

교원병에 동반된 단백소실장질환(Protein Losing Enteropathy)에서의 테크네슘표지 인혈청알부민 스캔

국립의료원 내과

원경숙 · 오영석 · 방신호 · 박 원

= Abstract =

Diagnosis of Protein Losing Enteropathy in Connective Tissue Diseases with ^{99m}Tc-human Serum Albumin(HSA)

Kyoung Sook Won, M.D., Yeong Seok Oh, M.D., Shin Ho Bang, M.D. and Won Park, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Anterior abdominal scintigraphy after intravenous injection of ^{99m}Tc-human serum albumin (^{99m}Tc-HSA 20 mCi) was done in 16 patients with connective tissue diseases and 15 healthy control patients. Patients with proteinuria or hepatopathy were excluded.

1) 7 (44%) patients among 16 connective tissue disease patients without the apparent evidence of external protein loss showed abnormal intestinal accumulation of albumin. 6 patients with positive albumin scintigraphy showed hypoalbuminemia.

2) There was no false positive scintigraphic finding in control group.

3) The serum albumin level in connective tissue disease patients (3.1 ± 0.6 g/dl, n=16) was lower than control patients (3.9 ± 0.3 g/dl, n=15) ($p < 0.0001$).

4) The serum albumin level was lower in connective tissue disease patients with positive ^{99m}Tc-HSA scan (2.8 ± 0.6 g/dl, n=7) than the connective tissue disease patients with negative scan (3.3 ± 0.3 g/dl, n=9) ($p < 0.05$).

5) The hemoglobin level in connective tissue disease patients with positive scan (10.6 ± 2.91 g/dl) was lower than that of the control group (13.6 ± 1.5 g/dl) ($p < 0.05$).

Hypoalbuminemia is frequently involved in chronic connective tissue diseases. Protein losing enteropathy (PLE) is also responsible for the majority of the hypoalbuminemia in these patients. But it has been ignored because the conventional method for the diagnosis of PLE was difficult to perform.

^{99m}Tc-HSA scan also must be validated by more extended study and comparison with the quantitative study such as stool α -1 antitrypsin measurement. There must be a reevaluation of PLE in various diseases especially in connective tissue diseases with easy, fast, economical, and non-invasive method.

Key Words: Protein losing enteropathy, Connective tissue disease, ^{99m}Tc-HSA scan.

서 론

단백소실장질환(PLE, protein losing enteropathy)은 위장관을 통해 혈장단백이 과잉으로 소실되는 질환으

로써, 저단백혈증이 있으면서 두 가지 전제 즉, 소변으로의 소실과 같은 뚜렷한 외부로의 단백질의 증거가 없고, 또한 간질환 등과 같이 혈장단백생성의 감소가 없는 조건에서 정의 되었다.

그러나 실제로 위장관을 통한 단백소실을 직접적으로

증명하는 데는 여러가지 검사상의 어려움이 있어 현재까지 단백소실위장질환의 진단은 과소평가 되어온 것이 사실이다. 그 예로 현재까지 소개된 단백소실위장질환의 진단법은 그것이 동위원소를 이용하든 않든 간에 대변을 수일간 모으고 그것을 분쇄 및 분석해야하는 번거로움이 있었다.

그러나 최근에는 Takeda 등이 테크네슘표지 인혈청 알부민을 이용하여 24시간 내에 단백소실위장질환을 영상화하여 진단에 이용하였다^{1,2)}. 또한 Tsutsumi 등은 교원성질환(connective tissue disease)에서 단백소실위장질환이 있음을 증례보고 하였다^{3,4)}. 이에 저자들은 교원성질환 환자들을 대상으로 테크네슘표지 인혈청알부민을 이용하여 교원성질환에서의 단백소실위장질환의 유병율을 구하고, 테크네슘표지 인혈청알부민을 이용한 신티그라피의 유용성을 평가해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상은 1992년 3월부터 10월 사이에 국립의료원에 입원한 환자들 중 교원병을 가진 환자 16명과 대조군 15명으로 하였으며, 교원병군은 류마티스관절염 6명, 전신성홍반성낭창 5명, 전신성경화증 3명, 다발성근염 2명을 대상으로 하였으며, 그 진단은 상용되는 기준에 명확히 합당한 환자들만을 대상으로 하였다. 그 선택은 국립의료원 일반내과에 입원하는 순서대로 무작위 추출하였다. 환자들 중에는 단백뇨나 장기능검사상 이상이 있는 경우는 제외시켰다. 대조군은 교원성질환의 증거가 없고 간질환·단백뇨·저알부민혈증 등 단백질대사에 이상이 없는 경우로 15명으로 구성되었다. 그의 제외대상으로는 위장관출혈의 기왕력 또는 대변잠혈반응 양성환자 등이었으며 본 연구의 목적 및 방법에 동의하지 않는 경우도 제외하였다.

테크네슘표지 인혈청알부민 스캔을 시행하여 그 결과에 따라 대상환자를 다시 3군으로 분류하였으며, 1군은 단백질 대사에 이상이 없는 대조군이었으며, 2군은 교원성질환이 있으나 스캔상 정상을 보이는 환자로 구성하였으며, 제 3군은 ^{99m}Tc-HSA 스캔에서 양성을 보인 환자로 구성하여 각 군 사이의 임상적 소견을 비교하였다.

2. 방 법

혈액 및 생화학 검사중 총혈장단백, 알부민, 총글로불린, 면역글로불린 G/A/M, 혈색소, 적혈구침강속도, CRP (C-reactive protein) 등은 통상의 방법을 이용하였으며, 면역형광항핵항체(FANA)는 Hep 2 cell line 을 이용한 간접면역형광법을 사용하였다.

