

CREST 증후군 1예*

가톨릭의과대학 의학부 내과학교실

박수현 · 최명규 · 양진모 · 김재광
정인식 · 정규원 · 선희식 · 김부성

서 론 중 례

CREST 증후군은 칼슘침착증, 모세혈관확장증, 경지증, 레이노드 현상, 식도운동장애 등의 5가지 주증상이 나타나는 공피증의 한 양상변이로 염증과 섬유화를 특징으로 하는 교원병이다. CREST 증후군은 Thibierge 와 Weissenbach가 1910년 처음 기술하였고 Winterbauer 등에 의해 임상증상들을 자세히 체계화하여 보고되었다¹⁾. Winterbauer는 칼슘침착증, 모세혈관확장증, 레이노드 현상, 경지증등의 4가지 주증상이 나타나는 것을 CRST 증후군이라고 명명하였고, 그후 Tuffanelli 등에 의하여 식도병변을 추가하여 CREST 증후군이라 하였다²⁾. CREST 증후군은 공피증과 비교하여 임상증상들이 비교적 말기에 나타나고 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 이질환의 진단은 대부분 피부병변으로 이루어지나 소화기, 폐, 맥관계 등 광범위한 장기침범이 많은 환자에서 동반된다. 또 방사선 검사나 식도내압을 측정하는 식도내압검사 결과 소위 공피성식도의 전형적인 식도연동운동의 소실을 보이고 있다. 외국에서는 CREST 증후군에 대한 여러 보고들이 있으며³⁻⁵⁾ 국내에서도 이등⁶⁾, 현 등⁷⁾, 박 등⁸⁾이 CREST 증후군을 1례씩 보고한 바 있었으나 식도내압검사로 식도운동의 이상을 조사한 보고는 없었다. 저자들은 수년간 연하곤란을 호소해온 68세 여자환자에서 임상증상 및 병리조직 소견으로 확진된 전형적인 CREST 환자에서 식도내압검사로 식도연동운동의 감소를 확인한 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

환 자 : 68세 여자.
주 소 : 연하곤란 및 흉통.
현병력 : 내원 약 20년 전부터 찬 바람만 쐬면 손끝에 청색증 및 동통이 있었고, 수년전 부터는 수장부에 말초 혈관확장으로 인한 적색의 반점이 나타나고 손가락 끝의 껍질이 반복되고 껍질부위에 회백색의 딱딱한 가피가 형성되고 탈락하기를 수년간 반복하였고 수지의 경직감과 운동제한을 보였다. 10년 전 부터 안면 경부에 모세혈관 확장증이 관찰되었고, 7년 전부터 점차 진행되는 연하곤란의 증세가 있었고, 고형식의 연하가 어려워 본원 내과에 입원하였다.
과거력 : 특이사항 없음.
가족력 : 특이사항 없음.
이학적 소견 : 입원 당시 체온은 37°C, 맥박 매분 106회, 호흡수 매분 20회, 혈압은 170/100 mmHg이었다. 안면전체에 피부경화가 있었으며 특히 이마와 후경부에 경화현상이 두드러졌다. 안면과 전흉부에 혈관확장을 볼 수 있었고 입술주위에는 주름이 많았다(Fig. 1). 양수지에 경지증이 있었고 손 끝의 껍질이 관찰되었으며(Fig. 2), 양수지 신전시 운동제한 및 손을 접촉하였을 때 차가운 감을 느낄 수 있었다. 흉부청진상 좌측 흉골연 제 4 늑간에서 Grade II의 수축기 잡음이 청진되었고 복부소견은 정상이었다.

검사실 소견 : 혈액소견은 혈색소 15.5 gm/dL, 백혈구 6,600/mm³, 헤마토크리트 45.8% 이었고, ESR은 11 mm/hr, ASO 400 IU/mL, VDRL 양성, FANA (discrete speckled type) 양성, LE cell 음성이었다. 요검사, 간기능검사는 정상범위내에 있었고, anti-centromere antibody, Scl-70은 음성이었다(Table 1).

接 受 : 90년 11월 4日
 *본 논문은 가톨릭 중앙의료원 학술조성비의 보조로 이루어 졌음.

