

A CASE OF ACANTHOSIS NIGRICANS ON VULVAR AREA IN MENOPAUSAL WOMAN WITH DIABETES

Jeong-Won Oh, MD¹, Ji-Yeong Kim, MD¹, Yun-Sook Kim, MD¹, Chang-Jin Kim, MD²

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology and ²Pathology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Acanthosis nigricans (AN) is a dermatopathy with a distinctive appearance that facilitates its diagnosis. Although an external condition, it is associated with a wide variety of less obvious internal conditions, either benign or malignant. Insulin resistance figures prominently in its benign associations and plays a primary role in its development. The development of AN rarely requires treatment, although the underlying condition usually does. AN and insulin resistance are found frequently in obese and hyperandrogenic women. The vulva is the most likely place to find this marker. We experienced a case of AN with 71-year obese menopausal woman with diabetes who presented with itching sensation on vulvar area. AN was revealed on pathology and acitretin, control of blood glucose, and weight reduction were used. So we report it with a brief review of literatures.

Keywords: Acanthosis nigricans; Diabetes mellitus; Vulva

흑색극세포증(acanthosis nigricans)은 여러 가지 내적 이상에 대한 외적 표시로 작용하는 특징적인 피부 이상이다. 이것의 이름은 특징적이고 두껍게 융기된 검은 피부 질환에서 유래되었다. 흑색극세포증과 관련된 질환은 여러 가지로 주로 비만과 관련되어 있고 내부 장기의 악성 종양과도 관련이 있다. 주로 겨드랑 부위, 살굴 부위, 목, 팔굽 관절 및 엉덩이 관절 등의 겹친 피부와 굴측부에 호발한다. 이 질환은 최근 8가지로 세분할 수 있는데 양성 흑색극세포증 외에도 내부 장기의 암이 동반된 악성 흑색극세포증, 비만과 연관된 흑색극세포증, 인슐린 저항성 상태 및 기타 내분비 질환과 동반되어 나타나는 증후군성 흑색극세포증, 사지 말단부의 흑색극세포증, 편측성 흑색극세포증, 약물에 의한 흑색극세포증, 그리고 여러 가지가 동반된 혼합형 흑색극세포증 등으로 분류한다[1]. 악성 질환에는 여러 장기에서 발생하는 선암, 편평세포암, 임파종과 다른 종양들이 있다[2,3]. 내부적인 상태가 워낙 다양하므로 흑색극세포증을 발견하면 비만에서부터 생명을 위협하는 내부 악성질환까지 여러 가지 상황을 의심해 보아야 한다.

저자들은 71세 폐경된 비만하고 당뇨가 있는 여성에서 외음부 소양증을 주소로 방문하여 조직검사서 흑색극세포증으로 진단 후 아시트레틴과 체중감소, 혈당조절로 치료한 예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

주 소: 4개월 전 10 kg의 체중감소 후 외음부에 발생한 가려움증과 따가움

산과력: 출산력 4-0-0-4, 모두 질식분만을 하였다.

월경력: 20년 전 폐경되었다.

현병력: 상기 71세 여자 환자는 약 1년 전에 당뇨를 진단받아 개인의원에서 치료를 받다가 최근 4개월 전 갑자기 전혀 당조절이 안되어 공복 시의 혈당이 인슐린을 투여해도 400 mg/dL까지 증가한 후 체중이 64 kg에서 54 kg로 10 kg가 줄었다가 내원 당시 다시 63 kg로 돌아왔다. 4개월 전부터 외음부에 가려움증과 따가움을 동반한 병변이 생겨 근처 피부과와 산부인과에서 약물과 레이저로 제거하는 치료를 받

Received: 2012.8.23. Revised: 2012.9.24. Accepted: 2012.9.24.

Corresponding author: Yun-Sook Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-930, Korea

Tel: +82-41-570-2150 Fax: +82-41-571-7887

E-mail: drsook@schmc.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

증 례

환 자: 박 O O, 71세



Fig. 1. Hyperpigmented and hyperkeratotic plaque on both vulvar area (arrow).

