

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환에서 분변 칼프로텍틴

이 준

조선대학교 의과대학 내과학교실

Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease

Jun Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease and ulcerative colitis comprise conditions characterized by chronic, relapsing immune activation and inflammation within the gastrointestinal tract. Objective estimation of intestinal inflammation is the mainstay in the diagnosis and observation of IBD, but is primarily dependent on expensive and invasive procedures such as endoscopy. Therefore, a simple, noninvasive, inexpensive, and accurate test would be extremely important in clinical practice. Fecal calprotectin is a calcium-containing protein released into the lumen that is excreted in feces during acute and chronic inflammation. It is well-researched, noninvasive, and has high sensitivity and specificity for identification of inflammation in IBD. This review will focus on the use of fecal calprotectin to help diagnose, monitor, and determine treatment in IBD. (Korean J Gastroenterol 2016;67:233-237)

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Calprotectin; Crohn's disease; Ulcerative colitis

서론

염증성 장질환은 크게 궤양성 대장염과 크론병으로 구분할 수 있고, 세계적으로 유병률이 증가하고 있다. 특히 북미와 북유럽에 호발하고, 아시아에는 상대적으로 드문 것으로 알려져 있다.¹ 그러나 최근 우리나라의 역학 연구에 따르면 궤양성 대장염과 크론병 모두 유병률이 의미 있게 증가하고 있어, 염증성 장질환에 대한 사회적 관심이 높아지고 있다.²

염증성 장질환은 표준 진단기준이 없어 진단이 어렵고, 호전과 악화를 반복하는 원인 불명의 만성 염증성 질환이다. 그러므로 장 염증을 발견하고 모니터링하는 것은 염증성 장질환의 진단과 추적관리에 매우 중요하며, 장기 예후와 밀접한 관련이 있다. 현재까지 장 염증을 발견하고 모니터링할 수 있는 가장 효과적인 방법은 내시경 검사 및 조직검사이다. 그러나 장 정결이 필요하고 고비용이며, 상대적으로 장시간이 소요되

고 침습적인 검사라는 한계가 있다.^{3,4} 그러므로 대장 내시경 및 조직검사를 대신할 수 있는 간단하고 비침습적이면서도 비용효과적이고 객관적인 검사 방법이 필요하다. 현재까지 혈액, 소변 및 대변 검체를 이용한 다양한 검사들이 임상에 적용되었으나, 객관성 및 민감도와 특이도가 낮아 보편화된 검사 방법은 없는 실정이다.⁵⁻⁷

분변 칼프로텍틴은 염증성 장질환의 감별 진단과 치료 효과의 판정 및 재발을 예측하는 효과적인 표지자로서 가장 활발히 연구가 진행되고 있다. 분변 칼프로텍틴 검사는 우리나라에서 연구 목적으로만 제한적으로 사용되다가 최근에 신 의료기술로 임상 이용이 가능해졌다. 본 총설에서는 현재까지 출판된 문헌을 바탕으로 염증성 장질환에서의 분변 칼프로텍틴의 역할에 대해 정리하고자 하였다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이 준, 61453, 광주시 동구 필문대로 365, 조선대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jun Lee, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea. Tel: +82-62-220-3012, Fax: +82-62-224-5494, E-mail: leejun@chosun.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 분변 칼프로텍틴 검사의 개요

칼프로텍틴은 1980년에 L1 단백질로 명명되어 처음 문헌에 보고되었고,⁸ 1992년에 Røseth 등⁹이 대변에서 분리하여 정량화시킨 방법을 보고하였다. 칼로프로텍틴은 36.5 kDa의 칼슘 결합 단백질로 S100A8 유전자의 가벼운 사슬과 S100A9 유전자의 무거운 사슬로 구성되어 있고, 중성구 세포질 단백질 양의 60%를 차지하고 있다.⁹ 장에 염증이 발생하면 중성구의 장점막을 통한 상피 경유 이동(trans epithelial migration)이 일어나고, 세포 파괴 및 사멸의 결과로 칼프로텍틴이 장관 내로 분비되어 대변으로 배설된다.¹⁰ 분변 칼프로텍틴은 세균에 의해 잘 분해되지 않으므로 실온에서 약 1주일 정도 안정적으로 유지되고, 대변 내에 균일하게 분포하므로 5 g 이하의 상대적으로 적은 양으로도 측정이 가능하다.⁹

분변 칼프로텍틴을 측정하는 방법은 검사 원리에 따라 효소면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)과 면역크로마토그래피법(immunochromatography, ICA)으로 구분될 수 있다. 효소면역분석법은 샌드위치 ELISA 방식에 의해 칼프로텍틴 항원의 선택적인 측정이 가능한 원리를 적용한 방법으로, 보다 정확하기 때문에 정량검사로 가장 많이 사용되는 방법이다.^{11,12} 면역크로마토그래피법은 측방유동 방식으로 비색검사를 분석하는 원리를 적용한 방법으로 간단하고 매우 빠른 장점이 있다.^{13,14} 현재 시행되고 있는 분변 칼프로텍틴 검사의 종류 및 방법은 Table 1과 같다.

