

일란성 쌍둥이에서 발생한 크론병 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실, 진단검사의학교실*

박수경 · 김경조 · 예병덕 · 변정식 · 명승재 · 양석균 · 김진호 · 지현숙*

A Case of Monozygotic Twins with Crohn's Disease

Soo-Kyung Park, M.D., Kyung-Jo Kim, M.D., Byong-Duk Ye, M.D., Jeong-Sik Byeon, M.D., Seung-Jae Myung, M.D., Suk-Kyun Yang, M.D., Jin-Ho Kim, M.D., and Hyun-Sook Chi, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Laboratory Medicine*, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Although the incidence and prevalence rates of IBD in Korea are still lower than Western populations, they have been increasing rapidly during the past decades. Crohn's disease (CD) tends to run in families because it is thought to be related to genetic susceptibility coupled with environmental factors. A large number of monozygotic and dizygotic twin pairs with inflammatory bowel disease have been reported in western countries. The population relative risk in first-degree relatives is considered to be about equal in both Koreans and westerners. To our best knowledge, there is no report in monozygotic twins with CD in Korea. This case report is the first documented occurrence of concordant CD occurring in monozygotic twins in Korea. (**Korean J Gastroenterol 2010;55:68-72**)

Key Words: Crohn's disease; Familial; Monozygotic twins

서 론

크론병은 아직 원인이 확실하게 밝혀지지 않은 만성 염증성 장질환으로 식도부터 대장까지 전 위장관에 발생할 수 있다.¹ 국내 강동구와 송파구에서 시행된 지역단위 연구에 의하면 크론병과 궤양성 대장염 두 질병 모두 아직 서양에 비해 유병률과 발병률이 낮지만 빠르게 증가하는 추세이며, 궤양성 대장염보다 크론병이 더 빠르게 증가하고 있다.²

여러 연구에 의하면 염증성 장질환은 가족력이 중요한 위험 인자이며, 이는 유전 요인과 환경 요인의 상호 작용이 발병에 영향을 준다는 것을 알 수 있다.³⁻⁵ 서구의 연구에 의하면 크론병 환자의 10-25%는 가족력이 있으며,⁶ 또 가족력이 있는 직계가족은 정상인에 비해 10배 이상의 발병 위험도를

가진다.⁵ 한편 국내 연구에 의하면 염증성 장질환 환자에서 가족력은 서양보다 현저히 낮지만, 나이 성별을 보정한 1대 가족에서 상대 위험도는 서양과 유사하여, 국내에서도 가족력이 염증성 장질환의 중요한 인자임이 밝혀졌다.⁷

국내에서 일란성 쌍둥이에서 크론병이 발병한 증례는 아직 없었으며, 이번 증례는 PCR을 이용한 short tandem repeat (STR) 분석으로 일란성 쌍둥이를 증명하였고, 1개월 간격으로 크론병이 발병한 15세 남자 일란성 쌍둥이를 보고하고자 한다.

증 례

15세 남자 환자(쌍둥이-1, 동생)가 5개월 전부터 시작된

접수: 2009년 7월 13일, 승인: 2009년 7월 17일
연락처: 김경조, 138-736, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과
Tel: (02) 3010-3196, Fax: (02) 485-5782
E-mail: capsulendos@gmail.com

Correspondence to: Kyung-Jo Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3196, Fax: +82-2-485-5782
E-mail: capsulendos@gmail.com

복통, 설사, 5개월간의 5 kg (10%)의 체중감소를 주스로 입원하였다. 설사는 내원 1개월 전 하루 3회에서 3일에 한 번 정도의 물설사였으며, 하루에 1-2회의 배꼽주위에 간헐적인 복통을 호소하였다. 내원 1개월 전 외부 병원에서 복부 전산화 단층 촬영술, 대장내시경 시행 후 상 크론병에 의한 복강 내 농양으로 2주간 항생제 치료 후 호전된 과거력이 있었다. 염증성 장질환의 가족력은 없었으며 내원 1주일 전까지 흡연력(1갑년)이 있었다. 내원 당시 신체검사는 신장 170 cm, 체중 45 kg (BMI 15.5), 활력징후는 혈압 104/56 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡 18회/분, 그리고 체온 36.1°C였다. 만성병색을 보였고 심음이나 호흡음은 정상이었다. 장음은 정상이었고, 복부촉진에서 압통과 반발통은 없었고 만져지는 종괴도 없었다.

