梨花醫大誌 : 第 25 卷 第 1 號 2002
Ewha Med J Vol. 25, No. 1, 2002

Kartagener 증후군을 동반한 일차성 섬모 이상운동증 1례

이화여자대학교 내과학교실, 병리학교실,* 진단방사선학교실**
변은경 · 조유경 · 송현주 · 이현경 · 이진화 · 성순희* · 김유경** · 장중현

= Abstract =

Primary Ciliary Dyskinesia Associated with Kartagener's Syndrome

Eun Kyung Byun · You Kyoung Cho · Hyun Ju Song · Hyun Kyung Lee
Jin Hwa Lee · Sun Hee Sung* · Yoo-kyung Kim · Jung Hyun Chang**

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pathology, Diagnostic Radiology,**
Ewha Womans University*

Primary ciliary dyskinesia is a genetic disorder of abnormal ciliary structure and function that leads to defective mucociliary clearance, resulting in sinopulmonary infection and infertility. Kartagener's syndrome is a subclass of primary ciliary dyskinesia and which is clinically distinguishable by the presence of situs inversus. Electron microscopy of cilia reveals ultrastructural defects in the ciliary axoneme. In the respiratory tract, this inability presumably causes impaired clearance of mucus and inhaled particles and results in the chronic infections of sinuses and bronchial trees that are characterized of the disease. Early diagnosis of the disease may be important for prevention of bronchiectasis and pulmonary insufficiency.

We report one case of primary ciliary dyskinesia associated with Kartagener's syndrome in a 14 year-old young man who was presented as bronchiectasis, chronic sinusitis and situs inversus, with review of literature.

KEY WORDS : Kartagener's syndrome · Primary ciliary dyskinesia.

서 론

일차성 섬모 이상운동증(primary ciliary dyskinesia)이란 선천적인 섬모 미세구조의 결손과 그에 따른 운동 이상으로 점액섬모 이송(mucociliary transport)의 장애가 초래되어 반복되는 비호흡기계(sino-pulmonary) 감염과 불임증(infertility)을 유발하는 질환이다. Kartagener 증후군은 일차성 섬모 이상운동증의 한 형태로 내장 좌우 역전증(situs inversus)을 동반하는 것이 특징이다. 일반적으로 자주 재발하는 호흡기 질환의 병력을 보인 경우에 의심할 수 있으며 전자 현미경을 통해 섬모의 미세구조이상을 확인할 수 있다.

저자들은 최근 내장 좌우 역전증, 기관지 확장증 및 부비동염의 전형적인 Kartagener's triad를 가진 환자를 관찰하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 한○수, 남, 14세.

주 소 : 만성적으로 지속된 객담과 기침.

현병력 : 평소 상기도 감염을 자주 앓았고 4년전부터

만성 부비동염으로 본원 이비인후과 치료를 받았으며 학교 건강검진에서 찍은 흉부 X-선 사진 상 우심과 폐렴이 있어 본원 호흡기 내과에 입원하였다.

과거력 : 4년전 만성 부비동염 진단.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 환자는 비교적 건강해 보였고, 신장은 156.4cm, 체중 45.6Kg, 맥박은 분당 80회로 규칙적이었으며, 혈압은 110/70mmHg, 체온 36.5℃, 호흡수는 분당 20회로 규칙적으로 모두 정상 소견을 보였다. 흉부 청진시 폐전반부에서 거칠은 호흡음이 청진되었고, 좌측 폐하부에서 수포음이 들렸다. 심음은 오른쪽에서 규칙적으로 들렸으며, 복부진찰상 이상소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 혈액학적 검사는 혈색소 15.3gm/dL, 백혈구 8,500/mm^3, 혈소판 302,000/mm^3이고 적혈구 침강속도 15mm/hr이었다. 신기능, 간기능, 뇨 그리고 전해질 검사상 이상이 없었다. 객담 결핵도말검사상 음성이었고, 세균 배양검사상 Hemophilus influenzae가 배양되었다. 염색체 검사는 46XY로 정상 남자와 같았다. 이 환자의 경우 비교적 나이가 어려 정액검사는 시행하지 못하였다. 심전도상 우측 편위 소견을 보였다.