2. 염증성 장질환에서 분변 칼프로텍틴 검사의 역할

1) 염증성 장질환의 진단

염증성 장질환은 질병 특유의 증상과 징후가 없어, 기능성 질환이나 다른 기질적 질환과의 감별이 어렵다. 복통, 설사, 또는 소화불량과 같은 비특이적인 위장관 증상으로 내원하는 환자 중 일부는 염증성 장질환을 배제하기 위해 불필요한 검사를 시행하게 된다.¹⁵ 과민성 장증후군과 염증성 장질환의 감

별 진단에 가장 효과적인 방법은 내시경 및 조직검사지만, 고비용의 침습적인 검사이므로 비특이적인 위장관 증상을 가진 환자에서 1차적으로 평가할 수 있는 비침습적이고 객관적인 검사가 필요하다. 30개 연구의 5,983명의 성인을 대상으로 한 메타분석에서 분변 칼프로텍틴은 임계값 219.2 µg/g을 기준으로 염증성 장질환 진단의 민감도와 특이도가 각각 95%와 91%라고 하여 매우 높은 진단율을 보고하였다.¹⁶ 13개 연구의 670명의 성인과 371명의 소아를 대상으로 한 메타분석에서는 임계값 50 µg/g을 기준으로 성인과 소아의 진단의 민감도(93% vs. 92%)는 유사하였지만, 성인에 상대적으로 높은 특이도(92% vs. 76%)를 보고하였다.¹⁷ 최근 715명의 소아를 대상으로 한 대규모 메타분석에서는 이전 연구와 비슷한 매우 높은 민감도(98%)와 보통의 특이도(68%)를 보고하였다.¹⁸ 소아에서 특이도가 낮은 이유는 1세 이하의 소아의 포함 여부, 임계값의 차이, 상대적으로 높은 크론병 비율 등이 관계가 있을 것으로 생각된다.¹⁹ 성인과 소아에서 염증성 장질환의 진단을 위한 1차 검사로 내시경 검사에 앞서 분변 칼프로텍틴 검사를 시행했을 경우, 불필요한 내시경 검사를 줄일 수 있어 비용 효과적임을 보고하였다.²⁰

이와 같이 분변 칼프로텍틴 검사는 염증성 장질환이 의심되는 성인과 소아에서 불필요한 검사를 줄일 수 있고, 비용효과적이며, 비침습적이고, 높은 진단율을 보이는 1차적인 진단 검사 방법인 것으로 기대된다.

2) 질병 활성도 평가

염증성 장질환은 호전과 악화를 반복하는 만성 염증 질환으로, 일생 동안 질병 활성도 평가를 필요로 한다. 염증성 장질환의 질병 활성도는 평가 방법에 따라 임상 증상, 전신 염증 표지자, 그리고 내시경 및 조직검사로 나눌 수 있다. 임상 증상에 따라 크론병은 크론병 활성도 지표(Crohn's disease activity index, CDAI), 궤양성 대장염에서는 부분 Mayo 점수(partial Mayo score) 등으로 평가할 수 있다. 전신 염증 표지자는 혈액과 대변으로 나눌 수 있다. 혈액의 전신 염증 표지자는 ESR, CRP, 백혈구 수 등을 사용할 수 있고, 대변 전신 염증

Table 1. Commercially Available Fecal Calprotectin Test

Category	Test	Manufacturer	Method
Fully quantitative laboratory-based test	EK-CAL ELISA test	Bühlmann	ELISA
	Calpro ELISA	Calpro	ELISA
	Calfast ELISA	Eurospital	ELISA
	ELISA	Immundiagnostik	ELISA
	Immunocap Elia calprotectin	Phadia	Elia
Fully quantitative rapid tests	LF-CAL25 Quantum blue	Bühlmann	Rapid test (immunoassay)
	Calfast	Eurospital	Rapid test
Semi-quantitative point-of-care tests	CalDetect calprotectin rapid test	Preventis	Immunochromatography