신티그라피는 다음과 같은 방법으로 실시하였다. 검사 전날 밤부터 공복상태를 유지하고, 한국 에너지연구소의 심장질환 진단용 인혈청알부민(HSA) 50 mg/vial 을 포함하는 kit에 1 바이알 당 ^{99m}TcO₄를 최대 60 mCi 까지 주입하여 상온에서 용해시켜서 30분 이내에 사용하였다. 각 환자에게 테크네슘표지 인혈청알부민을 20 mCi씩 정맥주사 하였다.

표지화합물의 방사화학적 순도결정은 thin layer chromatography (TLC) 방법을 이용하였으며 Whatman 31ET paper와 아세톤 용매를 이용하여 TcO₄ 부분을 구하고, ITLC-SG media (Gelman Sciences Inc.)와 ethyl alcohol: ammonium hydroxide: water 가각각 2 : 1 : 5의 비율로 혼합된 용매를 이용하여 hydrolyzed reduced technetium을 구별하였다. 표지효율이 95% 미만인 경우에는 그에 해당하는 신티그라피를 제외하였다.

테크네슘표지 인혈청알부민을 20 mCi 정맥 주사후 4-8시간에 환자가 누운자세에서 복부 전면사진을 촬영하였으며 Siemens사의 대시야 감마카메라를 이용하여 1,000,000계수를 실시하였다. 신티그라피 판독기준은 이전의 연구결과를 참고로 하였으며 정상적으로 심장, 대혈관, 심장, 간, 비장, 방광, 골수 등이 보이며 24시간에 갑상선이 희미하게 보일 수도 있다(Fig. 1). 그러나 갑상선이나 위가 4~8시간의 영상에는 보이지 않음을 확인하기 위하여 복부촬영 직후 경부의 전면 및 측면영상을 얻었으며, 만약 이들 장기가 이때에 명확히 보이면 검사결과분석에서 제외하였다.

통계처리는 one way ANOVA 및 two-tailed Student t-test를 사용하였다.

결 과

테크네슘표지 인혈청알부민 스캔의 결과를 보면 소변이나 간에서의 단백대사에 이상이 없이 국립의료원에 입

Table 1. Clinical and Laboratory Findings in Patients with Collagen Vascular Disease

No.	Age/Sex	Dx.	Ds-dur.	TP/AL/G (g/dL)	IgG/A/M (g/L)	Hgb (g/dL)	CRP	ESR (mm/h)	FANA	HSA scan
1.	53/F	RA	4 y	6.7/3.3/3.4	21.4/3.7/3.2	8.0	+++	88	-	-
2.	50/F	SLE	4 y	7.0/3.3/3.7	45.0/2.96/2.6	13.1	+++	34	1:20 (H)	-
3.	47/F	RA	8 m	7.8/2.9/4.9	29.8/6.34/4.83	11.5	+++	120	-	-
4.	40/F	SLE/PM	4 m	7.9/3.4/4.5	37.7/2.74/2.0	9.7	-	88	1:20 (H)	-
5.	39/M	SSc	7 y	6.4/3.0/3.4	26.5/4.19/2.34	10.2	+++	15	-	-
6.	20/F	SLE	4 y	7.8/3.8/4.0	37.7/3.31/1.38	11.8	+	14	1:20 (H)	-
7.	23/F	PM	2 y	6.9/3.1/3.8	22.6/4.19/2.00	9.4	+++	43	-	-
8.	49/M	SSc	2 y	7.2/3.6/3.6	23.4/4.32/3.29	13.8	-	23	-	-
9.	41/F	PM	2 m	7.0/3.7/3.3	20.1/3.97/2.98	15.5	-	11	-	-
10.	37/F	SSc	5 m	7.3/4.0/3.3	21.9/3.80/4.02	12.9	-	13	1:40 (S)	-
11.	50/F	RA	6 y	7.7/2.1/5.6	28.8/6.34/3.09	10.1	+	84	-	+
12.	66/M	RA	8 y	6.1/3.1/3.0	17.6/2.96/2.17	12.4	++	121	-	+
13.	45/F	RA	10 y	6.1/2.5/3.6	17.6/6.19/3.59	13.9	+	41	-	+
14.	49/F	SLE	2 m	5.7/2.5/3.2	28.9/5.88/3.92	5.2	+++	147	1:80 (H)	+
15.	38/F	SLE	5 m	7.3/2.7/4.6	30.6/6.34/1.68	10.8	+++	78	1:160 (H)	+
16.	50/M	RA	5 y	5.6/2.4/3.2	25.6/3.52/2.93	9.1	+	78	-	+

Abbreviation : RA : rheumatoid arthritis, SLE : systemic lupus erythematosus, PM : polymyositis, SSc : systemic sclerosis, M : male, F : female, y : year, m : month, H : homogeneous, S : speckled, Dx : diagnosis, Ds-dur : disease duration, TP : total protein, AL : albumin, G : globulin, Hgb : hemoglobin, ESR : erythrocyte sedimentation rate, FANA : fluorescent antinuclear antibody, No. : serial patient number.

원한 16명의 교원병 환자 중 7명에서 스캔상 단백소실위장질환을 발견하였으며 대조군에서는 한명도 위양성 소견을 보이지 않았다.

