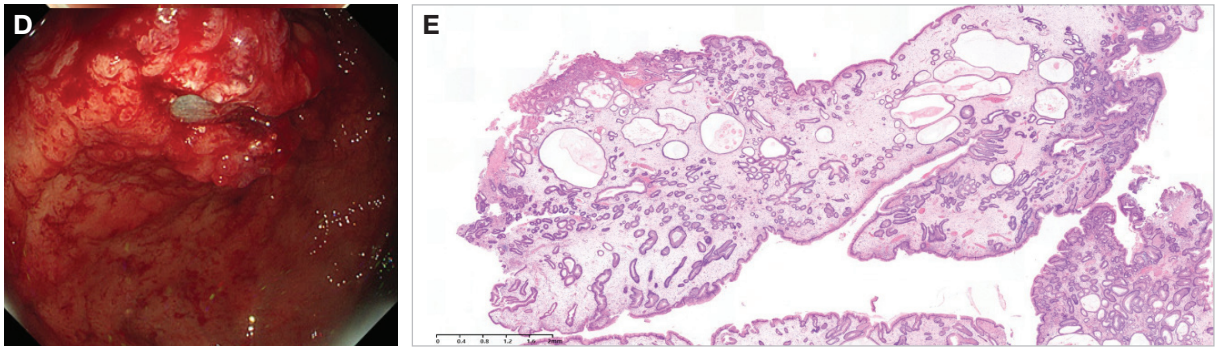


Figure 3. Polypectomy

(A–D) A large polyp was located at the pylorus, surrounded by smaller polyps arranged like a carpet. The largest polyp herniated into the esophagus through the pylorus, exhibiting a returning pattern and causing oozing. The base of the largest polyp was resected using a snare.

(E) Pathological findings from the polypectomy

유전자 검사에서 SMAD4의 병원성 변이(pathogenic variant)가 관찰되었다. 연소성 용종증 증후군(juvenile polyposis syndrome, JPS)의 잠정 진단으로 대장내시경검사를 권하였고 용종절제술이 시행되었으며 대부분 과형성 용종(hyperplastic polyp)에 합당한 모습이나 일부 관상선종(tubular adenoma)에 합당한 부위가 있었다**〈Figure 4〉**.

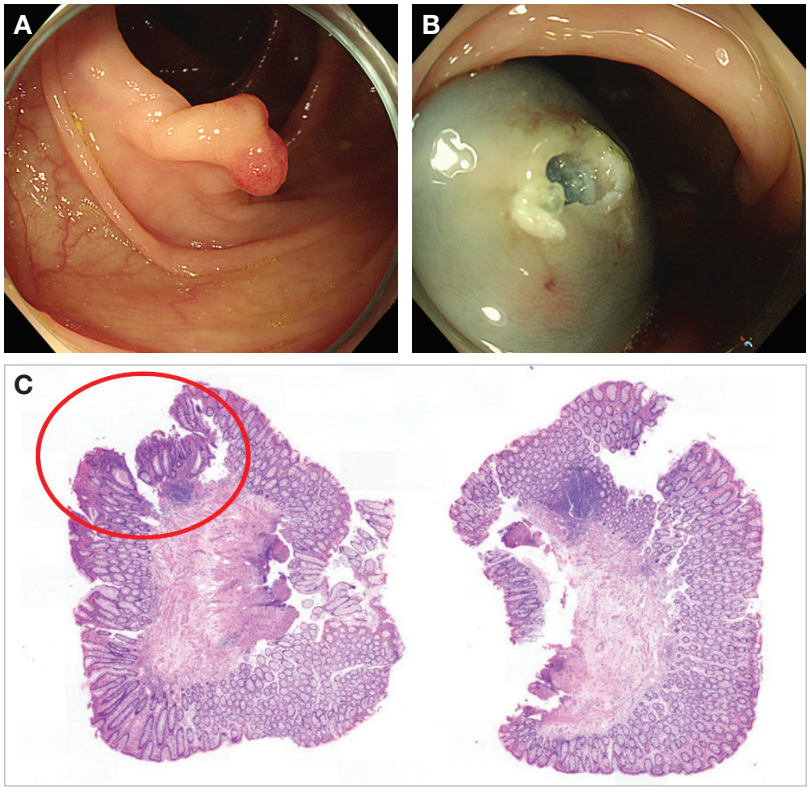


Figure 4. Colorectal polypectomy

(A, B) Endoscopic polypectomy

(C) Pathology revealed hyperplastic polyps with some tubular adenoma (red circle)