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

표지자는 칼프로텍틴, 락토펙틴 등을 사용한다. 내시경을 통한 질병 활성도 평가는 크론병 내시경 중증 지수(Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS), 궤양성 대장염 내시경 중증지수(ulcerative colitis endoscopic index of severity, UCEIS) 등을 사용할 수 있고, 조직검사와 함께 질병 활성도를 평가할 수 있는 가장 정확한 방법이다. 임상 증상에 따른 질병 활성도 평가는 간단하고 비용 효과적이거나 주관적이고, 내시경을 이용한 질병 활성도와 일치율이 낮으며, 혈액 전신 염증 표지자는 상대적으로 민감도가 낮은 한계가 있다.^{6,21-23} 분변 칼프로텍틴은 장 염증에 따른 내시경 또는 조직 검사와 비교했을 때 일치율이 매우 높다고 보고되었다.^{24,25} 내시경 활성도와 칼프로텍틴, CRP, 혈소판, 백혈구 수, 혈색소, 그리고 임상 증상 지표를 비교한 교차 단면 연구에서 분변 칼프로텍틴이 내시경 활성도와 가장 일치율이 높았고, 특히 크론병에서 내시경 활성도의 등급을 식별할 수 있는 유일한 표지자로 보고하였다.^{26,27} 그러므로 분변 칼프로텍틴 검사는 염증성 장질환의 질병 활성도 평가의 중요한 지표가 될 것으로 생각된다.

3) 치료에 대한 반응 평가

염증성 장질환의 치료 목표는 관해를 유지하고 궁극적으로 점막의 치유를 획득하는 것이다. 치료 반응 평가는 전통적으로 증상에 따른 임상지표를 많이 사용하였지만, 최근에는 ESR, CRP, 또는 내시경 및 조직검사와 같은 객관적인 지표의 사용이 증가하고 있다. Sipponen 등²⁸은 15명의 크론병 환자에서 항 TNF (tumor necrosis factor) 차단제 치료 시작 전과 치료 3개월 후의 분변 칼프로텍틴의 평균 농도가 1,173 $\mu\text{g/g}$ 에서 130 $\mu\text{g/g}$ 으로 감소했다고 보고하였다. 이 연구에서 칼프로텍틴의 감소는 크론병 내시경 지수, 크론병 활성도 지표와 일치하였고, 특히 내시경 관해를 보인 5명의 환자의 칼프로텍틴의 농도는 27 $\mu\text{g/g}$ (13-130 $\mu\text{g/g}$)으로 정상 범위를 보여 분변 칼프로텍틴 검사가 크론병에서 점막 치유를 반영할 수 있는 유용한 검사임을 제시하였다. 53명의 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 연구에서도, infliximab 치료 시작 전과 치료 10주 후의 분변 칼프로텍틴 농도가 1,260 $\mu\text{g/g}$ 에서 72.5 $\mu\text{g/g}$ 으로 감소하였고 내시경 지수 및 Mayo 점수 감소와 일치하였다.²⁹ 특히 치료 시작 2주 후 칼프로텍틴 감소가 있는 군이 그렇지 않은 군에 비해 통계적으로 유의하게 10주 후 내시경 관해율이 높았다. 그러므로 분변 칼프로텍틴 검사는 궤양성 대장염에서 점막 치유를 반영할 수 있고, 특히 치료에 대한 반응을 빨리 예측할 수 있는 유용한 지표임을 제시하였다. Ho 등³⁰은 전신 스테로이드나 infliximab 치료에 반응이 없거나 수술을 받은 중증의 급성 궤양성 대장염 환자에서 대변 칼프로텍틴이 의미있게 상승함을 보고하였다. 보다 많은 연구가 필요하겠지만, 염증성 장질환에서 분변 칼프로텍틴 검

사는 치료에 대한 반응 평가를 위해 침습적인 내시경 및 조직 검사를 대체할 수 있는 유용한 검사로 생각된다. 그러므로 염증성 장질환 치료 전후에 분변 칼프로텍틴 검사를 고려해야 할 것으로 생각된다.