방사선 소견 : 흉부 X-선 사진 상 우심과 완전 역위가 관찰되고 좌하폐에 기관지 확장증과 폐경결 및 소결절 음영들이 동반된 소견이 보였다(Fig. 1). 고해상도 흉부 전산화 단층촬영상 기관지벽 비후를 동반한 기관지 확장증이 좌중엽 및 좌하엽에서 관찰되었다(Fig. 2A B). 부비동 X-선상 양측 상악동 점막층이 비후된 소견을 보였다(Fig. 3).

기관지 내시경 및 비경 소견 : 좌측에서 중기관지가 먼저 분지되어 보이고 중,하엽으로 나누어지는 기관지가 관찰되어 폐의 좌우 역전이 있음을 알 수 있었다. 또한 많은 양의 백색 점액이 우측에 비해 좌측에서 더 많이 관찰되었다. 비경검사상 심한 농성 비루와 하비갑비대가 관찰되었다.

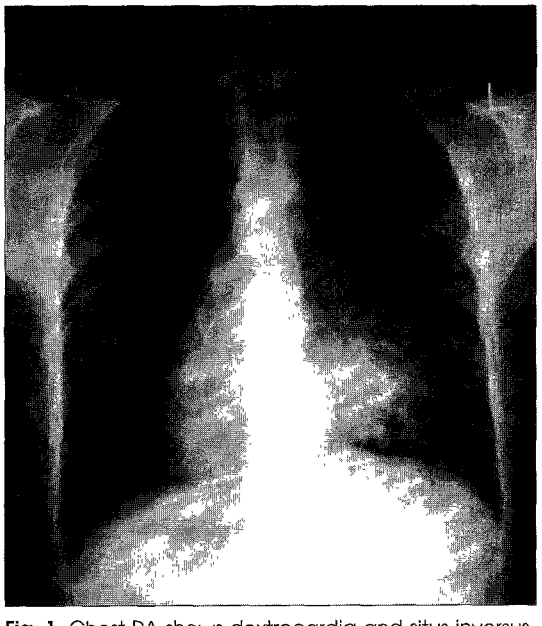

Fig. 1. Chest PA shows dextrocardia and situs inversus. The border of left side of heart is obscured by consolidation and confluent nodular opacities caused by bronchiectatic and shrunken left middle lobe.

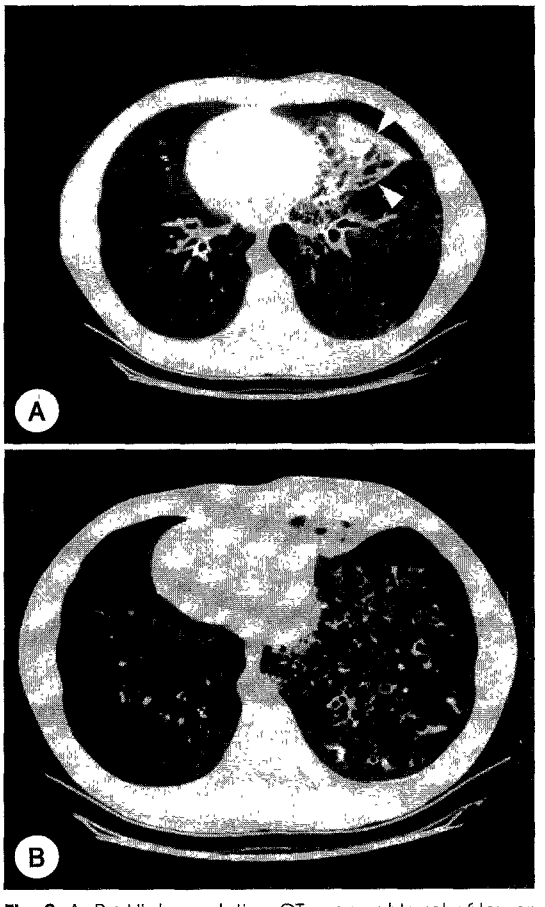

Fig. 2. A, B : High-resolution CT scans at level of lower lung zone show dilatations in shrunken left middle lobe(arrows) and bronchial dilatations with thickened bronchial wall in left lower lobe. Also noted are poorly-defined centrilobular nodules and linear branching structures in both lower lobes, presenting bronchiolitis.