출혈의 원인이 되는 위용종을 모두 제거할 수 없는 다발성 용종증 환자이므로 위산분비억제제와 철분제를 투약하면서 경과관찰 중이다. 위암이나 대장암 발생률이 높은 유전성 질환이므로 정기적인 검사가 필요하다는 점과 향후 약물치료에도 불구하고 빈혈이 조절되지 않으면 위전절제술이 필요할 수 있음을 설명하였다.

해설

연소성 용종(juvenile polyp) **〈Figure 5〉** 또는 JPS **〈Figure 6〉**에서 가장 문제가 되는 것은 이름이다.[1, 2] 연소성(juvenile)이라는 용어로 인하여 성인에서 간과되기 쉽기 때문이다. 연소성이라는 용어는 용종의 발생 나이가 아니라 용종의 병리학적 종류를 뜻하는 것으로 이해하는 것이 좋다("Juvenile refers to the polyp histopathology, not the age of onset of polyps."). JPS가 아닌 1–3개 정도의 연소성 용종은 어린이의 약 2%에서 발견된다.

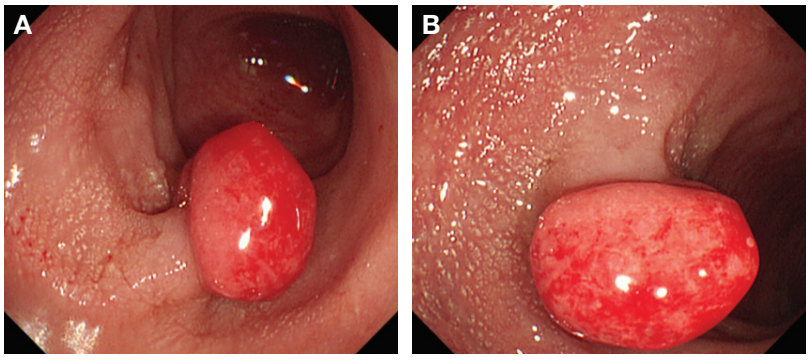


Figure 5. A 3 years old male with juvenile polyps
Endoscopic polypectomy was performed.

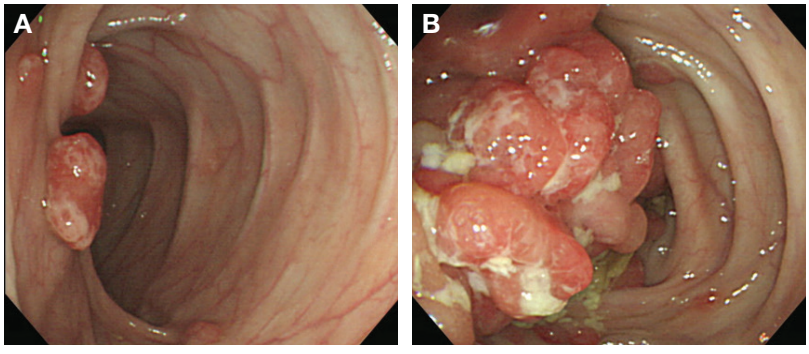


Figure 6. An 8 years old male with juvenile polyposis syndrome
As multiple polyps were clustered in the right colon, ileocecectomy was performed.

연소성 용종은 내시경적으로 반질반질하고 부드러운 표면을 보인다. 조직학적으로 (1) 낭성 관확장(cystic dilatation of glandular duct), (2) 간질 부종(stromal edema), (3) 고유판 염증세포 침윤(inflammatory cell infiltration in the mucosal lamina propria)을 보인다. 기질 세포에 둘러 싸인 낭성 조직이 점액으로 가득 차 있는 모양을 보이는데 평활근의 증식에서 발생하는 것이 아니기 때문에 진정한 의미의 과오종인지는 명확하지 않다는 견해도 있다.