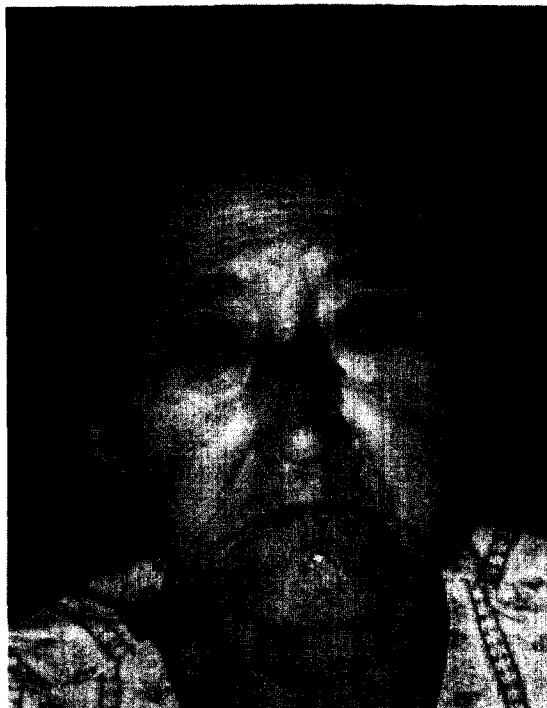


Fig. 1. Note the numerous the telangiectases over the chin and the cheeks. The facial skin was dry and wrinkled.

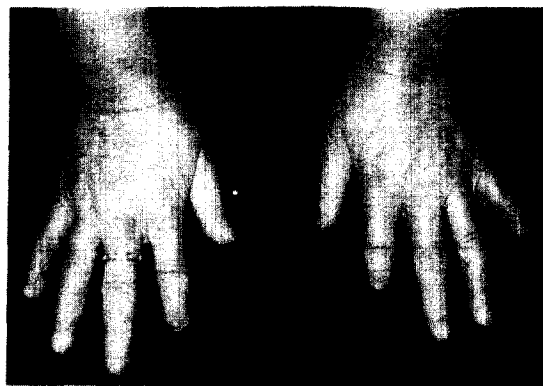


Fig. 2. Skin over the hands was tight and somewhat atrophic. Atrophy of the tips and ulcerations of fingers were present.

Table 1. Laboratory Studies in the Case with CREST Syndrome

Hematology	
Hematocrit	45.8%
ESR	11 mm/hr
WBC	6600/cu mm
Urinalysis	WNL
Chemistry	
BUN	17.9 mg/dl
Ca	9.7 mEq/L
P	5.0 mEq/L
Alkaline phosphatase	3.7 KA/dl
Immunoglobulin	normal
LE cell	negative
RA factor	negative
ASO	400 IU/ml
VDRL	reactive
TPHA	negative
FANA	positive (discrete speckled)
Anti-centromere	negative
Scl-70	negative
Sm	negative

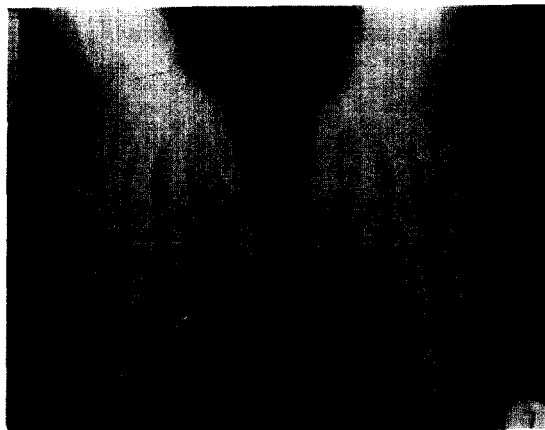


Fig. 3. Both hands AP showing sclerodactyly at distal tuft and thinning of soft tissue in the fingers. The small nodular calcifications were noted at distal tuft and DIP of thumb.

흉부 X-선 소견 : 특이 소견 없음.

수지 X-선 소견 : 전반적인 골중조증 변화 및 수장골과 수지골 관절낭의 협착이 있었다. 양측 엄지손가락의 수지골 말단부에 작은 결절형 석회침착이 있었고 좌측 5번

째 소장골의 측부에도 연부조직의 석회침착이 있었다 (Fig. 3).