임상병리검사에서 말초혈액검사소견은 백혈구 $7,600/\text{mm}^3$, 혈색소 13.3 g/dL, 헤마토크릿 41.4%, 혈소판 $221,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청 생화학검사는 AST/ALT 16/19 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, BUN/Cr 8/0.5 mg/dL, CRP 0.73 mg/dL이었고, 요 화학 검사에서 세균뇨, 단백, 당은 검출되지 않았다. 복부 전산화 단층촬영술에서 회장의 중간부에서 원위부에 걸쳐 국소적인 협착, 회장말단과 회장맹장판막의 장벽비후 소견과 조영증강 소견이 있었으며 원위부 회장의 협착부위 주변으로 회장 누공을 동반한 장간막에 6 cm의 농양을 포함한 염증성 종괴가 관찰되었다(Fig. 1A). 대장 내시경검사(Fig. 2A)에서 말단 회장부에 불규칙한 모양의 궤양과 직장에 몇 개의 아프타 궤양이 관찰되었으며, 회맹관, 상행결장, 횡행결장, 하행결장, 구불결장은 정상 소견이었다. 조직검사에서 육아종은 관찰되지 않았지만 임상적으로 크론병에 의한 복강 내 농양으로 진단하고 1개월간 금식, 고단위 경정맥 영양요법과 항생제 치료 후 복강 내 농양이 호전되어 azathioprine 25 mg으로 시작하여 현재 75 mg (1.5 mg/kg)을 투여하면서 증상 재발 없이 외래 추적 관찰 중이다.

쌍둥이 동생이 크론병을 진단받고 1달 후 일란성 쌍둥이 형(쌍둥이-2)이 복통을 주스로 외래로 내원하였다. 체중감소는 없었고, 복통은 일년 전부터 배꼽 주위에 한 달에 1-2회 정도, 설사도 한 달에 1-2회 정도 수양성으로 관찰되었다. 과거력에서 특이소견 없었고 흡연력(1갑년)이 있었다. 내원 당시 신체검사에서 신장 169 cm, 체중 50 kg (BMI 17.3), 활력징후는 혈압 112/67 mmHg, 맥박 85회/분, 호흡 18회/분, 그리고 체온 36.7°C였다. 심음이나 호흡음은 정상이었고 장음은 정상이었고, 복부 촉진에서 압통과 반발통은 없었고, 만져지는 종괴도 없었다. 임상병리검사에서 말초혈액검사소견은 백혈구 $12,700/\text{mm}^3$, 혈색소 13.6 g/dL, 헤마토크릿 41.3%, 혈소판 $232,000/\text{mm}^3$ 이었다. AST/ALT 15/14 IU/L, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, BUN/Cr 12/5.5 mg/dL, CRP 1.78 mg/dL이었고 요 화학 검사에서 세균뇨, 단백, 당은 검출되지 않았

