

크론병 부모의 자녀에서 발생한 궤양성 대장염 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

곽재욱 · 이강문 · 정우철 · 백창렬 · 장우임 · 김진동 · 정성훈 · 양진모

A Case of Ulcerative Colitis in Found in a Patient Whose Parent has Crohn's Disease

Jae Wuk Kwak, M.D., Kang Moon Lee, M.D., Woo Chul Chung, M.D.,
Chang Nyol Paik, M.D., U Im Chang, M.D., Jin Dong Kim, M.D.,
Sung Hoon Jung, M.D., and Jin Mo Yang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Inflammatory bowel diseases (IBD) is heterogeneous, chronic relapsing disorder. Inappropriate and exaggerated immune response for the luminal antigen is known as a main pathogenesis. Genetic, infectious, and environmental factors are responsible for unbalanced immune response, but the definite pathogenesis is still unclear. Genetic factor is the most important role of all. That is based on high concordance rate of identical twins and family history. The incident rate and prevalence of IBD for the Asian population is relatively lower than Western population, and the lack of NOD2 or TLR4 genetic polymorphisms in Korea and Japanese population suggests the difference in genetic background between Asian and Western population. In Korea, the case of familial aggregation of IBD is pretty rare. We report a case of the daughter with ulcerative colitis and her mother with Crohn's disease who have a -159C/T promoter polymorphism of CD14 gene for IBD. (*Korean J Gastroenterol* 2010;55:336-339)

Key Words: Familial aggregation; Inflammatory bowel diseases; Genetics

서 론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease)은 장에 발생하는 원인 불명의 만성 질환으로 크론병과 궤양성 대장염으로 분류된다. 염증성 장질환의 발생률과 유병률은 지역, 인종에 따라 차이를 보이는데, 북유럽과 북미의 백인에서 높은 것으로 알려져 있다. 정확한 발병기전은 알려져 있지 않으나 쌍생아에서 염증성 장질환의 일치율(concordance rate)이 높고 가족 내 발생 빈도가 높다는 사실은 환경적 인자뿐만

아니라 유전적 소인이 관련되어 있음을 시사한다.¹ 서양의 경우 염증성 장질환 환자의 10-20%에서 가족력이 있으며, 염증성 장질환 환자의 1대 관계 가족(부모, 형제, 자식)은 일반인과 비교할 때 염증성 장질환 발생의 상대위험도가 약 30배로 알려져 있으며,² 국내의 통계에 따르면, 서양인의 염증성 장질환 환자 1대 관계 가족에서의 발생 위험률에 비하여 낮으나 염증성 장질환의 가족력은 염증성 장질환의 중요한 위험 인자임이 확인되었다.³

한편 국내에서도 서구화된 생활습관의 변화와 함께 염증

접수: 2009년 9월 8일, 승인: 2009년 11월 10일
연락처: 이강문, 442-723, 경기도 수원시 팔달구 지동 93-6
가톨릭대학교 성빈센트병원 소화기내과
Tel: (031) 249-8151, Fax: (031) 253-8898
E-mail: drmaloman@catholic.ac.kr

Correspondence to: Kang Moon Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea St. Vincent Hospital, 93-6, Ji-dong, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea
Tel: +82-31-249-8151, Fax: +82-31-253-8898
E-mail: drmaloman@catholic.ac.kr

성 장질환의 발생이 증가하고 있다. 지난 20년간(1986-2005) 서울시 송파구 및 강동구에서의 염증성 장질환의 연간 평균 발생률은 인구 10만 명 당 크론병 0.53, 궤양성 대장염 1.51이었으나, 최근 5년 간(2001-2005)은 인구 10만 명 당 크론병이 1.34, 궤양성 대장염은 3.08로 서양의 통계와 유사하게 급격한 증가를 보이고 있고, 궤양성 대장염 환자의 유병률이 크론병에 비해 2.7배 높은 것으로 보고되었다.⁴