식도 조영술 : 식도 말단부의 수축성 협착이나 점막과

괴는 없었다(Fig. 4).

식도 내시경 소견 : 역류성 식도염으로 인한 식도체하부의 다발성미란 및 활탈성 식도 허니아를 동반하고 있었다(Fig. 5).

식도 내압검사 소견 : 하부식도괄약근의 위치는 42 cm-43 cm로 2 cm크기이며, slow pull through로 측정하 하부식도괄약근 압력은 평균 9.4 mmHg로 현저히 저하되어 있었다. 식도체부의 운동도 dry swallow 시와 wet swallow시 모두에서 압력저하 및 연동운동장애를

보였다.

식도체부내압검사시 wet와 dry swallow로 유발된



Fig. 4. Esophagogram showing no evidence of mucosal destruction and stricture. Gastroesophageal junction showing mild sliding hernia.

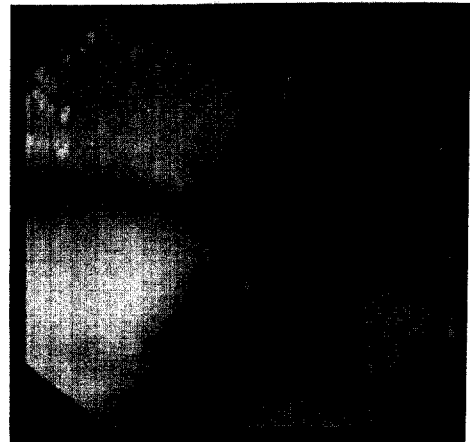


Fig. 5. Gastrofiberscope showing reflux esophagitis with multiple linear erosions and sliding hernia.

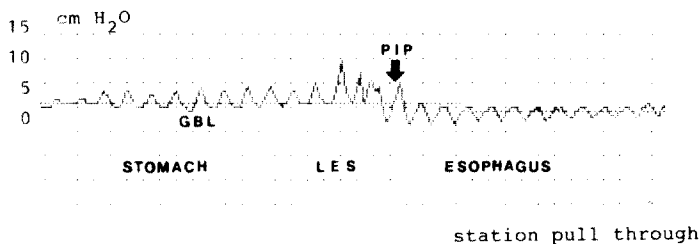


Fig. 6. Esophageal manometry showing low LES pressure.

*GBL: Gastric Base Line

*PIP: Pressure Inversion Point

*LES: Lower Esophageal Sphincter

Table 2. Wet swallow 시의 식도체부 내압검사 조건

LES 상방	Amplitude (mmHg)	Slope (mmHg/sec)	Propagation (sec)
18 cm	10.2 - 24.4 (13.3)	4.1 - 10.4 (6.9)	0
13 cm	7.1 - 18.8 (14.1)	2.3 - 12.6 (4.8)	0 - 5.4 (3.8)
8 cm	6.3 - 15.3 (8.6)	1.8 - 6.5 (3.2)	0 - 5.9 (3.3)
3 cm	7.1 - 26.1 (9.4)	1.4 - 3.6 (2.3)	0 - 11.4 (4.9)

()는 평균치임.