또 스캔 결과에 따라 환자를 구분하였으며 1군은 단백질 대사에 이상이 없는 대조군으로 15명이었으며, 2군은 교원성 질환이 있으나 스캔상 정상을 보이는 환자로

9명, 제 3군은 ^{99m}Tc -HSA 스캔에서 양성을 보인 환자들 7명으로 구성하여 각군 사이의 임상적 소견을 비교하였다.

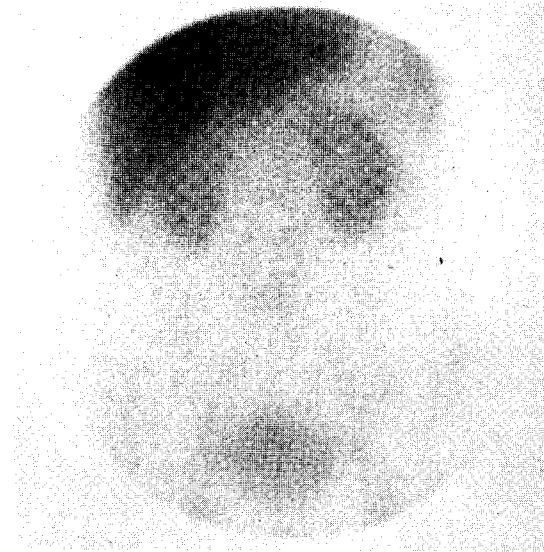


Fig. 1. The HSA scan in healthy control patient shows increased uptake in kidney, great vessels, liver, spleen, bladder and bone marrow.

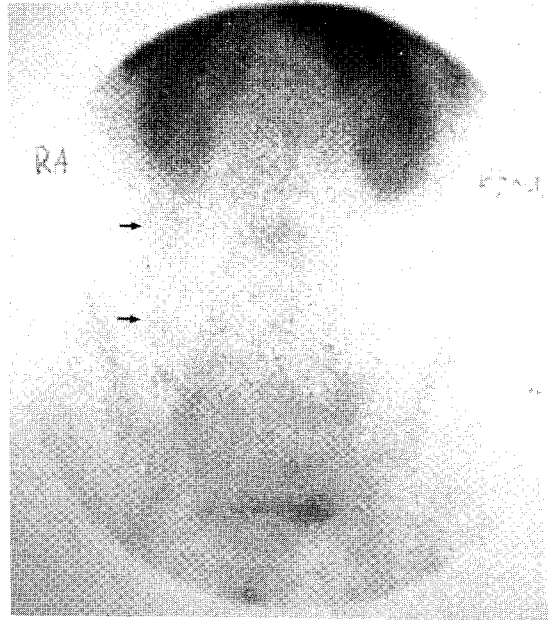


Fig. 2. The technetium-99m HSA image in rheumatoid arthritis patient at 4 hr after injection shows linear uptake along the ascending colon.

Table 2. Clinical Findings of Control Group (n=15)

No.	Age/Sex	Diagnosis	TP/AL/G (g/dL)	Hgb (g/dL)	CRP	ESR (mm/h)
1.	63/M	Transient ischemic attack	7.2/4.2/3.0	17.4	—	1
2.	53/M	Angina	7.0/4.1/2.9	15.7	—	5
3.	53/F	Bronchitis	6.7/3.9/2.8	13.0	—	4
4.	50/F	Asthma	8.3/4.1/4.2	13.7	—	7
5.	56/F	Tention Headach	7.6/4.5/3.1	13.2	—	5
6.	50/F	Depression	6.1/3.7/2.4	12.4	+	42
7.	50/M	Cataract	8.3/4.1/4.2	14.1	—	6
8.	48/F	Lung cancer	7.2/3.4/3.8	12.6	—	77
9.	61/M	Pulmonary tuberculosis	7.0/4.0/3.0	15.0	—	9
10.	49/M	Pneumothorax	7.3/3.7/3.6	13.1	—	11
11.	48/F	Cataract	6.7/3.7/3.0	12.4	+	42
12.	34/F	Chronic otitis media	6.5/3.4/3.1	11.2	—	10
13.	50/F	Bronchitis	6.8/3.9/2.9	13.0	—	4
14.	44/M	Exotropia	5.9/3.3/2.6	14.7	—	7
15.	24/F	Acute pyelonephritis	7.2/4.1/3.1	13.1	+++	78

Table 3. Clinical Data in 3 Groups

	Group 1 (n=15)	Group 2 (n=9)	Group 3 (n=7)
Age (year)	48.9 ± 9.6	40.2 ± 11.7	47.8 ± 9.7
Total protein (g/dL)	7.1 ± 0.7	7.2 ± 0.5	6.5 ± 0.9
Albumin (g/dL)*	3.9 ± 0.3	3.3 ± 0.3	2.8 ± 0.6
Globulin (g/dL)	3.2 ± 0.5	3.8 ± 0.5	3.8 ± 1.0
IgG (g/L)	ND	29.4 ± 8.8	24.4 ± 5.5
IgA (g/L)***	ND	3.97 ± 1.1	5.0 ± 1.5
IgM (g/L)	ND	2.69 ± 0.9	3.05 ± 0.8
Hemoglobin (g/dL)**	13.6 ± 1.5	11.4 ± 2.4	10.6 ± 2.9
ESR (mm/hour)	20.5 ± 26.4	48.4 ± 40.1	80.3 ± 45.1

* p < 0.0001 : group 1 vs 3, p < 0.01 : 1 vs 2, p < 0.05 : 2 vs 3.