JPS는 드문 유전성 용종증 증후군으로 많은 위장관 과오종성 용종(hamartomatous polyp)이 특징이다. (1) 대장에 5개 이상의 연소성 용종, (2) 장 전체에 걸친 연소성 용종, (3) JPS 가족 중 위장관에 존재하는 연소성 용종, 이들 3가지 기준 중 하나라도 만족하면 JPS로 진단할 수 있다. JPS는 배제진단(diagnosis of exclusion)이다. Cowden 증후군이나**〈Figure 7〉** Bannayan-Ruvalcaba-Riley 증후군과 같은 PTEN hamartoma syndrome이 배제되어야 한다. JPS는 10만 명 중 한 명 빈도로 발생하며, 보다 흔한 유전성 용종증인 가족성선종성용종증(familial adenomatous polyposis, FAP)의 1/10 정도로 추정된다. 남성에서 조금 더 흔하며(61%), 증상 발현 평균 연령은 18.5세이다. 연소성이라는 이름 때문에 성인에서는 의심하기 쉽지 않으나, 실제로 JPS 환자의 15-20%는 성인이 된 후 증상이 발생한다.

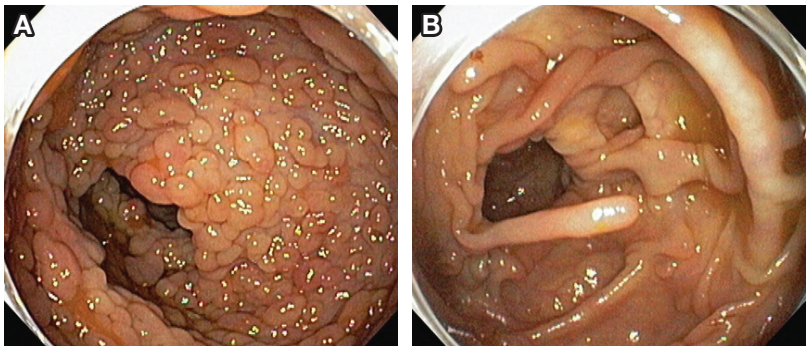


Figure 7. Colonoscopy in a patient with Cowden syndrome

유전자 검사에서 SMAD4 (on 18q21.2, 20-25%), BMPR1A (on 10q23.2, 20%) 생식세포 돌연변이(germline mutation)가 발견된다. 이 두 유전자는 TGF-beta pathway를 통하여 세포증식을 억제하는 데 관여하는 종양억제 유전자이다. JPS 환자의 50-60%에서는 아직 원인 유전자가 불명확하다. 75%는 상염색체 우성 유전으로 유전되는 증례이고 25%는 가족력이 없는 산발성 질환(sporadic disease)이다. SMAD4 이상을 가진 환자에서 위용종의 빈도가 높다. SMAD4 이상을 가진 환자의 20%에서 유전성출혈모세혈관확장증(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)이 동반된다(combined JPS/HHT syndrome **〈Figure 8〉**). 유전자형-표현형 일치(genotype-phenotype correlation)는 비교적 약하다. 같은 유전자 이상을 가진 가족 구성원 사이에서 용종의 개수와 발생 연령에 큰 차이를 보일 수 있다.