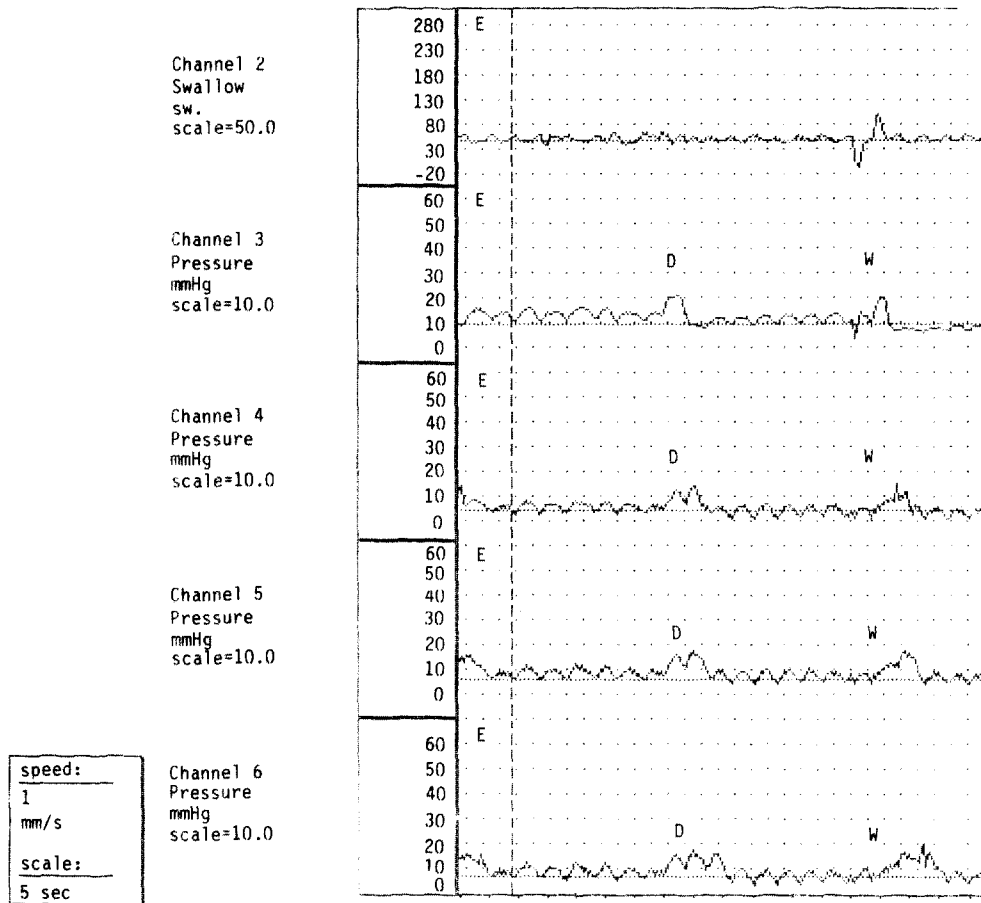


Fig. 7. Esophageal manometry showing poor propagation and low amplitude of body.

*D: dry swallow W: wet swallow

수축파의 압력은 매우 낮아 수축파의 구별이 쉽지 않았으며 특히 하부식도의 압력은 9.4 mmHg로 매우 낮았다. Wet swallow시 하부식도로의 연동의 되지 않는 nontransmitted wave가 30%에서 관찰되었고 수축파의 속도가 25 cm/sec이상인 simultaneous contraction은 하부식도에서 55%에서 관찰되었다(Table 2, Fig. 6,

7).

24시간 식도산도 측정 : 위산역류의 횡수는 서있는 상태에서 16회, 양와위에서 15회였으며 5분이상 지속된 위산역류의 횡수는 서있는 상태에서 5회 양와위에서 4회이었다. 위내 pH가 4이하인 경우는 서있는 상태에서 194분 양와위에서 281분으로 전체 위내 pH가 4이하인

시간은 475분이었다(Fig. 9).

심전도 소견 : 좌심실 비대 외 정상이었다.

심초음파 소견 : 대동맥판의 비후가 있었다.

피부생검 소견 : 우측 정강이의 피부에서 생검한 결과 여러 섬유조직의 석회화된 부분을 볼 수 있었다(Fig. 8).

치료 경과 : 입원 중 환자는 계속하여 소화불량 및 연하곤란증을 호소하여 CREST 증후군의 치료목적으로 colchicine과 prednisone을 투여하였고 H₂ 수용체차단제와 취침시 체위변화등의 고식적 항역류성 치료로 식도하부 괄약근 압력이 6.1 mmHg 에서 11.2 mmHg로 약간 증가하였으나 식도체부의 압력 및 연동 운동저하 등



Fig. 8. Photomicrograph of right shin skin biopsy illustrating subcutaneous calcification, consistent with calcinosis cutis (H & E, x200).