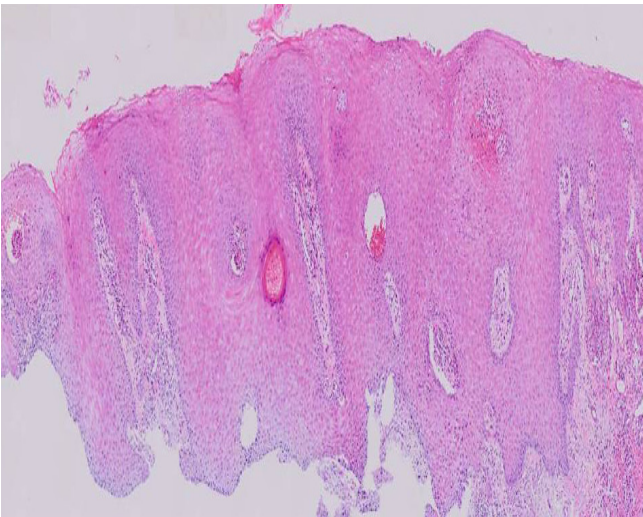


Fig. 2. Microscopic finding reveals acanthosis, mild parakeratosis, and papillomatosis consistent with acanthosis nigricans (H&E, ×150).

았으나, 완치가 안되고 계속 불편하여 본원 외래 방문했다.

과거력 및 가족력: 5년 전 고혈압을 진단받아 하루에 한 알씩 칼슘통로 차단제 계통의 항고혈압제 투여 중이었고, 1년 전 당뇨 진단받아 insulin glargine 24 unit 투여 중이었다. 기타 가족력에서 특이사항 없었다. 스테로이드나 다른 약물 복용력은 없었다.

이학적 소견: 외래 내원 당시 환자의 의식 상태는 명료하였으나 만성 병색 소견을 보였다. 신체 활력 징후에서 혈압 140/90 mm Hg, 맥박 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5°C로 안정적이었다. 이외에 두경부 소견, 흉부 청진 소견에서 특이 소견은 없었다. 키는 159 cm에 체중은 64 kg로 체질량지수(body mass index)는 25.3 kg/m²으로 과체중 상태였다.

골반 초음파와 외음부 진찰 소견: 골반 초음파검사와 내진 소견에서 자궁은 전굴되어 있었고 부속기에 특이 소견은 없었다. 자궁경부에 염증 및 분비물 없었다. 외음부 클리토리스 양 옆의 소음순이 두껍고 융기되어 검은색을 띠고 있었다(Fig. 1). 병변부위에서 생검을 시행하였다.

검사실검사 소견: 혈액검사에서 백혈구 7,050/mm³, 혈색소 12.3 g/dL (정상범위, 12.0–16.0 g/dL), 적혈구 용적비 36.3%, 혈소판 246/mm³ (정상범위, 130–400/mm³)로 정상소견이었고, 당화혈색소는 12.5% (정상범위, 4%–6%), 공복 혈청 당수치는 315 mg/dL (정상범위, 70–110 mg/dL)로 증가하여 최근 2–3개월 동안 당이 전혀 조절되지 않았음을 알 수 있었다. 프로트롬빈 시간 10.1 sec (정상범위, 9.8–12.4 sec), 프로트롬빈 시간 국제 표준화 비율 1.03 INR (범위, 0.86–1.10 INR)로 정상이었다. 소변검사서 당이 3+ 검출되었다. 공복 시의 insulin은 44.3 μU/mL (정상범위, 2.6–24.9 μU/mL), C-peptide 7.7 ng/mL (정상범위, 1.1–4.4 ng/mL)로 고 인슐린 혈증을 보였다. 이외 갑상선기능검사, 전해질검사, 크레아티닌, 간기능검사, 심전도검사, 흉부 X-선검사, 유방촬영술 등은 정상 소견을 보였다. 자궁경부암검사에서 세포는 정상이고, 인유두종 바이러스는 음성이었다.

위와 장내시경과 복부 초음파 소견: 환자 4개월 전 10 kg의 체중감소가 있었던 점과 흑색극세포증이 여러 장기의 암과 관련이 있을 수 있어 시행한 위 내시경에서 만성 위축성 위염 있었고, 대장내시경에서 대장 용종이 한 개 있어 제거하였고, 조직검사서 저등급의 선종이 나왔다. 복부 초음파에서 경증의 지방간 외에 특이 소견은 없었다.

