

EDITORIAL

기능성 장질환과 기질적 장질환의 감별에 있어서 대변 Calprotectin의 유용성: 소아 변비 환자에서의 적용

홍성노

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과

The Usefulness of Fecal Calprotectin in Differentiating between Functional and Organic Bowel Diseases: Application in Pediatric Constipation Patients

Sung Noh Hong

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Article: Role of Fecal Calprotectin in Differentiating between Hirschsprung's Disease and Functional Constipation (*Korean J Gastroenterol* 2013;62:288-291)

대부분의 위장관질환은 내시경검사와 조직검사로 진단할 수 있다. 하지만, 내시경검사와 조직검사는 침습적이며 고비용 검사이기에 간단하고 비침습적이면서 저렴한 검사법을 개발하고자 하는 노력이 지속되고 있다. 특히 대변 내의 생물표지자(biomarker)는 장점막과 직접 접촉하므로 대장질환을 정확히 반영할 가능성이 높기에 많은 연구가 이루어지고 있다.¹ 대변 내 생물표지자 중에서도 calprotectin은 중성구의 세포질 단백질의 50-60%를 차지하며 항균작용을 나타내는 칼슘 및 아연-결합 단백질로서 세포가 파괴되거나 활성화되면 세포 외로 분비되므로 장관의 염증의 정도와 잘 비례하는 표지자로 알려져 있다.¹⁻³ 대변 내 calprotectin은 장내 세균에 의해 잘 분해되지 않아 실온에서 약 1주일 정도 안정적으로 유지되며 대변 내에 균일하게 분포하므로 5 g 이하의 적은 양으로도 측정이 가능한 것으로 보고되고 있어 기능성 장질환과 기질적 장질환의 감별에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.¹⁻³

지금까지의 연구를 볼 때 대변 calprotectin은 과민성 장증후군과 염증성 장질환의 감별에 유용하게 사용될 수 있다.⁴⁻⁸

염증성 장질환을 가진 성인 및 소아에서 대변 calprotectin 수치는 정상 대조군에 비해 증가되어 있으며, 과민성 장증후군 환자와 정상 대조군 간에는 차이가 없었다.^{4,9} 염증성 장질환 감별을 위한 이상적인 절사값(cut-off value)은 아직 정해져 있지 않으나, 메타분석에서 절사값을 50 $\mu\text{g/g}$ 으로 했을 때의 민감도와 특이도는 각각 89%, 81%였으며, 절사값을 100 $\mu\text{g/g}$ 으로 했을 때는 각각 98%, 91%였다고 보고하고 있다.⁴ 대변 calprotectin 농도는 염증성 장질환 환자에서 내시경으로 평가한 활성도와 상관 관계를 보였고,⁵ 소아를 대상으로 한 연구에서는 내시경 소견보다도 조직학적 염증 정도와 더 밀접한 상관 관계를 나타내는 것으로 보고되었다.^{6,7}

하지만, 기능성 장질환과 기질적 장질환을 감별하는 데 있어서 대변 calprotectin의 임상적 유용성에 대한 연구는 염증성 장질환과 과민성 장증후군 감별을 제외하고는 거의 평가되지 않았다.^{8,10} Mahjoub 등¹¹이 발표한 이번 연구는 변비 증상을 호소하는 소아에서 기능성 변비와 기질적 질환인 선천성 Hirschsprung병을 감별할 때 대변 calprotectin의 유용성을 살펴본 첫 번째 연구였기에 그 의미가 있다고 할 수 있다.

© 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.

교신저자: 홍성노, 135-710, 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과

Correspondence to: Sung Noh Hong, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: gisnhong@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

Hirschsprung병은 약 4,000-5,000명 중 1명에서 발생하는 비교적 흔한 선천적 거대결장증으로, 장염이 동반 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹² Hirschsprung병 연관 장염의 기전은 변의 저류로 인해 장점막에 저산소 상태가 유발되고 장 점막이 손상되어 장내세균이 침투함으로써 발생하는 것으로 생각된다. 또한, 음외농양(crypt abscess)과 같은 장 점막의 염증의 정도가 Hirschsprung병 연관 장염 발생 위험을 예측할 수 있다고 보고되고 있다.¹² 따라서, Mahjoub 등¹¹은 대변 calprotectin의 농도가 Hirschsprung병과 기능성 변비 환자 사이에 차이가 있는지를 살펴 보고 진단적 가치가 있는지를 확인해 보고자 연구를 진행하였다. 본 연구에서 Hirschsprung병 연관 장염이 뚜렷한 환자는 포함되지 않았으며 직장 조직검사 결과 점막 염증은 두 군 간 차이가 없었다. 그럼에도 불구하고 Hirschsprung병 환자 그룹에서 대변 calprotectin의 중앙값이 20 µg/g (범위, <0.5-106 µg/g)으로 기능성 변비 환자 그룹의 중앙값 4 µg/g (범위, <0.5-110.8 µg/g)보다 의미있게 높았다. 하지만, 일반적으로 기능적 장질환과 기질적 장질환을 감별하는 기준으로 많이 사용되는 절사값 50 µg/g을 기준으로 살펴 보면 두 군 모두 이보다 낮아 임상적인 적용에는 제한이 있다. 하지만, 아직 대변 calprotectin의 절사값에 대해서는 논란이 있기 때문에 대규모 연구로 본 연구 결과를 확인하고 적절한 절사값을 결정하는 것이 필요하겠

다. 대변 calprotectin과 같은 생물표지자가 장질환의 진단의 기준인 내시경검사와 조직검사를 완전히 대체할 수 있는 것은 아니지만, 연구가 진행되고 임상 결과가 축적된다면 유용한 선별검사로 사용되어 불필요한 침습적인 내시경검사와 조직검사를 최소화하는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 현재 표준검사법인 ELISA 측정법은 결과를 얻기까지 약 5-7일이 소요되기에 신속한 진단 및 치료방침 결정에 한계가 있었지만, 최근 간단하고 신속한 검사법들이 개발되고 있어 향후 진료에 도입된다면 멀지 않은 장래에 국내에서도 널리 보급되어 기질적 장질환의 감별 진단에 유용하게 사용될 수 있을 것이다.¹³ 지금까지 염증성 장질환과 과민성 장증후군의 감별, 염증성 장질환의 질병 활성도 평가, 치료 후 반응의 평가 및 내과적 혹은 수술적 관해 후 재발의 예측 등 염증성 장질환과 연관되어 대변 calprotectin에 대한 많은 연구가 진행되어 왔는데, 본 연구에서와 같이 다양한 기질성 장질환과 기능적 장질환의 감별 진단에 그 적용 유용성이 있는지를 탐구하는 다양한 연구

도 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Lee KM. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2013;11:73-78.
2. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:247-255.
3. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524-534.
4. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803-813.
5. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1817-1826.
6. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:171-177.
7. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L, et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:547-553.
8. Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut* 2001;49:402-408.
9. van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.
10. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut* 2004;53:1329-1333.
11. Mahjoub FE, Zahedi N, Ashjai B, et al. Role of fecal calprotectin in differentiating between Hirschsprung's disease and functional constipation. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:288-291.
12. Teitelbaum DH, Qualman SJ, Caniano DA. Hirschsprung's disease. Identification of risk factors for enterocolitis. *Ann Surg* 1988;207:240-244.
13. Wassell J, Wallage M, Brewer E. Evaluation of the Quantum Blue[®] rapid test for faecal calprotectin. *Ann Clin Biochem* 2012;49:55-58.