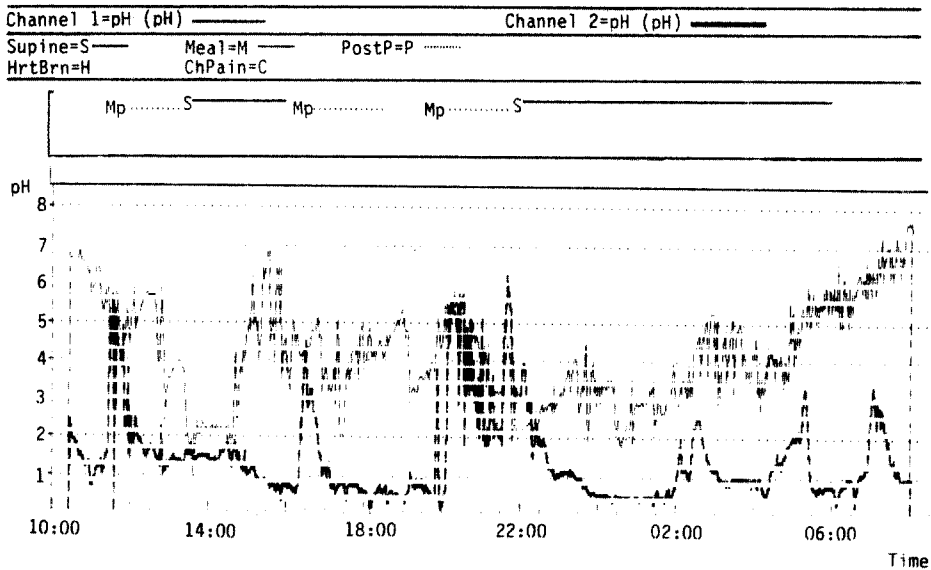


Fig. 9. Ambulatory 24 Hour esophageal pH monitor showing reflux during supine position.

의 소견은 호전되지 않았고 역류성식도염은 호전된 상태로 퇴원하였다.

고 찰

공피증은 피부와 여러 내부 장기에 교원질과 다른 결합조직성분이 침착되는 원인불명의 전신질환으로 혈관과 자율신경계의 현저한 변화가 동반된다^{9,10}. 특징적인 소견은 피부 경화와 근육이나 관절의 섬유성 변화이며 진행되면 내부장기의 섬유성 변화가 동반된다. 공피증은 대부분 단독으로 증세를 일으키나 다른 교원병과 병발하거나 여러 교원병에 공통되는 특징을 갖기도 한다¹¹⁻¹³. 공피증은 피부조직의 침범 정도에 따라 전신공피증과 국소공피증으로 나누고 전신공피증은 국소공피증보다 초기에 광범위한 장기침범과 불량한 예후를 가진다. 유년기에는 드물고¹⁴, 발생빈도는 남자보다는 여자에 많고 여자에게서는 가임기에 제일 높다.

CREST 증후군은 칼슘침착증, 모세혈관확장증, 경지증, 레이노드 현상, 식도운동장애 등의 5가지 주증상이 나타나며, 레이노드 현상은 오래기간 지속되거나 심한 경우 손가락끝에 허혈성 괴사나 궤양을 초래한다. 이러한 레이노드 현상은 공피증 환자의 95%에서 동반될 수 있다. 피부혈관확장증도 손가락, 손바닥과 얼굴에서 잘 나타난다. 석회침착증은 손가락 끝의 전면이나 중수골 수지관절, 수지관절 등에 호발한다. 칼슘침착은 주로 hydroxyapatite로 구성된 모래같은 물질의 사출로 상부의 피부에 궤양을 일으킬 수 있다. 이러한 피부변화는 주로 얼굴이나 손가락 등에 국한 된다. 본 레에서도 양쪽 무릎에 석회침착증이 동반하고 있었다(Fig. 3).

식도운동장애는 Poirier 등¹⁵은 약 50%의 공피증환자에서 관찰할 수 있다고 하며 가장 흔한 증상은 고탄음식에 대한 연하곤란이고, 식사를 많이 하거나 누우면 악화되는 흉통을 호소한다. 또한 연동운동상실과 저압성 하부식도괄약근에 의해 역류성식도염이 병발되어 식도 협착이나 호흡기합병증 등이 질병경과 중에 발생할 수 있어 식도의 침범유무가 환자의 추적치료시 중요하다.