병리조직검사 소견: 외음부 병변 부위에서 생검한 조직검사서 표피는 과각화증, 유두종증, 경도의 극세포증이 관찰되었으며 기저층에 멜라닌 색소의 증가가 관찰되었고 진피 유두의 수직상의 상향 돌출을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

치료의 경과: 내분비내과와 상의하여 혈당조절을 위해 인슐린 용량을 증량하였다. 환자 영양사와 상담하여 당뇨식이를 짜 주었고, 당뇨교육을 받았다. acitretin 10 mg씩 4주간 투약하였다. 4주 후 외래에서 확인하니 병변이 50% 감소하여 acitretin을 다시 4주간 더 처방을 하였다. 총 8주의 투약과 당조절 후 병변은 약 90%까지 호전을 보여 악을 중단하였다. 현재 6개월째 통원 관찰 중으로 혈당은 완벽하게 조절되지는 않으나, 식전 혈당이 130 mg/dL까지는 조절되고 있고, 외음부의 흑색극세포증의 재발 소견은 없다.

고찰

흑색극세포증의 진단은 시진으로 가능하며 확진을 위해 반드시 조직검사가 필요하다. 이 병변은 전체적으로 검고 각화증이 있는 반점으로 나타나며 특이 신체가 겹치는 부분에서 생긴다. 이것은 약간의 색소변화에서부터 검고 두꺼운 유두종 같은 반점까지 다양하게 나타난다. 흑색극세포증은 목, 겨드랑이, 팔꿈치 반대편, 무릎 반대편, 유방이 겹치는 부위, 배꼽, 그리고 항문 주위에 특히 자주 생기지만 신체 어느 부위에도 나타날 수 있으며 드물게는 손바닥, 발바닥, 혹은 구강점막에

도 생긴다. 1994년 Schwartz [1]는 흑색극세포증을 양성 흑색극세포증, 내부장기의 암이 동반된 악성 흑색극세포증, 비만과 연관된 흑색극세포증, 인슐린 저항성 상태 및 기타 내분비 질환과 동반되어 나타나는 증후군성 흑색극세포증, 사지 말단부의 흑색극세포증, 편측성 흑색극세포증, 약물에 의한 흑색극세포증, 그리고 여러 가지가 동반된 혼합형 흑색극세포증 등으로 분류하였다. 위의 8가지 분류에 의한 각형의 특징을 살펴보면 다음과 같다. 양성 흑색극세포증은 상염색체 우성으로 유전되는 드문 질환으로 출생 시나 초기 아동기 때 발생하며 호르몬의 영향으로 사춘기에 병변이 더욱 현저해지는 특징이 있고 국내에는 Lee 등[4]이 가족력이 있는 16세 남자에서 1예를 보고한 적이 있다. 비만과 연관된 흑색극세포증은 가장 흔한 형태로 어느 연령에서나 나타나며 체중감소로 피부 병변의 호전을 기대할 수 있다. 증후군성 흑색극세포증은 비만환자에서 피부에 색소침착, 유두종증, 각질증식 등을 보이며 내분비 이상으로는 인슐린 저항성 당뇨, 남성호르몬 과다상태, 갑상선기능저하증, 그리고 말단비대증 등의 내분비 질환이 동반되어 나타날 수 있으며 특히 인슐린 저항성이 특별한 관심의 대상이 되고 있다 [5]. 약물에 의한 흑색극세포증은 니코틴산, 인슐린, 디에틸stil베스트롤, 엽산 길항제, 항암제 중 항대사제인 triazine, 경구용 피임약, 외인성 스테로이드 등에 의해 유발될 수 있으며 원인 약물의 투여중지 시 증상의 호전을 기대할 수 있다[6]. 악성 흑색극세포증은 내부 장기암과 연관되어 피부 병변이 나타나는 질환으로 갑작스런 발병과 빠른 진행이 특징이다. 위암이 가장 많고 그 뒤로 폐암, 간암, 자궁암, 유방암 등의 순이었다[2,3]. 악성형의 발생은 동반된 암에 선행하는 경우가 58%로 가장 흔하고, 동시에 발생하는 경우가 13%, 암을 진단하고 발생하는 경우가 29%로 알려져 있다[7]. 사지 말단부의 흑색극세포증은 손등이나 발등에서 발생하고 대부분 동반된 질환 없이 건강한 사람에서 생긴다. 혼합형 흑색극세포증은 위의 7가지 형 중 2가지가 동반되어 나타나는 경우인데, 대개는 다른 형의 흑색극세포증을 가진 환자에서 악성 흑색극세포증이 나타나는 경우이다. 편측성 흑색극세포증은 주로 사춘기 이전에 나타나며 다른 흑색극세포증의 아형과 유사한 형태를 보이는 매우 드문 질환으로 내분비 질환, 약제 복용, 내부 장기암과 연관성 없이 발생한다. 조직학적으로 흑색극세포증과 감별해야 할 질환으로 양성 유두종증을 보이는 편측성 표피모반과 과각화형의 지루각화증, 베커 모반이 있지만 임상 양상과 조직학적 소견을 바탕으로 이러한 질환과 감별하는 것은 어렵지 않다. 그리고 외음부에 생긴 경우 외음부암과 감별진단하기 위해 반드시 조직검사를 시행해야 한다.