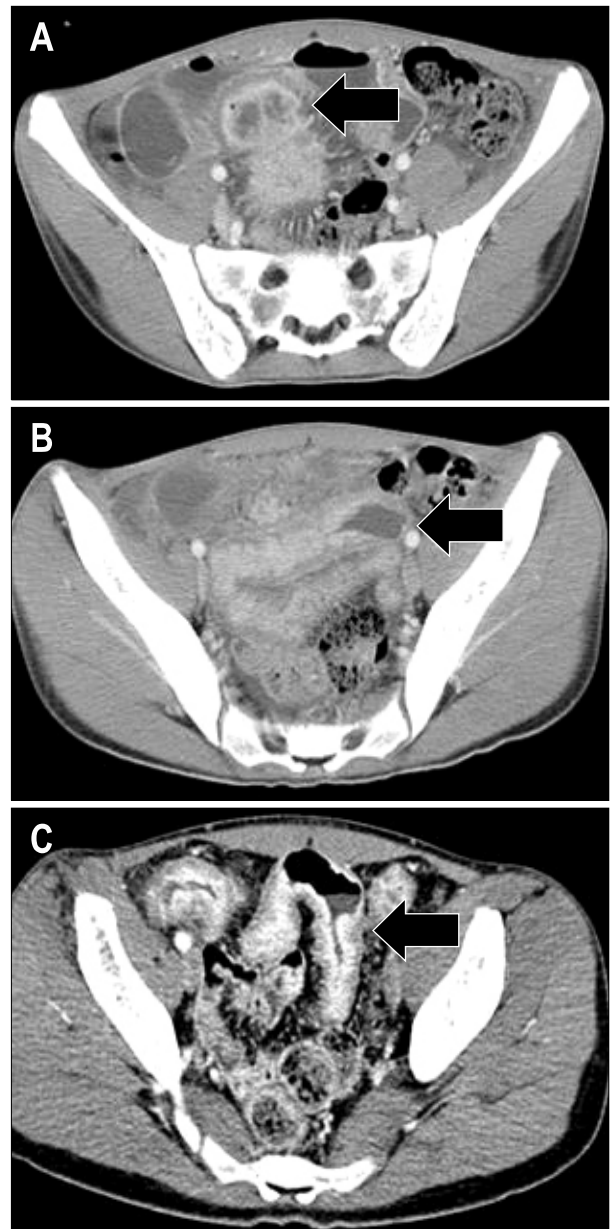


Fig. 1. Abdomen CT findings. (A) Twin-1, mesenteric inflammatory mass with small abscess cavity was accompanied by fistula tract connected with the ileum (black arrow). (B) Twin-1, stricture was seen in the pelvic ileum (black arrow). (C) Twin 2, multifocal segmental bowel wall thickening was seen in the ileum (black arrow).

다. 복부 전산화 단층촬영술과 소장조영술에서(Fig. 1B, Fig. 3) 회장벽의 비후소견과 내층의 조영증강 소견과 대장내시경검사(Fig. 2B)에서 회맹관에 불규칙한 모양의 궤양이 관찰되었다. 증상과 대장내시경 및 전산화 단층촬영 소견을 근거로 크론병으로 진단하고 prednisolone 1 mg/kg로 관해유도 후 azathioprine 25 mg 시작하여 현재 100 mg (2 mg/kg) 투여하면서 증상의 재발 없이 외래로 추적 관찰 중이다. 쌍

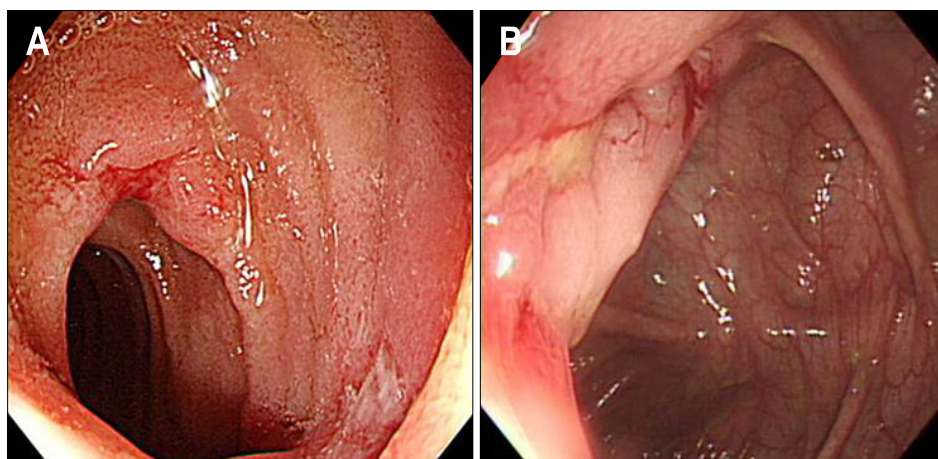


Fig. 2. Colonoscopic findings. (A) Twin-1, multiple ulcers with exudates were noted in the terminal ileum. (B) Twin-2, multiple ulcers with exudates were noted in the terminal ileum.