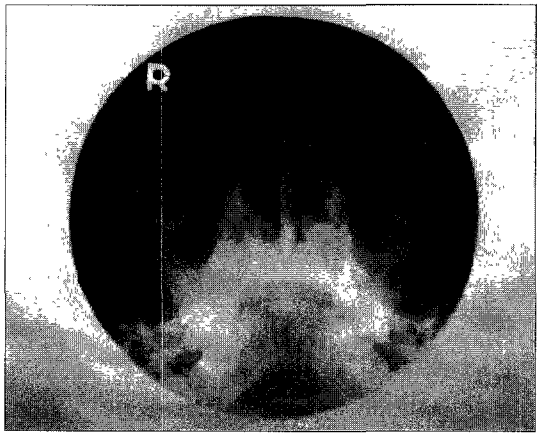

Fig. 3. PNS series show mucosal thickening of both maxillary sinus.

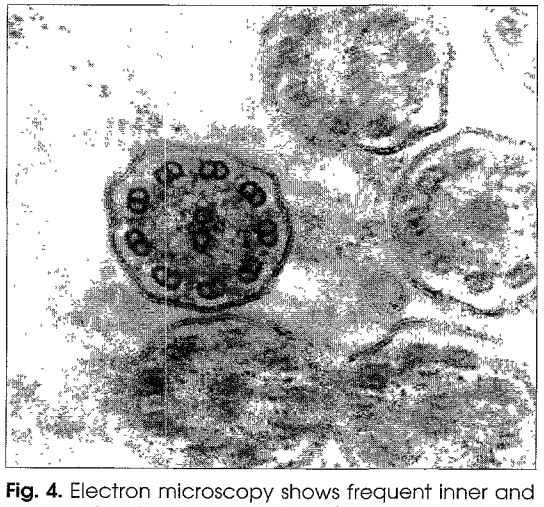

Fig. 4. Electron microscopy shows frequent inner and outer dynein arms defects(about 60% of all examined cilia).

진단 및 경과 : 상기 환자는 만성 부비동염, 기관지 확장증과 우심의 소견을 보여 임상적으로 Kartagener 증후군이 의심되어 기관지 내시경 조직검사를 시행하여 전자현미경상 섬모의 외완과 내완 dynein arms의 부분적 결손을 확인하였다(Fig. 4). 내장 완전역위와 우심이 있었으며 심초음파상 다른 심혈관계 기형은 없었다. 환자는 체위 배농법와 항생제 요법으로 치료하여 호전되어 퇴원하였다.

고 안

1904년 Siewert[1]가 역위를 동반한 기관지 확장증의 1례를 처음 보고한 이후 1933년 Kartagener씨가 기관지 확장증, 부비동염 및 흉부와 복부장기의 역위를 보이는 환자를 보고하면서 Kartagener 증후군으로 명명하였다[2]. 1976년 Afzelius 등[3]이 Kartagener씨 증후군 환자의 정자와 섬모의 운동성 저하와 미세구조에 dynein arm의 결함을 보고하였다. 1977년 Eliason 등[4]은 Kartagener씨 증후군을 포함하여 섬모의 미세구조 이상으로 초래된 질환들을 총칭하여 비운동성 섬모증후군(immotile cilia syndrome)이라고 하였다. 1980년 Rossman 등[5]은 이런 미세구조 이상을 가진 섬모가 전혀 운동성이 없는 것이 아니고 일부에 있어서 비정상적인 섬모운동으로 기능적으로 비효과적인 운동성을 갖고 있음을 밝히면서 최근에는 일차성 섬모 이상운동증(primary ciliary dyskinesia)이라는 용어로 대치되었다.