공피증환자에서 나타나는 식도기능이상은 다양하다. 정상연동운동을 보이는 환자에서는 edrophonium이나 methacholine 투여 후에는 하부식도괄약근압은 증가한다.

연동진폭의 크기나 연동운동소실이 있는 환자의 하부

식도괄약근압은 methacholine 투여 후에는 반응하나 edrophonium 투여 후의 반응은 소실되어 있다. 그러나 진행된 환자에서는 methacholine 투여 후에도 반응이 없어 심한 횡문근 위축을 시사해 준다. 이러한 결과는 공피증환자는 부교감신경기능의 초기이상을 갖는 것으로 추정하게 한다. 즉 연동진폭의 저하, 하부식도괄약근압의 저하, 콜린에스터레이스 억제제에 대한 반응유지 등의 소견을 나타내게 된다. 말기에 이르러 횡문근 위축이 공피증환자의 장관증상을 나타낸다¹⁶.

진단은 투시영화조영술과 식도내압검사가 필수적이나 측부 흉부 X-선 사진에서 식도에 공기의 존재가 발견되면 특징적인 소견일 수 있다¹⁷. Barium 검사에서도 식도의 말단부위에 연동이 없어지거나 양외에서 바륨의 저류 및 확장이 나타날 수 있다. Joann 등¹⁸은 진행된 공피증환자들에서 식도 침범은 투시영화조영술로 대다수 환자에서 쉽게 진단할 수 있으나 초기환자의 경우에는 증상이 없어도 식도기능이상을 확인하기 위하여 식도내압검사를 하여야 한다고 하였다. 식도내압검사의 변화는 80%의 환자에서 나타나며, 식도증상의 출현은 공피증 진단에 선행되어 나타날 수도 있다. 주로 평활근을 침범하므로 식도의 평활근조직적으로 구성된 하부식도 및 하부식도괄약근의 이상이 오게 되고 상부식도괄약근은 정상이다. 상부식도의 횡문근은 잘 침범되지는 않으나 공피증의 말기에는 침범될 수 있다. 전신공피증의 식도내압검사 특징으로는 식도평활근의 연동진폭의 감소, 연동운동의 상실과 저압성 하부식도괄약근등을 들 수 있다¹⁸⁻²⁰. 이러한 식도내압검사의 이상소견은 섬유화가 일어난 식도평활근의 위축에 기인하는 것으로 생각되고 있다. 기능부전의 하부식도괄약근이 위산역류에 대해 방벽을 제공하지 못하고, 식도하부 평활근의 연동운동의 약화로 역류된 위산을 제거하지 못하여 오랜기간 위산이 식도점막에 저류되기 때문에 가슴앓이를 호소하거나 역류성식도염을 일으키게 된다. 식도연동운동의 상실이 레이노드 현상과 관계있다는 보고도 있으나 Hurtwitz 등²¹은 식도내압검사를 통하여 레이노드 현상의 기간과 심한 정도는 식도침범의 광범위성과 관계가 없다고 하였다.

50%의 환자에서 위장관침범이 심하게 동반되므로 공피증환자의 식도나 위장관증세의 치료는 이 질환의 치료에서 중요한 부분이 되고 있다. 그러나 임상증상이 복잡적이고 공피증의 진행 및 경과의 다양성으로 인해 이 질

환의 확실적인 치료방침은 정하기 어렵다. 경화증이 심하지 않고 사지의 선단부에 국한되는 경우는 장관침범이나 임상증세의 악화를 초기에 찾기 위한 노력이 있어야 하며 치료는 보존적이고 대증치료만이 요구된다.