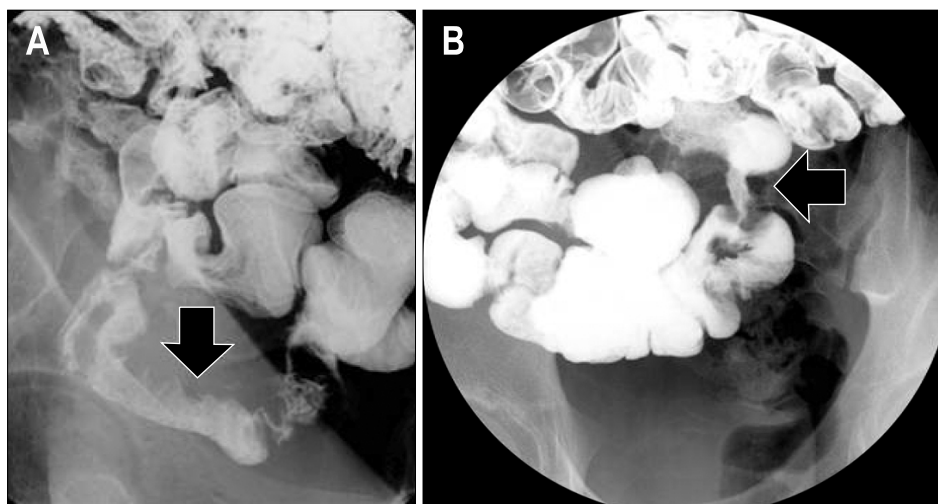


Fig. 3. Small bowel series findings. (A) Twin-1, segmental edematous wall thickening was seen in pelvic ileum (black arrow). (B) Twin-2, bowel wall thickening was seen in the ileum (black arrow).

둥이의 임상적 특징은 Montreal classification⁸을 근거로 Table 1에 정리하였다. 환자의 3대까지 염증성 장질환의 가족력은 없었고 가계도는 Fig. 4에 정리하였다. 쌍둥이를 증명하기 위해 AmpFLSTR[®] Identifier[™] PCR Amplification kit (PE Applied Biosystems, UK)를 이용하여 short tandem repeat (STR)을 분석하였고, 성 감별 표지자인 amelogenin을 포함한 16종을 1회 PCR 증폭으로 시행한 결과 두 환자는 16종의 allele이 모두 일치하여 일란성 쌍둥이임을 확인하였다(Fig. 5).

고 찰

아시아 국가는 서구에 비해 유병률이 낮지만, 최근 국내, 일본, 홍콩에서 장기간 추적 관찰한 연구에 의하면 크론병의 발병률은 급격히 증가하고 있다.⁹ 크론병은 아직 원인이 확실하게 밝혀지지 않았지만 유전 요인과 환경 요인의 상호 작용에 의해 발생한다고 알려져 있다.¹ 크론병의 발병에 유

전 요인이 작용한다는 근거는 1) 인종 간 발생률과 유병률이 다르고, 2) 가족력이 있는 경우 발병률이 높고, 3) 이란성 쌍둥이보다는 일란성 쌍둥이에서 질병의 일치율이 높다는 점이다.¹

염증성 장질환의 발병에 유전, 환경 요인들의 기여도를 알기 위해 쌍둥이들을 대상으로 스웨덴,^{3,10} 영국,¹¹ 덴마크,⁴ 그리고 독일¹²에서 시행된 연구들에 의하면 질병 일치율이 크론병에서 58.3-62.5%로 궤양성 대장염의 6.3-18.3%보다 높고, 또 일란성 쌍둥이에서 질병 일치율(proband concordance)이 높아서 유전적 요인이 중요한 발병원인임을 증명하였다. 이번 증례에서는 2대까지 염증성 장질환의 가족력은 없었다.

또 환경 요인에 대해서는 흡연, 충수절제술,식이 습관 등의 연관성이 연구되었으나, 흡연을 제외하고는 논란의 여지가 있다.⁹ 이번 증례에서 쌍둥이는 가족이므로 식사에 받는 영향은 두 명에서 차이가 없었고, 흡연은 두 명 모두 과거에 비슷한 기간의 흡연력이 있었다. 충수절제술은 두 명 모두

시행받지 않았다. 일란성 쌍둥이에서 유사한 환경 요인으로 인해 이번 연구의 쌍둥이는 발병시기가 1달 간격으로 거의 일치한 것으로 생각한다.

일란성 쌍둥이를 대상으로 약 27년(범위 3-42년)을 추적관찰한 연구³에 의하면 진단 당시 연령, 표현형, 병변의 범위는 9쌍의 크론병 쌍둥이들 중 6쌍은 진단 받은 시기가 2년

이내로 비슷하였고, 병변의 범위도 9쌍 중 7쌍에서 일치하였는데, 5쌍은 말단회장에, 2쌍은 회장과 대장에 병변이 있었다. 이번 증례에서는 병변의 범위는 두 명 모두 소장과 대장에 분포하였다. 비엔나 분류에 의한 표현형도 스웨덴 연구에 의하면 9쌍 중 6쌍에서 일치하였고, 한 명은 누공형, 다른 한 명은 염증형이었던 경우는 9쌍 중 1쌍이었다.³ 이번 증례에서 표현형은 염증형과 누공형으로 서로 달랐다.