일차성 섬모 이상운동증은 주로 상염색체 열성 유전을 하는 질환으로 인구 20,000명당 한명꼴로 발생하게 되며 Kartagener 증후군은 일차성 섬모 이상운동증의 일종으로 이 질환의 50% 환자에서 발견되며 내장 완전역위가 동반되는 경우를 말한다. 이러한 일차성 섬모 이상운동증이 유전질환으로 생각되는 이유는 첫째, 흔히 환자의 형제 사이에서 호발되며 둘째, 가족 내에서도 증후군을 가진 자와 가지지 않은 자의 구분이 명확하고 중간형태는 없다. 셋째, 근친 결혼이 흔한 종족에서 많이 발생하며 넷째, 호흡곤란이 비교적 어린 시절에 나타나며 이 증후군이 신생아에서 진단될 수 있다는 점이고, 다섯째는 환자의 섬모가 쥐나 기타 하등 동물의 돌연변이 때와 유사한 소견을 보이기 때문으로 설명되고 있다.

유전 양식은 주로 상염색체 열성유전으로 생각되나 다른 형태의 유전 가능성도 있으며 Sturgess[6]는 섬모형성에 관여한 여러 유전인자들에 의한 단순한 염색체 유전으로 설명할 수 없는 유전적 이종발생으로 설명하였다. 1992년에 6번 또는 7번 상염색체에 위치한 HLA lucus와 일차성 섬모 이상운동증의 표현형과 연관이 있다는 보고가 나왔다[7]. 최초로 일차성 섬모 이상운동증과 연관성이 밝혀진 유전자는 axonemal dynein intermediate-chain gene 1(DNAI1)으로 DNAI1의 mutation heterozygosity가 일차성 섬모 이상운동증의 역위를 초래하는데 관여한다고 보고하였다[8].

섬모 상피세포는 기도내강, 부비동, 중이 및 이관, 척수, 뇌실, 난관, 정관등 인체내 도처에 분포하며, 정자의 편모는 섬모의 변형된 형태이다. 대부분의 섬모들은 특

징적인 axoneme의 구조를 가지는데 axoneme의 횡단면으로 미세구조를 살펴보면 중심부에 2개의 중심세관과 주변부에 9쌍의 말초세관 이중체로 구성되어 있고 이 이중체는 13개의 protofilaments로 된 A세관과 11개의 protofilaments로 된 B세관으로 나누어진다. 다른 중요한 구조를 이루는 단백질은 microtubular-associated proteins(MAPs)로 알려져 있으며 이것은 9개의 이중체를 서로 연결하는 nexin link와 중앙과 주위의 이중체를 연결하는 radical spoke로 이루어진다(Fig. 5). 그 중 dynein arm이 섬모운동의 근원이 되며, 1977년 Fawcett[9]의 sliding filament 가설에 의하면 A세관을 갖고 있는 dynein arm에서 ATP를 분해하여 얻은 에너지로 A세관이 인접한 이중체에 일시적인 다리를 형성하여 sliding을 일으켜 특징적인 채찍양상(whiplike pattern)의 섬모운동을 하게 된다고 알려져 있다.

호흡기 점막은 약 10^9cilia/cm^2로 구성되어 있으며 섬모세포들은 점액과 이물을 배출하는 점액섬모 운반기전에 중요한 역할을 하며 호흡기관의 일차적 방어기능을 수행한다. 섬모운동은 점액의 수송과 채취된 이물질을 구강으로 빼내기 위해 일어나는데 일차성 섬모 이상운동증에서는 폐청정기능의 저하로 잦은 호흡기계 감염과 기관지 확장증이 유발되는 것이다. 일차성 섬모 이상운동증을 미세구조 이상의 형태별로 크게 4가지로 구분하는데 I 형은 dynein arm의 결손으로, Ia는 외완의 결손, Ib는 내완의 결손, Ic는 외완과 내완의 완전결손을 뜻하며 Id형은 외완과 내완의 부분적 결손으로 정의한다. II형은 radical spoke의 결손, III형은 microtubular transposition, 그리고 IV형은 정상구조이나 기능적인 이상을 보이는 경우를 일컫는다. 이들중 대개 Ia형 또는 Id형이 가장 흔한 것으로 지적되고 있으며 본 증례에서는 Id형이 관찰되었다.