식도증상의 치료로 질병의 운동장애를 개선시키기는 힘들며 식도증상의 치료는 주로 위식도역류와 이에 수반되는 합병증인 식도협착 등에 대해 이루어진다. 협착이 없는 연하곤란은 역류성식도염의 치료로 호전될 수 있다. 식도협착은 속스림등의 증상이 없어도 올 수 있고 역류성 식도염보다 흔히 올 수 있으므로 이러한 합병증이 예견되는 환자에는 적극적인 항역류치료가 요구된다고 한다. 24시간 pH 측정은 항역류 치료시작의 지침을 제공한다. 식도내압검사는 공피증환자에서 위식도역류의 평가로는 불충분하나 식도운동이상의 평가에는 필수 불가결한 검사이다. Stentoft 등²²⁾은 55명의 공피증환자에서 위식도역류증상이 없는 환자의 25%에서 병리적인 위식도역류가 발견되어 항역류치료는 병리적인 위역류유무와 관계없이 위산역류를 시사하는 증상을 호소하는 모든 환자에서 시작하는 것이 추천되고 있다. 그러나 증상이 없이 위산역류가 관찰되는 환자군에서는 지속적인 항역류치료보다 최소 6개월간격의 추적내시경검사와 생검이 요구된다.

예후는 임상경과만큼 다양하며 주로 내부장기침범의 종류와 정도에 좌우되며 피부변화의 속도와 진행이 영향을 준다. 7년 생존율은 35%이고 약 50%가 5년이면 사망한다. 신장병변과 크레아티닌의 증가가 있는 경우는 10개월내에 사망하며 심장질환이 합병된 경우에는 5년 생존율이 25%에 불과하며 폐질환 합병의 경우는 45%이고 특히 40세 이후의 중세발현은 예후가 나쁘다²⁰⁾. 그러나 위장관침범은 치료나 생존율의 영향은 적은것으로 보고되고 있다.

본 증례는 수년 간의 연하곤란을 호소하였고 저압성 하부식도괄약근의 소견과 dry swallow 시와 wet swallow 시 모두에서 식도체부연동파의 압력저하 및 연동운동의 장애 등의 특징적인 소견을 보였다(Table 1, Fig. 8). 내시경검사시 역류성 식도염으로 인한 선상폐양이 관찰되었고 활탈성 허니아를 동반하였으며 식도협착은 관찰되지 않았다. 24시간 활동성 pH 검사로 pH4이하의 위산역류가 하루의 36.7%에서 있었고 양와위시에 많은 역류가 일어나고 있음을 관찰할 수 있었다. 본 환자의 역류성 식도염은 공피증의 식도침범으로 식도하부괄약

근압의 저하와 식도연동운동의 감소로 위산역류가 용이하고 식도연동운동의 상실로 위산제거가 절적하지 못한 외에도 활탈성 허니아가 한 요인으로 작용한 것으로 생각된다. 역류성 식도염은 고식적인 항산역류치료인 domperidone 및 H₂ 길항제 투여, 취침시 체위변환 등으로 증상의 개선을 얻었으나 식도내압검사 성적의 호전은 볼 수 없었다. CREST 환자의 국내보고는 많지 않으나 식도내압검사와 24시간 활동성 pH 검사가 최근 국내에 소개되어 임상에 적용되고 있어 본 증례와 같이 진단 및 치료의 지침으로서 활용이 기대된다. 또한 식도증상이 없는 CREST 환자라도 식도기능이상을 조기에 발견하기 위해서는 식도내압 검사가 필요하다고 사료되며 식도기능이상의 병태생리가 많이 알려지지 않았으므로 병태생리 및 치료에 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 수년간 연하곤란을 주소로 내원하였던 68세의 여자환자에서 임상증상 및 피부조직 소견으로 CREST 증후군을 확인하였고 식도내압 측정으로 전형적인 하부식도압의 저하와 식도하부의 연동운동이 감소되었고 내시경 검사 및 24시간 활동성 pH 검사에서 역류성 식도염과 활탈성 허니아가 동반된 CREST 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

A Case of CREST Syndrome: Typical Skin Manifestations and Manometry Findings

Soo Heon Park, M.D., Myung Gyu Choi, M.D.

Jin Mo Yang, M.D., Jae Kwang Kim, M.D.

In Sik Jung, M.D., Gyu Weon Jung, M.D.

Hee Sik Sun, M.D. and Boo Sung Kim, M.D.

Department of Internal, Medicine,
Catholic University Medical College, Seoul, Korea

CREST syndrome is rare and a variant of scleroderma characterized by dermal and subcutaneous calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasia.

Recently we experienced a case of CREST syndrome with esophageal motility disorder confirmed by manometry.