4) 재발에 대한 예측

염증성 장질환은 반복적인 재발을 특징으로 하지만 재발 초기에는 증상이 거의 없으므로 재발 시기를 예측하기 어렵고, 임상가의 환자의 증상을 통해 재발 여부를 확인하므로 진단이 늦어지게 된다. 이로 인해 침습적인 치료가 필요하고, 관해에 도달하기 어려우며, 치료 기간이 길어지게 된다. 그러므로 재발 위험이 높은 환자를 미리 확인하고 적절한 치료를 미리 선택하는 것이 예후에 매우 중요하다. Tibble 등³¹의 연구에 따르면, 임상적 관해를 이룬 환자 80명의 분변 칼프로텍틴을 임계값 50 $\mu\text{g/g}$ 을 기준으로 나눌 경우, 1년 이내 재발 예측의 민감도와 특이도는 각각 90%, 83%로 보고하였다. 그리고 다른 여러 연구에서도 임계값의 차이는 있었지만 분변 칼프로텍틴은 염증성 장질환의 재발 예측에 유용한 지표임을 보고하고 있다.³²⁻³⁵ 또한 임상적 관해로 항 TNF 차단제를 중단한 환자의 31%에서 재발하였고, 재발한 환자에서 분변 칼프로텍틴은 재발 2개월($p=0.0014$), 4개월($p=0.0056$), 그리고 6개월($p=0.0029$) 전 검사 모두 통계적으로 유의한 상승을 보여 재발 예측을 위한 유용한 지표임을 보고하였다.³⁶ 현재까지 분변 칼프로텍틴은 재발 예측을 위해 추적 검사 시기와 간격, 정확한 임계값 등에 대한 연구가 부족한 실정이다. 잘 계획된 추가적인 대규모 연구가 필요하겠지만, 분변 칼프로텍틴 검사는 염증성 장질환 환자에서 재발 예측의 가장 효과적이고 강력한 지표로 생각된다.

결 론

칼프로텍틴은 중성구 세포질에 존재하는 칼슘결합 단백질로, 장관에 염증에 의해 중성구가 파괴되면 장관 내로 분비된 후 대변으로 배설된다. 현재까지 보고된 여러 연구를 종합해 보면, 분변 칼프로텍틴 검사는 비특이적인 위장관 증상을 가진 환자에서 1차적으로 내시경 시행 여부를 결정하는 데 도움을 줄 수 있는 간단하고 비용효과적이며 비침습적인 검사이다. 또한 질병 활성도, 치료에 대한 반응, 그리고 재발에 대한 예측에 도움을 줄 수 있는 효과적인 생물학적 표지자로서의 역할 증대가 기대된다.

REFERENCES

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.e42;

- quiz e30.
2. Yang SK, Yun S, Kim JH, 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.
 3. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i1-i15.
 4. Cobb WS, Heniford BT, Sigmon LB, et al. Colonoscopic perforations: incidence, management, and outcomes. *Am Surg* 2004;70:750-757; discussion 757-758.
 5. Hyams J, Mandel F, Ferry GD, et al. Relationship of common laboratory parameters to the activity of Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:216-222.
 6. Nielsen O, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:359-367.
 7. Lewis J. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1817-1826.e2.
 8. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980;16 Suppl:273-282.
 9. Røseth A, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-798.
 10. Røseth A, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50-54.
 11. Sherwood R. Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *J Clin Pathol* 2012;65:981-985.
 12. Labaere D, Smismans A, Van OA, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2014;2:30-37.
 13. Lehmann F, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2015;8:23-36.
 14. Smith LA, Gaya DR. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:6782-6789.
 15. Lasson A, Kilander A, Stotzer PO. Diagnostic yield of colonoscopy based on symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:356-362.
 16. 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.
 17. van Rheenen 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.
 18. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:637-645.
 19. Ikhtaire S, Shajib MS, Reinisch W, Khan WI. Fecal calprotectin: its scope and utility in the management of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2016;51:434-446.
 20. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:253-262.e2.
 21. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103:162-169.
 22. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaïche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1100-1105.
 23. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, et al; IBSEN II Study Group. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1081-1091.
 24. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2831-2837.
 25. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:14-22.
 26. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:332-341.
 27. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162-169.
 28. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392-1398.
 29. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, et al; behalf of BIRD. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012;6:557-562.
 30. Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:673-678.
 31. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.
 32. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease

- relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:669-673.
33. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190-1198.
 34. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1894-1899.
 35. Mooiweer E, Severs M, Schipper ME, et al. Low fecal calprotectin predicts sustained clinical remission in inflammatory bowel disease patients: a plea for deep remission. *J Crohns Colitis* 2015;9:50-55.
 36. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis* 2015;9:33-40.