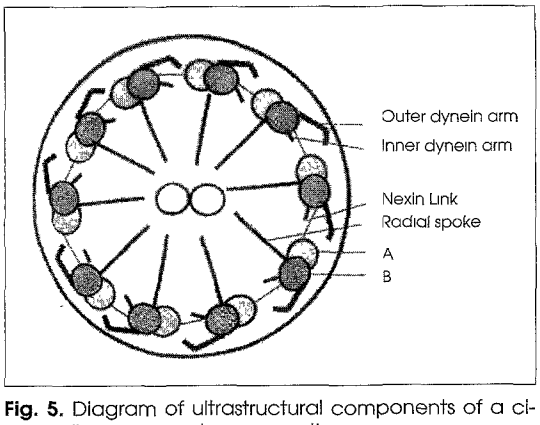

Fig. 5. Diagram of ultrastructural components of a cilium, as seen in cross section.

Kartagener 증후군에서 발생하는 역위가 어떻게 일차성 섬모 이상운동증과 연결이 되는지는 잘 밝혀지지 않았다. Afzelius[10]에 의하면 태생기에 섬모운동 결함이 무작위한 기관회전을 가져와서 정상인과 반대방향의 내부장기회전을 보인다고 가정하였다. 이러한 역위와 미세구조 이상의 형태와는 연관성이 없어서 향후 섬모 이상과 역위와의 관계는 좀 더 명확하게 규명될 필요가 있다. 최근에는 이런 역위를 결정하는 것과 연관된 유전자가 여러 동물 실험을 통해 연구되고 있다[11].

임상양상은 만성적으로 반복되는 상하기도 감염, 기관지 확장증, 만성 부비동염, 중이염 등이 있으며 구조적으로 완전 역위나 또 다른 선천성 이상을 동반한다. Kartagener 증후군에 동반되는 다른 선천성 이상으로는 대형 혈관전위, 삼강심(trilocular heart), 이강심(bilocular heart)과 유문 협착 등이 있다. 남성에서는 정자의 운동성 장애로 인한 불임증이 발생하고 여성에서는 나팔관의 섬모운동 이상으로 자궁외 임신이 발생할 수 있다.

본 증례에서와 같이 어렸을 때부터 만성적인 상하기도 감염과 만성 부비동염이 있는 경우 이 질환을 의심하여 자세한 가족력 조사, 단순 흉부 방사선 및 부비동 촬영 같은 방사선학적 검사 및 심전도, 폐기능 검사를 실시한다. 특히 초기 선별검사가 중요한데, 조기진단으로 적극적인 치료를 하여 기관지 확장증의 발생이나 폐조직의 손상으로 인한 폐기능 장애를 예방할 수 있기 때문이다. 폐청정 검사는 saccharin[12] 또는 방사선 동위 원소를 이용하는데 Saccharin-dye test의 경우 saccharin의 단맛을 느낄 때까지의 시간을 측정하는 것으로 1시간 이내가 정상이다.

최근에는 Lundberg 등[13]에 의해 일차성 섬모 이상운동증 환자는 정상인에 비해 호기시 측정되는 아질화질소(NO)의 양이 적음을 관찰하는 아질화질소 측정법이 조기 진단법으로 제시되었다. 그 외에도 video-microscopy나 stroboscopic light로 호흡상피의 섬모운동을 직접 관찰하는 방법도 개발되었다[14]. 찰과(scraping)방법은 sharp spoon으로 하비갑개의 중간 1/3의 점막 표면을 긁어 채취한 검체를 전자현미경적으로 검사하는 것으로 비교적 통증이나 출혈이 없어 확진을 위한 섬모 미세구조 관찰에 유용하다.

감별할 질환으로는 만성 기관지염, 천식, 기관지 확장

증, 낭포성 섬유증 및 면역결핍 질환 등이 있다.