국내에서는 아직까지 전국적인 역학조사는 없는 실정이며 특히 염증성 장질환의 두 종류인 크론병과 궤양성 대장염이 각각 어머니와 딸에게서 진단된 경우는 보고된 바 없어 이에 저자들은 어머니가 크론병으로 진단받고 치료 중 만성적인 혈변으로 내원하여 궤양성 대장염으로 진단된 딸을 통하여 가족간에 발현한 염증성 장질환 2예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

46세 여자 환자가 치핵 수술 후 상처가 낫지 않아 내원하였다. 환자는 25년 전 임신 중 원인 미상의 복막염으로 소장 일부 절제하였고, 5년 전에는 타 대학병원에서 결핵성 대장염으로 2년간 치료하였으나 호전이 없었으며 이후 잦은 복통으로 치료를 받아왔다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡 16회/분, 체온 36.5°C였다. 환자의 의식은 명료하였고, 공막에 황달이나 결막의 창백 등은 없었으며, 심음이나 호흡음도 정상이었다. 복부검사에서 압통이나 반발통은 없었고, 장음은 정상이었다. 혈액검사에서 백혈구 6,080/mm³, 혈색소 11.3 g/dL, 헤마토크리트

35.6%, 혈소판 307,000/mm³이었다. 생화학검사와 소변검사에서 이상 소견은 없었으나 CRP는 증가되었다. 복부전산화단층촬영(Fig. 1)에서 상행결장과 맹장, 말단 회장을 침범하는 다발성의 점막 비후 및 궤양이 보였고, 대장내시경 검사(Fig. 2)에서도 동일한 부위의 점막 부종과 삼출물로 덮여 있는 종주 궤양, 조약돌 점막상(cobble stone appearance) 및 가성 용종이 관찰되었으며 직장점막은 정상이었다. 조직 검사에서 비전락 육아종을 확인할 수 없었으나 환자의 병력과 경과, 대장내시경 및 복부전산화단층촬영을 종합하여 크론



Fig. 1. Abdominal CT scan. It showed long segmental circumferential wall thickening in the ascending colon, cecum, and terminal ileum (white arrow).