** p < 0.05 : group 1 vs 3. *** p = 0.0635 : group 2 vs 3.

Group 1 : normal control, Group 2 : collagen disease with negative Tc-99m HSA scintigraphy, Group 3 : Tc-99m HSA scan positive patients. ND : not done.

각군의 연령은 1, 2, 3군이 각각 48.9±9.6세, 40.2±11.7세, 47.8±9.7세로 차이가 없었으며, 적혈구침강속도는 각각 20.5±26.4(mm/h), 48.4±40.1(mm/h), 80.3±45.1(mm/h)로, 총혈장단백은 각각 7.1±0.7(g/dL), 7.2±0.5(g/dL), 6.5±0.9(g/dL), 혈청글로불린은 각각 3.2±0.5g/dL, 3.8±0.5g/dL, 3.8±1.0g/dL였고, 면역글로불린 G는 제 2군과 3군이 각각 29.4±8.8g/L, 24.4±5.5g/L, IgM은 제 2군이 2.7±0.9g/L, 제 3군이 3.1±0.8g/L로 각군사이에 유의있는 차이가 없었다. IgA는 제 2군이 3.97±1.05g/L, 제 3군이 5.00±1.50g/L를 보여 3군이 더 높은 농도를 보였으나 P value가 0.0635로 유의수준이 낮았다.

혈색소치는 제 1군이 13.6±1.5g/dL 제 2군이 11.4±2.4g/dL 제 3군이 10.6±2.9g/L로 3군이 1군보다 의미있게 낮았다(p값 0.05이하). 혈청 알부민치는 1군이 3.9±0.3g/L, 2군이 3.3±0.3g/L, 제 3군이 2.8±0.6g/dL를 보여 3군은 2군보다도 P값 0.05이하로 의미있게 낮았다. 또 스캔의 결과에 관계없이 전체 교원병 환자(2군과 3군의 통합)의 알부민치가 3.1±0.6g/dl로 대조군의 3.9±0.3g/dl 보다 P값 0.0001 이하로 낮았다. 즉 인혈청알부민스캔 양성인 교원성질환자는 대조군에 비해 알부민의 혈중농도가 낮을 뿐 아니라, 전체 교원병환자 및 테크네슘포지 인혈청알부민 스캔 음성인 교원병에서도 알부민의 대사 이상이 있는 것으로 나타났다.

고 찰

위장관은 혈장단백의 대사 및 분해에 있어서 중요한 장기로서, 정상적으로 장에서의 단백질이 혈장단백 및 알부민 전환의 10~20%를 차지할 정도로 중요한 역할을 한다. 그러므로 위장관을 침범하는 많은 질환들이 단백질소실위장질환을 일으킬 수 있는 가능성이 있다 하겠다.

단백소실위장질환은 “idiopathic hypercatabolic hypoproteinemia”으로도 불리었으며, 이는 알부민(¹³¹I-albumin)을 정맥주사 하였을 때 알부민의 이화작용율이 증가되었으나 그 명확한 기전이나 분해장소를 밝힐 수 없는 경우라는 의미를 가졌다. Citrin등은⁵⁾ 거대증식성위염(giant hypertrophic gastritis)에서 혈장단백이 위장관을 통하여 소실됨을 밝혔는데 이때 위흡인액의 알부민 양이 증가되어 있었다. Holman 등⁶⁾도 면역화학적 방법을 이용하여 원발성거알부민혈증에서 혈장단백이 위장관으로 소실되는 것을 관찰하였다. 그후 단백질소실위장질환은 “Exudative Enteropathy”로 불리다가 “Protein Losing Enteropathy (PLE)”로 명명되었다.

물론 정상인에서도 소량의 혈장단백이 위장관을 통하여 소실되는데, 1~2%의 혈장알부민풀이 소실되며 10% 미만이면 매일 분해된다. 정상에서는 위장관의 상피세포가 IgA를 제외한 모든 단백질이 고유관에서 장관내로 통과하는 것을 막는 장벽의 역할을 한다. 만약 상피

세포가 빨리 박리된다면 세포가 떨어져나가는 곳으로 혈장 단백질이 소실 될 것이다.

소장에서 투과성이 높은 곳은 용모의 끝부분으로, 정맥압이 상승하는 경우에 동위원소표지단백질이 상피세포내 또는 상피세포사이의 (interepithelial spaces) 용모끝 부분에서 발견된다.

혈장단백소실의 병태생리를 보면 여러가지 기전이 알

려지고 있는데, 첫째 점막세포의 손상으로 단백질에 대한 투과성이 증가하는 것과, 둘째 상피세포의 탈락이 증가하는 것, 셋째 점막의 미란이나 궤양으로 단백질을 포함하고 있는 염증성 삼출액이 소실되는 것, 넷째 막힌 유미립관으로 부터 임파액이 직접 누출되는 것, 다섯째로 혈관의 투과성이 증가하고 이차적으로 점막고유층 (lamina propria)의 간조직액 (interstitial fluid)의 단백질 농도가 증가하여 점막의 단백질이 증가한다. 여섯째 위점막의 국소적 자극으로 히스타민이 분비되고 그로인해 혈관의 투과성이 증가하는 것 등이다. 첫째와 둘째의 경우는 점막의 궤양이 없는 경우로 거대증식성위염 (Menetrier's disease), 급성감염성장염 (viral, bacterial), 기생충감염 (giardiasis, intestinal capillariasis), 장내세균과증식, 위플 병 (Whipple's disease), 알리지성장질환, 호산구성위장염, Celiac sprue, Tropical sprue등이 있으며, 교원성질환인 전신성홍반성루푸스, 공피증, 이식편대숙주반응 등에서도 이 원인에 의한 것으로 알려지고 있다. 그러나 이번 연구에 포함된 전신성홍반성루푸스 1예에서는 공장 조직검사상에서 약간의 림프관확장이 있었고 이는 Divgi등²⁾의 보고례와 비슷한 소견이므로 이에 대한 규명이 더 필요하리라 여겨진다 (Fig. 3).