치료는 기관지 확장증의 경우 좌위성 객담 배출과 호흡기 감염에 대한 치료가 중요하다. 재발성 삼출성 중이염은 환기관 삽입술 등이 필요하며 중증의 국소적인 기관지 확장증이나 만성 부비동염에 대해 외과적인 처치가 필요할 수도 있다. 최근에는 시험관내 수정의 발달로 intracytoplasmic sperm injection 같은 방법을 통해 불임을 해결 할 수 있다[15]. 예후는 좋은 편으로 대부분 적절한 치료를 받을 경우 생활에 큰 불편이 없으며 폐기능의 저하도 매우 느려서 정상적인 수명에는 차이가 없다.

Kartagener 증후군은 기관지 확장증으로의 진행을 최대한 막고 불필요한 이비인후과적 시술을 피하기 위해서 조기진단이 중요하다. 따라서 본 증례와 같이 만성 부비동염과 잦은 상기도 감염이 있는 경우 일차성 섬모 이상운동증을 의심하여 선별검사를 시행하고 내장 역위의 동반여부를 확인해야 한다.

결 론

저자들은 어렸을 때부터 반복되는 상기도 감염과 부비동염이 있었던 환자에서 흉부 X-선 사진에서 우심을 발견하고 고해상 흉부 단층촬영상 기관지 확장증과 내장 완전역위를 확인 후 기관지 점막의 전자현미경 검사를 통해 Kartagener 증후군을 진단한 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1) Siewert AK : *Ueber einen Fall von Bronchiectasis bei einem Patienten mit Situs inversus viscerum. Berlin Munchen Tieraerztl Wschr 1904 ; 2 : 139-141*
2) Kartagener M : *Zur Pathologie der Bronchiektasien. Bronchiektasien bei situs viscerum invertus. Beitr Klin Tuberk 1933 ; 83 : 489-501*
3) Afzelius BA : *A Human Syndrome caused by Immotile cilia. Science 1976 ; 193 : 317-319*
4) Eliason R, Missberg B, Carnner P : *The immotile cilia syndrome. N Eng J Med 1977 ; 297 : 1-6*
5) Rossman CM, Forrest JB, Lee RM : *The dyskinetic cilia syndrome. Ciliary motility in immotile cilia syndrome. Chest 1980 ; 78 : 580-582*
6) Sturgess JM, Chao J, Turner JAP : *Transposition of ciliary micortubules. N Eng J Med 1980 ; 303 : 318-322*
7) Bianchi E, Savasta S, Caligaro A, Beluffi G, Poggi P, Tinelli M, et al : *HLA haplotype segregation and ultrastructural study in familial immotile cilia syndrome. Hum Genet 1992 ; 89 : 270-274*
8) Guichard C, Harricane M, Lafitte J : *Axonemal Dynein Intermediate chain Gene (DNAI1) Mutations Result in Situs Inversus and Primary Ciliary Dyskinesia (Kartagener Syndrome). Am J Hum Genet 2001 ; 68 : 1030-1035*
9) Fawcett DW : *What makes cilia and sperm tails beat? N Eng J Med 1977 ; 297 : 46-48*
10) Afzelius BA : *Inheritance of randomness. Med Hypotheses 1996 ; 47 : 23-26*
11) Edwards DF, Kennedy JR, Patton CS, Toal RL, Daniel GB : *Familial immotile-cilia syndrome in English springer spaniel dogs. Am J Med Genet 1989 ; 33 : 290-298*
12) Stanley P, MacWilliam L, Greenstone M, Mackay I, Cole P : *Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. Br J Dis Chest 1984 ; 78 : 62-65*
13) Lundberg JON, Weitzberg E, Nordvall SL : *Primary nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. Eur Respir J 1994 ; 7 : 1501-1504*
14) Rautainen M, Collan Y, Nutinen J : *A method for measuring the orientation ("beat direction") of respiratory cilia. Arch Othorhinolaryngol 1986 ; 243 : 265-268*
15) Kay VJ, Irvine DS : *Successful in-vitro fertilization pregnancy with spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome. Human Reproduction 2000 ; 15 : 135-138*