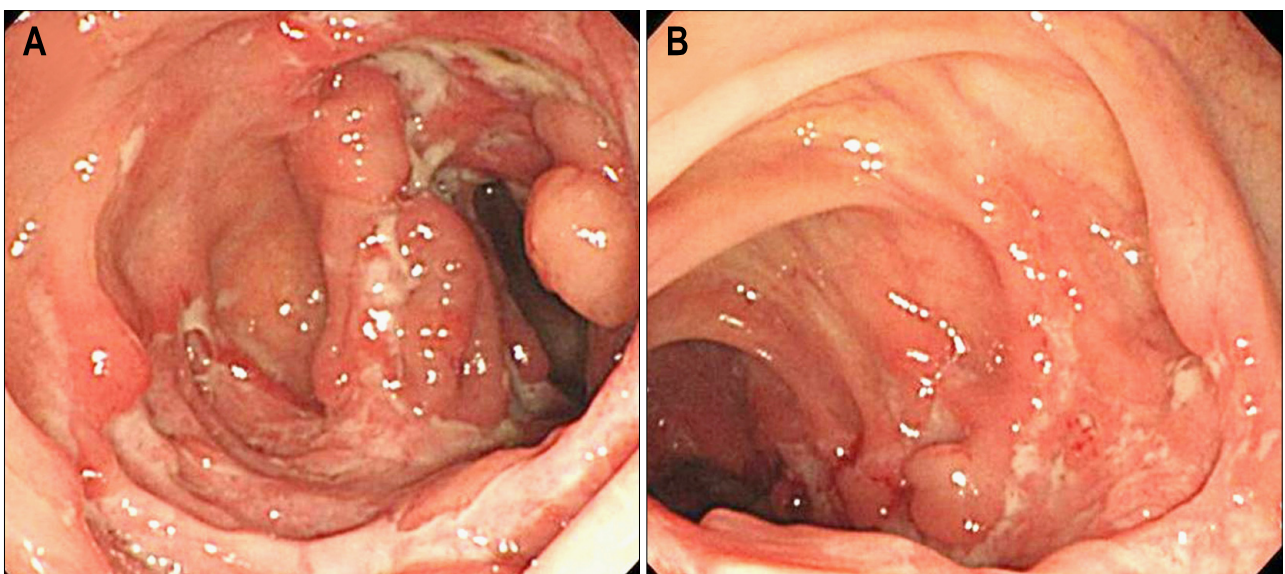


Fig. 2. Colonoscopic finding. (A) Ascending colon. (B) Transverse colon. It showed multiple, longitudinal ulcers covered with exudates resulting in luminal deformity.

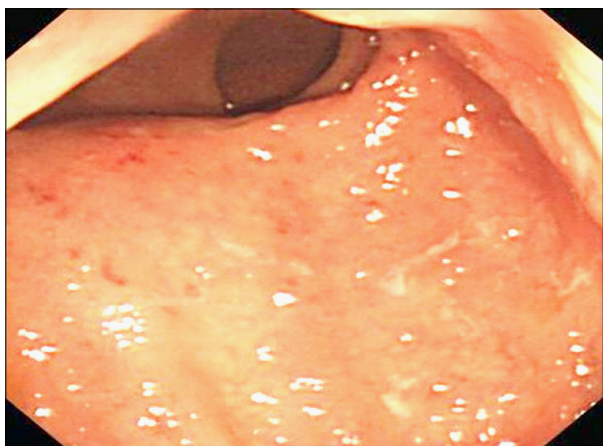


Fig. 3. Colonoscopic finding. It showed diffuse mucosal edema, erythema, loss of vascularity, and scanty exudates confined to rectum.

병으로 진단하였고 mesalazine 및 prednisolone 투여로 증상이 호전되었으며 외래 추적관찰 중이었다.

치료 시작 6개월 후 환자의 딸이 간헐적인 항문출혈을 주소로 내원하였다. 환자는 22세 여자로 수개월 전부터 찢는 듯한 복통과 함께 배변 시 출혈이 있었으며 개인력과 과거력에서 특이소견은 없었다. 내원 당시 활력 징후는 안정적이었고 이학적 검사상 특이 소견은 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $10,470/\text{mm}^3$ (호중구 53.7%), 혈색소 13.9 g/dL, 헤마토크리트 40.8%, 혈소판 $214,000/\text{mm}^3$ 이었다. 생화학 검사와 소변 검사에서 이상 소견은 없었다. 상부위장관 내시경, 복부전산화단층촬영과 소장 조영술에서 특이소견을 보이지 않았으나 대장내시경 검사(Fig. 3)에서 항문 상방 15 cm에 국한된 미만성 발적과 함께 염증성 가성 용종 및 혈관 상의 소실이 관찰되었다. 조직 검사에서는 림프구의 침윤이 증가된 비특이적인 만성 염증 소견을 보였다. 이에 임상 양상, 영상 소견 및 조직학적 소견을 고려하여 직장에 국한된 궤양성 대장염으로 진단하고 mesalazine 좌약 투여 후 증상이 호전되었다.

결론으로 어머니와 딸에게서 발생한 가족간의 염증성 장질환으로 진단하였고 가계도 조사에서 다른 가족 구성원 중에는 염증성 장질환이 없음을 확인하였다. 염증성 장질환의 병인에서 유전적 소인의 영향에 대해 알아보려고 NOD-2, TLR-1, 2, 4, 6 및 CD14 유전자 다형성 여부를 제한절편길이다양성(restriction fragment length polymorphism)에 기초한 중합효소 연쇄반응법으로 검사한 결과 CD14 유전자 -159C/T 촉진부(promoter region) 유전자의 돌연변이가 확인되었으며 두 환자 모두에서 3가지 유전자형(CC, CT, TT) 중 TT 유전자형을 보였다(Fig. 4).