저알부민혈증의 정도와 알부민 풀의 변화는 몇가지 변수에 따라 변하는데, 첫째가 위장관으로의 소실되는 정도이고, 둘째는 내인성 이화작용이 적응성변화를 보이는 것이다. 세째는 소실되는 알부민을 대치시키는 간의 능력인데 건강한 간은 하루최대 9~10g의 알부민을 생산할 수 있다. 이는 정상적인 1일 대사회전 양의 2~3배에 해당하는 것이다. 대개의 단백질소실위장질환에서는 대조군 보다 알부민 생산량이 25% 이상 증가한다. 넷째는 이용가능한 아미노산의 양이며, 다섯째는 영양부족 상태, 만성감염증, 기생충질환, 위절제술과 그에 따른 장우회술 등이며 이들에게서 저알부민혈증이 병발한다.

단백소실위장질환의 저단백혈증은 선택성을 보이는 데, 장으로의 혈장단백 누출은 그 자체로서는 선택성이 없고 단백질의 분자량에 무관하다. 이는 신증후군과는 상반되는 소견이다. 그러나 단백질소실이 심할 때 수명이 긴 단백질 (albumin, gammaglobulin)의 부분이 화율 (fractional catabolic rate)이 수명이 짧은 단백질 (clotting factors)의 부분이화율 보다 더욱 두드러지게 커지게 되는데, 이는 수명이 짧은 단백질은 빨리 재생되

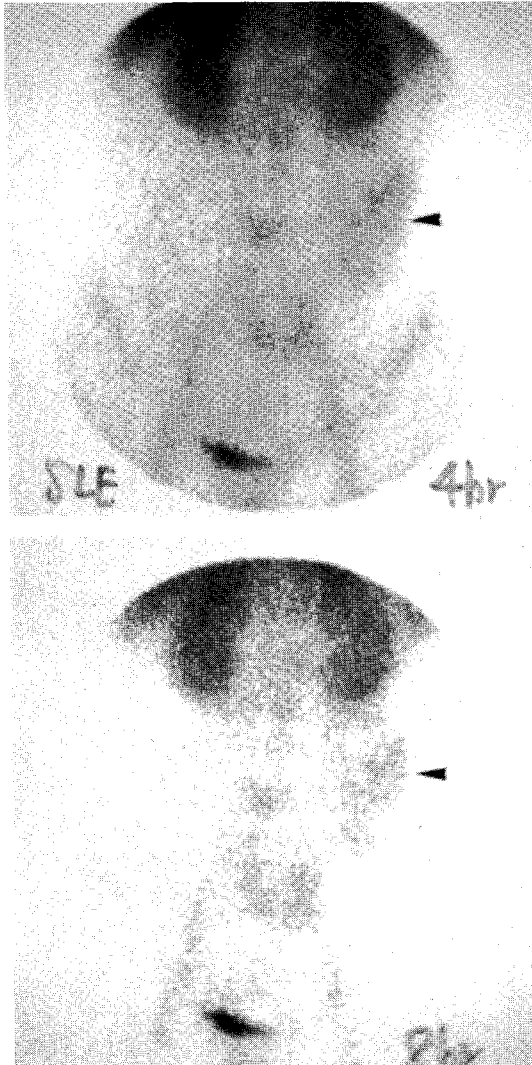


Fig. 3. The technetium-99m HSA image in SLE patient at 4 hr after injection shows focal increased uptake in the descending colon. At 8 hr after injection, the uptake in the descending colon is more easily differentiated from the background uptake.

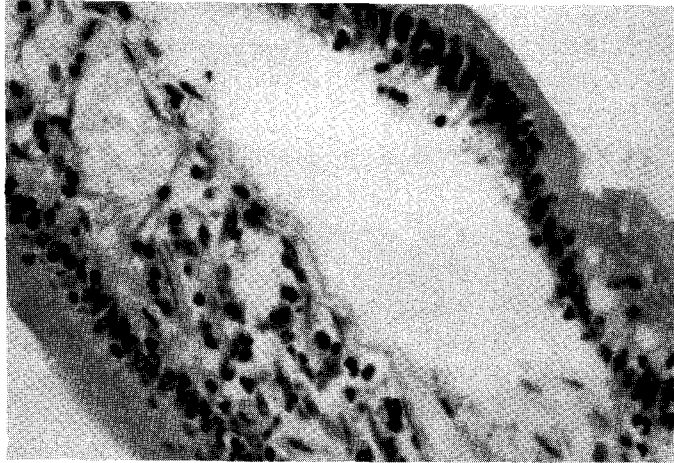


Fig. 4. The jejunal biopsy in SLE patient same as Fig. 3. showed lymphangiectasia with normal mucosal architecture.

기 때문이다. 이 때문에 알부민의 혈중농도가 수명이 짧은 혈액응고요소의 농도보다 더욱 심하게 떨어지게 되는 것이다.