상기 환자의 경우 당뇨 진단 후 인슐린 치료 중이었고, 또한 정상적인 인슐린의 분비량을 보이나, 비만하고 혈당조절이 잘되지 않는 인슐린 저항성을 보여 증후군성 흑색극세포증과 인슐린 등과 같은 약물사용에 의한 흑색극세포증을 생각해 볼 수 있으나, 환자 인슐린 용량을 증량하여 혈당조절이 된 후 증상이 호전된 점으로 미루어 볼 때 증후군성 흑색극세포증의 가능성이 가장 높을 것으로 보이며, 위암, 폐암, 간암, 자궁암, 유방암 등의 내부 장기암은 발견되지 않았다. 또한 1993년 Grasinger 등[8]의 보고에 의하면 인슐린 저항성을 보이는 비만한 환자에서 흑색극세포증이 겨드랑이, 목 뒤, 유방 아래, 대퇴부 안쪽 순으로

생기고, 이 경우 외음부에 반드시 한두개의 병변이 존재한다고 하였는데, 상기 환자도 다른 부위의 병변은 없었으나, 외음부 양측에 병변이 있어 인슐린 저항성 당뇨에 의해 발생한 흑색극세포증으로 볼 수 있었다.

양성 질환과 관련된 흑색극세포증의 빈도는 조사하는 집단에 따라 다르다. 대부분의 연구에서 전체적인 빈도는 약 5%라고 보고되었다. 다른 연구에서 흑색극세포증은 다낭성 난소증후군의 29%, 비만한 사람의 66%에서 발견되고 백인종이나 황인종보다 흑인종과 중남미인에서 훨씬 많이 생긴다고 보고되었다[9]. 흑색극세포증의 발생을 설명하려면 대부분의 경우에서 인슐린 내성과 고인슐린혈증을 고려해야 한다. 인슐린 내성이 있는 경우 보상적으로 췌장에서 인슐린을 혈중으로 과다 분비하게 하여 생리적인 용량보다 높은 농도의 인슐린이 자신의 수용체뿐만 아니라 각질세포(keratinocyte)와 섬유아세포(fibroblast)의 성장인자 수용체에 결합하여 표피세포의 과생장과 복제를 일으켜 임상적으로 흑색극세포증을 유발한다는 것이다[10]. 흑색극세포증의 피부 증상은 항상 관련된 질환을 의미하기 때문에 의사는 그것을 찾아내기 위하여 노력을 기울여야 한다. 그 중 양성질환이 대부분이며 아마도 비만과 당뇨가 가장 많이 관련되어 있을 것이다.