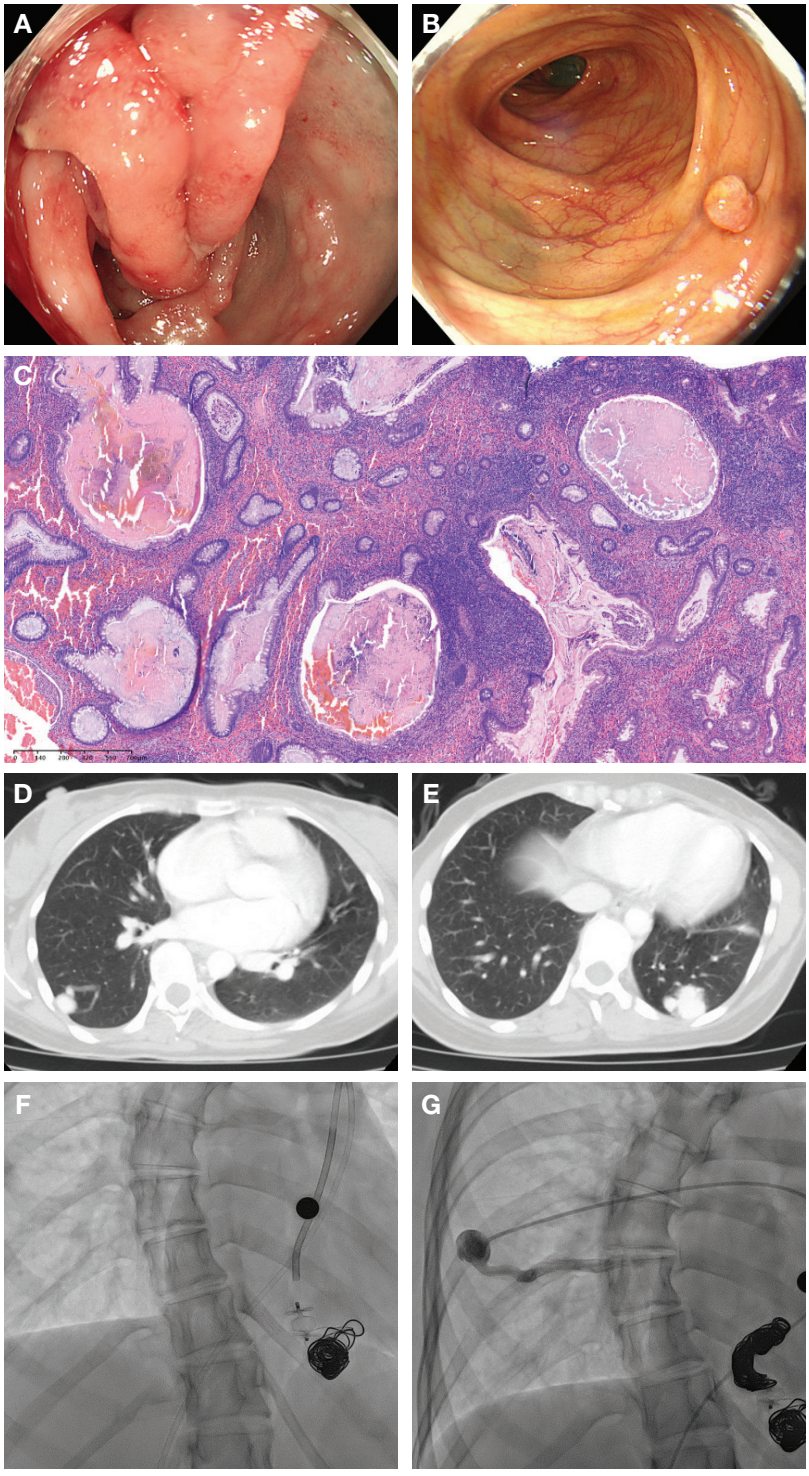


Figure 8. Combined juvenile polyposis syndrome/hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome

(A, B) Multiple polyps were found in the colon, and polypectomy was performed.

(C) Pathological results from the polypectomy indicated juvenile retention polyp.

(D, E) CT performed due to epistaxis and respiratory distress revealed multiple pulmonary arteriovenous malformations.

(F, G) Selective coil embolization was performed.

JPS는 용종의 분포에 따라 세 군 – (1) 범 연소성 용종증(generalized juvenile polyposis), (2) 대장 연소성 용종증(juvenile polyposis coli), (3) 위 연소성 용종증(juvenile polyposis of the stomach) – 으로 나눌 수 있다. 출혈과 빈혈, 설사, 장중첩증, 단백소실 장병증 등이 발생한다. 장 회전(intestinal rotation), Meckel 게실, 수두증(hydrocephalus), 구개열(cleft palate), 심혈관 질환, 다지증(polydactyly), 정신운동지연(psychomotor retardation), 잠복고환(cryptorchidism) 등이 동반될 수 있다. HHT가 동반되면 코피, 피부 모세혈관확장증(telangiectasia), 폐, 간, 뇌의 동정맥루(arteriovenous fistula)도 가능하다**〈Figure 8〉**. JPS의 일부 환자에서는 대장보다 위에서 다수의 용종이 발견될 수 있다. 드물게 두꺼워진 점막주름(thickened fold)으로 보만4형 진행성 위암과 비슷한 모습을 보일 수 있다**〈Figure 9〉**.