단백소실위장질환의 임상양상을 살펴보면 저알부민혈증에 의하여 교질삼투압이 감소하여 모세혈관으로부터 체액의 삼출이 증가되고 부종이 발생하고 이차성 고알도스테론증이 생겨서 나트륨의 저류가 발생한다. 혈장단백을 분석해 보면 알부민, 감마글로블린, 피브리노젠, 리포프로테인, α_1 -antitrypsin, transferrin과 ceruloplasmin이 감소해 있으며, 갑상선 및 부신피질호르몬 결합단백이 감소하여 총 호르몬치가 감소하나 유리호르몬치는 정상을 보인다. 위장을 통한 단백질의 소실은 알부민 이외의 단백질인 경우에는 거의 임상적인 문제를 일으키지는 않는다. 즉, 감염에 감수성이 증가하거나 혈액응고에 지장을 주는 일은 드물다. 위장관의 임파관이 폐쇄된 경우에는 장의 임파액 누출시에 단백질의 소실과 함께 long chain TG (triglyceride)와 유지미립에 있는 지용성 비타민의 소실 및 흡수장애를 동반하며 소입과구의 소실이 동반된다.

단백소실위장질환의 진단은 임상적인 의심으로 시작되는데 저알부민혈증은 부종을 동반할 수도 없을 수도 있다. 다른 위장관 징후로 설사 및 출혈이 있을 수 있다. 여기에 단백뇨나 단백질 영양실조, 간질환 등이 제외된다면 단백질소실위장질환을 의심하여야 한다. 그러나 이번 연구 대상자들은 저알부민혈증을 가지면서도 상응하는 증상이 없었다.

진단 방법은 방사선사진, 내시경, 조직병리 등이 있으며, 동위원소나 면역학적 또는 생화학적인 방법으로 단백질의 역동(kinetics) 및 정량을 할 수 있으며, 최근에는 신틸그라피에 의한 진단이 시도되고 있다. 또한 진단뿐 아니라 연속적인 단백질소실의 측정이 치료에 극히 중요한 부분이다.

현재까지 흔히 사용되고 있는 위장관단백소실 측정법을 간단히 소개하면 다음과 같다. 위장관으로 소실된 단백질을 측정하는 방법에는 동위원소법과 비동위원소법이 있다. 비동위원소법으로는 첫째 위⁷⁵나 소장⁵¹의 내용을 흡인하여서 알부민을 재는 방법이 있다. 알부민은 분해되기 쉬우므로 위산을 중화시켜야하고 단백분해효소억제제 등을 사용하기도 하나 그 신빙성이 적다. 두번째 비동위원소법으로 대변에서 α -1 antitrypsin을 재는 방법이 있다^{8,9)} 이는 현재로서는 가장 많이 사용되고 있는 방법으로 α -1 antitrypsin은 인체내에 자연적으로 존재하는 단백질로서 정상상태에서는 장으로의 선택적인 분비가 없다. α -1 antitrypsin은 분자질량이 50,000달톤으로 알부민과 같다. 단백질분해에도 저항력이 강하여 장내에 유출되어도 분해되지 않으며 radial immunodiffusion으로 쉽게 측정되므로 현재까지는 가장 바람직한 물질로 소개되고 있다. α -1 antitrypsin은 무작위 또는 24시간 대변에서 측정되고 있는데 24시간 대변검사가 정확한 것으로 여겨진다. 어쨌든 대변을 채취, 균질화등의 번거로운 절차가 필요하다. 또한 단백질소실의 위치파악을 할 수 없으므로 치료방침에 제한적인 도움을 준다.

α -1 antitrypsin이 어느정도는 위산에 의해 분해되므로 위에서의 단백소실인 경우에는 실지보다 약간 낮게 측정되는 경향이 있다.

동위원소법으로는 첫째 정맥으로 주사된 동위원소표지 단백질 및 거대분자를 대변에서 채는 방법과^{10,11,12)} 두번째로 이번에 저자들이 실시한 테크네슘표지 인혈청알부민신티그라피 방법이 소개되고 있다^{13,14)}. 첫번째 방법에서의 표지화합물의 종류를 살펴보면 ¹²⁵I-labelled serum albumin, gamma globulin, ⁵¹Cr-labelled albumin, ¹³¹I-polyvinylpyrrolidone, ⁶⁷Cu-labelled ceruloplasmin, Fe-59 dextran complex (Imferon), Nb-95 albumin, ¹¹¹In-labelled transferrin 등이 있는데 이 방법들은 단백질량을 정량할 수 있다는 장점은 있으나 대변을 48 내지 96시간 모아야 하며 이를 정량하고, 다시 균질화 시켜서 감마카운터에서 계수를 측정해야 한다. 즉, 많은 시간이 소모되며, 방법이 복잡하며, 대변을 모으고 다루어야 한다. 그외에 환자나 보호자의 협조가 꼭 필요하며, 단백질의 위치를 파악하기 어렵고, 방사성동위원소표지화합물이 고가이거나 구하기 어렵고, 또 여자환자에서 소변이 오염되는 경우에 위양성의 검사가 될 우려가 있다. 장내로 배설된 단백질이 배설되는데 시간이 걸릴 수 있어서 위음성의 경우도 배제할 수 없다.

이번 연구에서 저자들이 사용한 ^{99m}Tc-Human Serum Albumin Scintigraphy 방법은 현재까지는 몇몇 종례보고에 지나지 않으며 종래의 방법과의 대조연구가 부족하나 지금까지 발표된 결과에 의하면 종래의 정량적인 방법에 의한 것과 일치하는 소견이 보고되고 있다.