일란성 쌍둥이 크론병에서 질병의 경과에 대해 10년간 추적 관찰한 연구¹³에 의하면 표현형은 진단 시 뿐 아니라 10년 경과 후에도 영향을 주었다는 보고가 있다. 그러나, 이번 증례에서는 진단 당시 표현형이 다르고, 추적관찰도 길지 않고 장기적 경과에 대해서는 더 긴 추적관찰이 필요하리라 생각한다.

염증성 장질환의 발생에 유전적 소인과 크론병 발병의 상대 위험도에 대해서 국내 연구는 서양의 연구와 비슷하지만 관련 유전자는 서양과 차이가 있다. 서구의 연구에서 NOD

Table 1. Clinical Characteristics of Twins with Crohn's Disease (Based on Montreal classification⁸)

	Twin 1 (younger brother)	Twin 2 (older brother)
Sex	Male	Male
Height	170 cm	169 cm
Weight	45 kg	50 kg
Age at diagnosis	A1 (15 years)	A1 (15 years)
Location (L)	L3 (small bowel and colon)	L3 (small bowel and colon)
Behavior (B)	B3 (penetrating)	B1 (nonstricturing, nonpenetrating)
Extraintestinal manifestation	None	None
Smoking history	Smoker (1 py)	Smoker (1 py)
Appendectomy treatment	Not done	Not done
Remission induction	Antibiotics	Corticosteroid
Remission maintenance	Azathioprine (1.5 mg/kg)	Azathioprine (2 mg/kg)

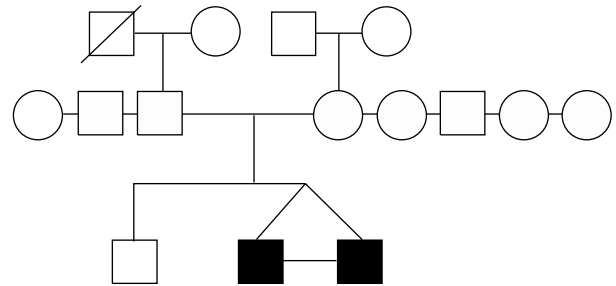


Fig. 4. The pedigree of patients. In second-degree family, only twins have Crohn's disease, and the others do not have inflammatory bowel disease.



Fig. 5. Monozygotic twins proven by AmpFLSTR[®] Identifier[™] PCR Amplification kit. PCR of 16 STR concurred in twins. (A, C) Twin-1, (B, D) Twin-2.

2/CARD15 유전자 변이가 크론병에 대한 유전학적 감수성을 증가시키지만,^{14,15} 한국인¹⁶과 일본인¹⁷을 대상으로 시행한 연구에서는 유전자의 변이가 보고되지 않았다. 그리고, 서양의 연구에 의하면 IL23R과 ATG16L1 유전자도 크론병의 발병과 관련이 있다고 알려져 있지만,¹⁸ 국내 연구에서는 ATG16L1은 관련이 없었고, IL23R만이 관련이 있었다.¹⁹

이번 증례에서 유전자에 대한 연구는 시행되지 않았지만 향후 크론병의 유병률이 증가하면, 유전자 연구를 통하여 관련유전자를 찾으려는 노력이 필요하리라 생각한다.

결론으로 이번 증례는 일란성 쌍둥이에서 같은 시기에, 같은 부위에 발생한 국내 첫 증례로서, 향후 크론병의 발병률과 유병률의 증가에 따라 가족 내 크론병이 증가하고, 쌍둥이 크론병의 발생이 증가하면, 크론병의 병인 및 발병에 연관된 관련 유전자들에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

- Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-69.
- Yang S, Yun S, Kim J, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-549.
- Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124:1767-1773.
- Orholm M, Binder V, Sorensen T, Rasmussen L, Kyvik K. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-1081.
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen O, Sorensen T, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-88.
- Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603.
- Park J, Yang S, Byeon J, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1146-1151.
- Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 montreal world congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(suppl A):S5-S36.
- Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3167-3182.
- Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-996.
- Thompson N, Driscoll R, Pounder R, Wakefield A. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;312:95-96.
- Spehlmann M, Begun A, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:968-976.
- Halfvarson J, Jess T, Bodin L, et al. Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1536-1544.
- Hugot J, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
- Ogura Y, Bonen D, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606.
- Lee G, Kim C, Kim J, Jung H, Song I. Frequency analysis of NOD2 gene mutations in Korean patients with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:162-168.
- Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:86-91.
- Cho JH, Weaver CT. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1327-1339.
- Yang SK, Park M, Lim J, et al. Contribution of IL23R but not ATG16L1 to Crohn's disease susceptibility in Koreans. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1385-1390.