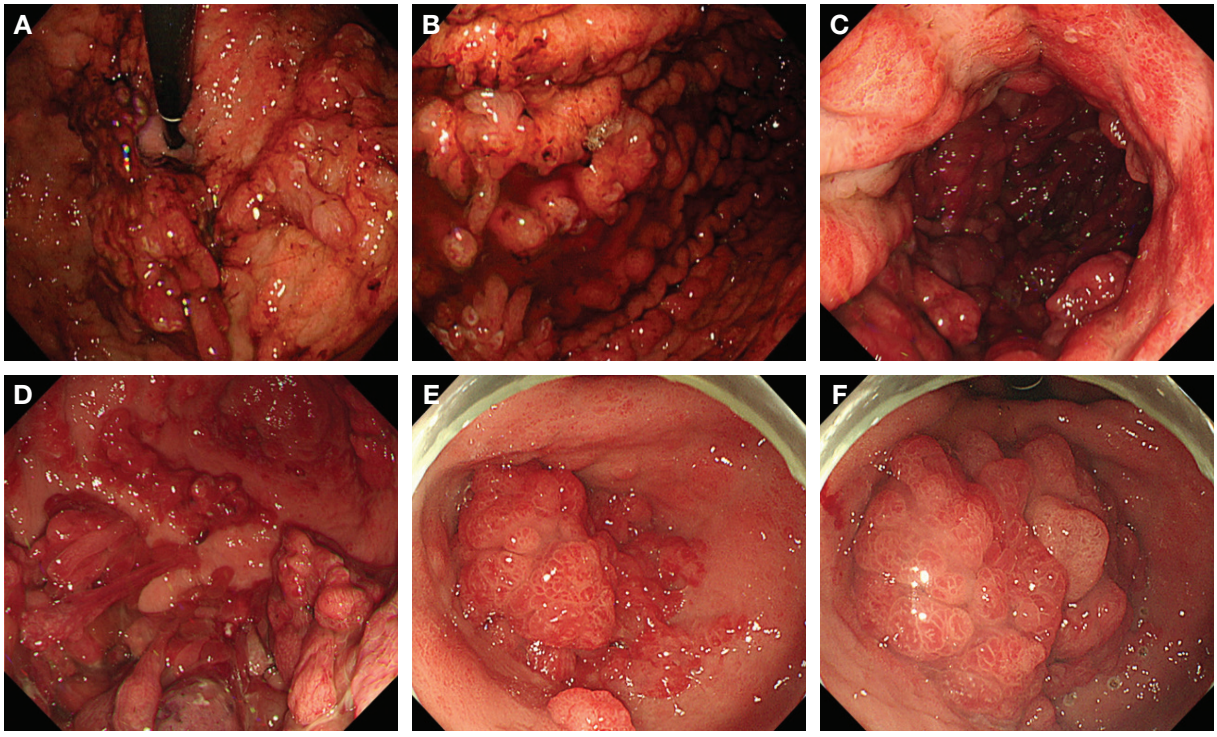


Figure 9. Three cases of juvenile polyposis of the stomach (A–B, C–D, E–F)
Gastrointestinal lesions in the colon were either absent or very mild, while gastric polyposis was prominent.

JPS에서 위장관 암의 발생률이 높다. 대장암 평생 발생률 50%, 위암 평생 발생률 20% 정도로 추정된다. BMPR1A 유전자 이상이 있는 JPS 환자에서 SMAD4 이상을 가진 JPS 환자에서보다 대장암 발생률이 높은 편이다. 가족력이 없거나 소수의 용종이 위장관에서 발견되어 제거한 경우는 암 발생 위험도가 증가하는지 명확하지 않고 일반적으로 추적검사를 권하지는 않는다. JPS 환자의 관리에서 가장 중요한 것은 암 발생을 조기에 진단하고 필요시 용종절제술을 하기 위한 정기적인 위내시경과 대장내시경검사이다. 위내시경과 대장내시경검사는 용종이 있는 경우는 매년, 용종을 모두 제거한 이후에는 3년에 한 번 간격으로 권유한다. 빈혈에 대해서는 철분제 투여와 수혈이 필요하다. HHT가 동반된 경우에는 심초음파검사와 혈관 질환에 대한 평가와 치료가 필요할 수 있다.

References

1. Dal Buono A, et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022;58-59:101799.
2. Matsumoto T, et al. *J Anus Rectum Colon.* 2023;7:115-125.