교원성질환에서 단백질소실장질환이 있는 것으로 보고되고 있으나 전신성홍반성낭창, 쇼그렌씨병, 혼합결핵조직질환, 공피증 등에서의 보고가 있으며, 이번에 저자들이 보고한 예 중에서 류마티스관절염의 4예는 아직 세계적으로도 보고가 없는 실정이다. 또한 소변이나 간에서의 단백질대사에 이상이 없이 국립의료원 입원한 16명의 교원병 환자 중 7명에서 스캔상 단백질소실위장질환을 발견하였으며, 이는 현재까지 발표된 그 어떤 보고 보다도 높은 유병율을 나타내는 것이다.

Tsutsumi 등은 쇼그렌 병 1예, 전신성홍반성낭창 2예, 혼합결핵조직질환 1예에서 ¹²⁵I-polyvinyl pyrrolidone을 이용하여 단백질소실위장질환이 있었음을 확인

하고 프레드니솔론으로 치료하여 효과가 있었음을 보고하였다.

Divgi 등은 원발성 림프관확장증을 동반한 전신성홍반성낭창 1예에서 ^{99m}Tc-Human Serum Albumin 스캔이 진단과 그 병변위치결정에 유용하였다고 보고하였다.

Takeda 등¹¹⁾은 장림프관확장증 2예, 비후성위장질환(hypertrophic gastropathy) 1예에서 ^{99m}Tc-Human Serum Albumin 스캔을 이용하여 단백질소실 장질환 3예를 보고하였는데, 이들은 동위원소 주사후 10분, 30분, 60분, 2시간, 3시간, 6시간, 24시간에 각각 일련의 영상을 얻어 단백질의 위치를 파악하고자 시도하였으며 비후성위장질환에서는 위에서, 장의 림프관확장증에서는 소장에서 각각 첫방사능이 나타난 것을 확인하므로써 테크네슘표지 인혈청알부민스캔이 단백질소실의 위치파악에 도움을 줄 수 있다고 하였다. 만약 그 위치를 파악할 수 있다면 진단 및 수술적 치료에 매우 유용할 것이다.

저자들도 이미 혈착성심낭염과 단백질소실위장질환이 동반된 1예에서 심낭제거술 전후에 알부민(^{99m}Tc-Human Serum Albumin)스캔을 실시하여 수술후에 스캔 및 임상소견이 함께 정상소견으로 회복되는 것을 관찰하였다¹⁴⁾.

알부민 스캔의 장점은 수시간 혹은 24시간 이내에 그 검사를 완료하므로 종전의 검사가 4일 이상 경과하는 것에 비하면 신속하며 그 방법이 간단하다. 동위원소의 사용에서도 쉽게 구하는 ^{99m}Tc를 사용하므로 ¹²⁵I나 ⁵¹CrCl₃와 같이 동위원소를 구하기 위해 검사가 지체되지 않는다. 물론 국내 생산 가능한 동위원소이며 인혈청알부민도 저가이며 구하기 쉽다(에너지연구소). 종전의 검사와 달리 대변을 48내지 96시간 모으고, 정량하고, 다시 균질화시켜 감마카운터에서 계수를 측정하는 번거로움과 혐오감을 주는 과정이 없다. 스캔상에서 소변으로 배설되는 원소와 대변으로 배설되는 동위원소는 쉽게 구별된다. 단백질소실의 위치를 파악하기가 가능하다. 거동이 불가능한 중환자에서도 검사가 가능하다. 또한 변비 등으로 장내로 배설된 단백질이 배설되는데 지연이 있는 경우에도 위음성의 가능성이 적다.

그러나 이 검사는 아직은 비정량적이며 대조검사 및 특이도에 대한 검사가 부족한 실정이다. 그 방법도 현재까지는 ^{99m}Tc-Human Serum Albumin를 정맥주사하고 30분, 1시간, 4시간, 12시간, 24시간에 복부전면사

진으로 장내에 유출된 알부민을 촬영하는 것으로 되어 있고 병변과 주변의 방사능비가 24시간에 가장 높은 것으로 알려지고 있지만은 최적의 촬영시간은 아직 확실하지 않은 상태이다.

위에서 소개한 바와 같이 단백소실위장질환과 연관된 질환은 많으나 현재 실제 임상에서 그 빈도가 확실하게 밝혀지지 않고 있는 것은 종래의 검사방법이 복잡함때에 어느정도 책임이 있다 하겠다. 이번에 저자들이 실시한 테크네슘표지 인혈청알부민 스캔은 이제까지 검사방법의 번거로움이나 어려움으로 인해 무관심속에 두었던 단백소실위장질환에 대한 연구에 새로운 계기가 될 것을 확신한다. 결론적으로 말해서 다른 정량적인 방법으로 알부민스캔의 특이도 및 예민도에 대한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

결 론

1992년 3월부터 10월 사이에 국립의료원 입원한 교원병질환을 가진 환자들을 무작위로 추출하여 테크네슘표지인혈청알부민 스캔을 실시하고 다음과 같은 연구결과를 보고한다.

1) 3차병원에 입원한 교원병질환자 중 소변이나 간에서의 단백대사에 이상이 없는 16명 중에 7(44%)명에서 단백소실위장질환이 있음을 확인하였고, 이들 7명 중 한명을 제외한 6명에서 모두 저알부민혈증을 보여 교원병환자에서 저알부민혈증이 자주 동반되며 그 상당수 원인이 단백소실위장질환에 의한 것으로 여겨진다.