흑색극세포증은 증상이 없고, 가끔 소양증을 일으키며 자주 미용적인 문제를 야기한다. 이 피부 질환의 주된 치료는 물론 관련된 질환을 치료하는 것이다. 관련된 질환이 악화되지 않거나 개선되더라도 피부 병변이 지속되면 치료가 필요하다. 발생빈도가 드물어 아직까지 확실하게 정립된 치료는 없으며 가능한 치료로는 국소 각질제거제, 포도필린, 레티노이드, 칼시포트리올, 냉동치료, 레이저 치료나 작은 병변의 수술적 제거 등이 있다[11,12]. 본 환자의 경우 당조절이 안 된 상태에서 수차례 레이저로 병변 제거를 시도했으나 계속 재발하여 당조절, 체중감소, 아시트레틴으로 약 2-3개월간 치료하여 병변이 사라졌으나, 환자가 당조절을 하지 못하면 다시 재발의 가능성이 있어 외래 추적관찰 중이다.

저자들은 71세 폐경된 비만하고 당뇨가 있는 여성에서 외음부 소양증을 주소로 외래 방문하고, 조직검사에서 흑색극세포증으로 진단 후 아시트레틴과 체중감소, 혈당조절로 치료한 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 순천향대학교 학술연구비의 일부 지원으로 수행하였음.

References

1. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. J Am Acad Dermatol 1994;31:1-19.
2. Curth HO. Dermatoses and malignant internal tumors. AMA Arch Derm 1955;71:95-107.

3. Lee SS, Jung NJ, Im M, Lee Y, Seo YJ, Lee JH. Acral-type malignant acanthosis nigricans associated with gastric adenocarcinoma. *Ann Dermatol* 2011;23:S208-10.
4. Lee NH, Choi EH, Lee WS, Ahn SK. A case of familial acanthosis nigricans. *Korean J Dermatol* 1997;35:802-4.
5. Yu HD, Kim NI, Sim WY, Kim YS, Haw CR. Syndromal acanthosis nigricans with insulin resistance. *Korean J Dermatol* 1992;30:411-7.
6. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, Xu X. *Lever's histopathology of the skin*. 10th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
7. Gross G, Pfister H, Hellenthal B, Hagedorn M. Acanthosis nigricans maligna. Clinical and virological investigations. *Dermatologica* 1984;168:265-72.
8. Grasinger CC, Wild RA, Parker JJ. Vulvar acanthosis nigricans: a marker for insulin resistance in hirsute women. *Fertil Steril* 1993;59:583-6.
9. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989;87:269-72.
10. El Safoury OS, Shaker OG, Fawzy MM. Skin tags and acanthosis nigricans in patients with hepatitis C infection in relation to insulin resistance and insulin like growth factor-1 levels. *Indian J Dermatol* 2012;57:102-6.
11. Lee JH, Kim MY, Kim HO, Park YM. Nevroid acanthosis nigricans localized to the umbilicus: successful treatment with topical tretinoin. *Ann Dermatol* 2005;17:24-6.
12. Ozdemir M, Toy H, Mevlitoğlu I, Demirkesen C. Generalized idiopathic acanthosis nigricans treated with acitretin. *J Dermatolog Treat* 2006;17:54-6.

당뇨가 있는 폐경 여성의 외음부에 발생한 흑색극세포증

순천향대학교 의과대학 ¹산부인과학교실, ²병리학교실
오정원¹, 김지영¹, 김윤숙¹, 김창진²

흑색극세포증은 특징적인 피부 이상으로, 양성이건 악성이건 다양한 내부질환과 관련이 있다. 양성 질환과 관련하여 특히 인슐린 내성이 가장 관련이 깊고, 이것이 질환의 발생에 큰 역할을 한다. 이 피부질환의 주된 치료는 주로 관련된 질환을 치료하는 것이다. 이 질환과 인슐린 저항성은 주로 비만하고 남성호르몬이 많은 여성에서 발견되며, 외음부가 발견하기 쉬운 장소다. 저자들은 71세 폐경된 비만하고 당뇨가 있는 여성에서 외음부 소양증을 주소로 외래 방문하고, 조직검사에서 흑색극세포증으로 진단 후 아시트레틴과 체중감소, 혈당조절로 치료한 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 흑색극세포증, 당뇨, 외음부