A 68-year-old woman had complained of dysphagia for 7 years, and she had sclerodactyly, telangiectasia, and Raynaud's phenomenon. The chest X-ray and upper G-I series were normal, but linear erythema and erosions were found at the lower esophagus, and a sliding hernia was recognized in endoscopic examination. Skin biopsy revealed calcification fibrosis at the skin of the knee joint. Esophageal manometry shows decreased esophageal propagation motility and lower esophageal sphincter pressure. We present a case of CREST syndrome with a review of the literature.

Key Words: CREST syndrome, Esophageal manometry, 24 esophageal pH monitor

REFERENCES

- 1) Winterbauer RH: *Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis; A synerome mimicking hereditary telangiectasia. Bull. Johns Hopkins Hosp 114:361, 1964*
- 2) Tuffanelli DL, Winkelmann RK: *Systemic scleroderma; A clinical study of 727 case. Arch Dermatol 84:359, 1962*
- 3) Carr RD, Heisal EB, Stevenson TD: *CRST syndrome. A benign variant of scleroderma. Arch Dermatol 92:519, 1965*
- 4) Duperrat B, et al: *Deux cas de sclerodactylie avec telangiectasis du Vlsage. In: Schimke RN, Kirkpatrick CH, Delp MH. Arch Intern Med 119:365, 1967*
- 5) Schimke RN, Kirkpatrick CH, Delp MH: *Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Sclerodactyly and Telangiectasia. The CRST syndrome. Arch Intern Med 119:365, 1967*
- 6) 이종현, 이대진, 신리철, 김관화, 최진학 : CREST 증후군 1례 보고. 대한내과학회잡지 17:369, 1974
- 7) 현종명, 김진택 : CREST 증후군 1례. 대한피부과학회잡지 14:227, 1976
- 8) 박재우, 손숙자, 신실 : CREST 증후군에 대한 Reseripine의 동맥내 주사효과. 대한피부과학회잡지 19:983, 1981
- 9) Campbell PM, LeRoy EC: *Pathogenesis of systemic sclerosis; avascular hypothesis. Semin Arthritis Rheum 4:351, 1975*
- 10) Norton WL, Nardo JM: *Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Ann Intern Med 73:317, 1970*
- 11) Tuffanelli DL, Winkelmann RK: *Scleroderma and its relationship to the collagenoses; Dermatomyositis, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren's synerome. Am J Med Sci 243:133, 1962*
- 12) LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB: *Undifferentiated connective tissue syndrome. Arthritis Rheum 23:341, 1980*
- 13) Sharp GC, Irvin WS, Tan EM: *Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndroe associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 52:148, 1972*
- 14) Kornerich HK, et al: *Scleroderma in childhood. Arthritis Rheum 20:343, 1977*
- 15) Poirier TJ, Rnakin GB: *Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma based on a review of 364 cases. Am J Gastroentero 58:30, 1972*
- 16) Sidney C, Igor L, William J, Snape Jr, Yih-Fu S, Gary M, Sergio J: *The gastrointestinal manifestation of scleroderma; pathogenesis and management. Gastroenterol 79:155, 1980*
- 17) Dinsmore RE, Goodman D, Dreyfuss JR: *The air esophagram; a sign of scleroderma involving the esophagus. radiology 87:348, 1966*
- 18) Joann HR, Ghlsan D, Pierre A, Leon T, Andre D, Henri-Andre M: *Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma, Gastroenterol 88:1, 1985*
- 19) Clements PJ, Kadell B, Ippoliti A, Ross M: *esophageal motility in progressive systemic sclerosis. Dig Dis Sci 24:639, 1979*
- 20) Weihrauch TR, Korting GW: *Manometric assessment of oesophageal involvement in progressive systemic sclerosis, morphea, and Raynaud's disease. Br J Dermatol 107:325, 1982*
- 21) Hurwitz AL, Duranceau A, Postlewait RW: *Esophageal dysfunction and Raynaud's phenomenon in patients with scleroderma. Am J Dig Dis 21:601, 1976*
- 22) Stentoft P, Hendel L, Aggestrup S: *Esophageal manometry and pH-probe monitoring in the evaluation of GER in patients with PSS. Scand J Gastroenterol 22:499, 1987*