이는 이전의 몇몇 단백소실위장질환 증례보고에 비한다면 이는 엄청나게 많은 수이며, 또한 이제까지 많은 단백소실장질환이 간과 되었을 가능성을 말해주는 것이며, 그 간과의 원인 중에서 종전의 진단법이 어려웠다는 점이 가장 크게 작용하였을 것이다. 그러므로 ^{99m}Tc-HSA를 이용하여 각종 질환에서의 단백소실장질환에 대한 연구가 다시 조명되어야 할 것이다.

2) 대조군에서는 위양성검사가 한명도 없었다.

3) 전체 교원병환자군 (3.1 ± 0.6 g/dl, $n=16$, $p < 0.0001$) 및 스캔음성 교원병 환자의 (3.3 ± 0.3 g/dl, $n=9$, $p < 0.01$) 혈청 알부민치는 대조군의 (3.9 ± 0.3 g/dl, $n=15$) 그것 보다 의미있게 낮았다. 이는 알부민스캔의 민감도가 낮거나, 이들 환자에서 외부소실 이외의 단백대사장애가 있음을 의미하는 것이라 할 수 있다.

4) 교원병환자들 중에서도 알부민스캔에 양성인 환자군(7명, 2.8 ± 0.6 g/dl)이 음성인 환자군에서 보다 혈중 알부민치가 낮았다(9명, 3.3 ± 0.3 g/dl) ($p < 0.05$).

5) 혈색소치도 대조군의 13.6 ± 1.5 (g/dL) 보다 스캔 양성 교원병환자군이 10.6 ± 2.9 (g/dL)으로 낮았다 ($p < 0.05$).

마지막으로 현재까지 가장 정확한 것으로 알려지 α -1 antitrypsin 정량법과 동위원소스캔법 사이의 관계를 정립하는 것일 필요하리라 여겨지며, 어느 정도의 단백소실양을 스캔상에서 발견할 수 있는지에 대한 예민도 검사와 특이도에 대한 연구가 더 필요하다.

단백소실의 위치과악과 연속적인 단백소실의 측정이 단백소실위장질환 치료를 결정하고 치료를 평가하는데 극히 중요한 부분이므로 간편하고, 비침습적이며, 경제 적이며, 신속한 방법인 인혈청알부민 신티그라피는 단백소실위장질환에서 필수적인 검사가 될 것이다.

REFERENCES

- 1) Takeda H, Takahashi T, Ajitsu S, Ukai K, Saitoh H, Togashi H, Ishikawa M: *Protein-losing gastroenteropathy detected by technetium-^{99m}-labelled human serum albumin. The American Journal of Gastroenterol* 86:450, 1991
- 2) Divgi CR, Lisann NM, Yeh SDJ, Benua RS: *Technetium-^{99m} albumin scintigraphy in the diagnosis of protein-losing enteropathy. J Nucl Med* 27:1710-1712, 1986
- 3) Tsutsumi A, Sugiyama T, Matsumura R, Sueishi M, Takabayashi K, Koike T, Tomioka H, Yoshida S: *Protein losing enteropathy associated with collagen disease. Ann Rheum Dis* 50:178, 1991
- 4) Perednia DA, Curosh NA: *Lupus associated protein losing enteropathy. Arch Intern Med* 150:1806, 1990
- 5) Citrin Y, Sterling K, Halsted JA: *Mechanism of hypoproteinemia associated with gastric hypertrophy of gastric mucosa. N Engl J Med* 127:906, 1957
- 6) Holman H, Nickel WF, Je, Sleisenger: *Hypoproteinemia antedating intestinal lesions and possibly due to excessive serum protein loss into the intestine. Am J Med* 27:963, 1959
- 7) Kelley DG, Miller LJ, Malagelada JR, Huizenga KA, Markowitz H: *Giant hypertrophic gastropathy (Menetriers disease): Pharmacologic effects on protein leakage and mucosal ultrastructure. Gas-*

- troenterol* 83:581, 1982
- 8) Quigley EMM, Ross IN, Haeney MR, Holbrook IB, Marsh MN: *Reassessment of fecal α -1 antitrypsin excretion for use as screening test for intestinal protein loss.* *J Clin Pathol* 40:61, 1987
- 9) Thomas DW, Sinatra FR, Merritt RJ: *Random fecal α -1-antitrypsin concentration in children with gastrointestinal disease.* *Gastroenterol* 80:776, 1981
- 10) Anderson SB, Jarnum S: *Gastrointestinal protein loss measured with ⁵⁹Fe-labelled iron-dextran.* *Lancet* 14:1060, 1966
- 11) Waldmann TA, Wochner RD, Strober W: *The role of the gastrointestinal tract in plasma protein metabolism. Studies with ⁵¹Cr-albumin.* *Am J Med* 46: 275, 1969
- 12) Walker-smith JA, Skyring AP, Mistilis SP: *Use of ⁵¹CrCl₃ in the diagnosis of protein-losing enteropathy.* *Gut* 8:166, 1967
- 13) Kyoung Sook Won, Young Seok Oh, Shin Ho Bang, Won Park: *Protein losing enteropathy detected by ^{99m}Tc-Human serum albumin (HSA) scintigraphy in collagen disease.* *Kor J Int Med (Suppl I):* 제44차 대한내과학회 추계학술대회 초록집 p. 75, 1992
- 14) Oh YS, Won KS, Park W, Kim HS, Kim KI, Moon SS: *Diagnosis and follow-up of PLE before and after pericardiectomy in constrictive pericarditis by HSA-scan (Intestinal lymphangiectasia에 의한 Protein losing enteropathy 1예).* 1992, 국립의료원논문집