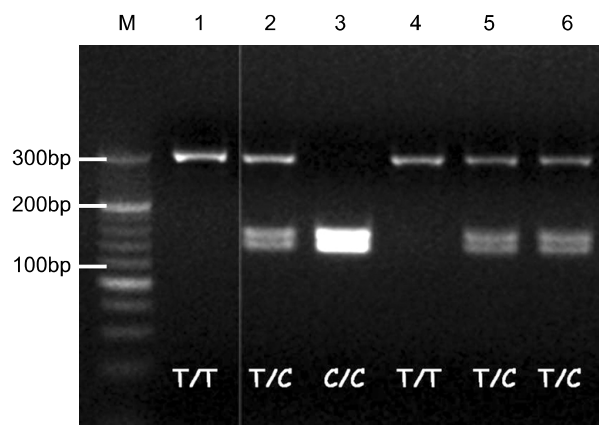


Fig. 4. Genotyping of the polymorphism at position -159 in the promoter of the CD14 gene. The patterns of TT homozygotes were visible in lanes 1 and 4 (M=molecular marker).

고 찰

염증성 장질환은 서구에서 흔한 질환으로 그 원인은 아직 명확히 알려져 있지 않으나 장내 항원에 대한 과도한 체내 면역반응이 주된 기전으로 알려져 있으며, 자가면역, 감염인자, 환경요인 및 유전적 요인이 질병의 발생에 복합적으로 관여하는 다인자성 질환이다.^{5,6} 이 중에서도 유전적 요인이 중요한 원인으로 주목받고 있는데, 그 근거로는 염증성 장질환의 발생률 및 유병률 등에 대한 여러 기초 자료와 가족 내 발생률 및 직계 가족간의 비교 위험도를 보고한 연구들이 있다. 서양의 통계에 따르면 유럽에서는 2,200만 명이, 미국에서는 1,400만 명의 환자가 염증성 장질환으로 고통받고 있으며, 그 발생률과 유병률은 지역, 인종적인 차이를 나타낸다. 특히, 지구의 북반구가 남반구에 비해서 높은 경향을 보이며 백인종에서 높은 발생률을 보였다.⁷ 동양의 보고에서도 서양과 마찬가지로 지역, 인종간 발생률과 유병률이 차이를 보이며, 점차 증가하고 있다.⁸ 또한 가족간의 발생률을 조사한 보고에서는 염증성 장질환의 가족력은 1대 관계 가족에서 염증성 장질환의 중요한 위험인자로 확인되었다.⁹ 2006년 국내의 연구에 따르면 크론병의 1.88%, 궤양성 대장염의 2.01%에서 1대 관계 가족간 염증성 장질환이 확인되었고, 염증성 장질환의 발단자가 있는 경우 그 부모는 0.12%, 형제간은 0.79%, 자녀에서는 1.43%의 총체적 평생비교위험도(overall lifetime relative risk)를 보였다. 그러나 크론병이 발단자인 경우 궤양성 대장염의 경우보다 1대 가족간 염증성 장질환의 상대적인 위험도가 높았음에도 불구하고 그 자녀에게서 궤양성 대장염이 진단된 경우는 없었다.³

유전학적 근거는 여러 유전자들이 크론병의 감수성에 영향을 미친다는 사실이다. NOD2, TLR-4, CD14 등 여러 유전

자들이 염증성 장질환 발생과 연관 있음이 보고되었으며, 최근 범유전자 연관연구(genome-wide association study)를 통해 *TNFSF15*, *IL23R*, *ATG16L1*, *IRGM*, *OCTN1* & *OCTN2* 등 새로운 크론병 감수성 유전자들이 속속 밝혀져 활발히 연구되고 있다.¹⁰ 그러나, 서양의 크론병 환자에서 흔히 발견되는 NOD-2 유전자 돌연변이와 TLR-4의 Asp299Gly과 Thr399Ile에 대한 돌연변이는 일본, 중국, 한국과 같은 아시아인에서는 존재하지 않아 차이를 보였다.¹¹⁻¹⁵ 다만, 서양인의 경우에 비하여 그 비율이 낮긴 하나, IL23R 유전자의 변이가 한국인의 크론병과 관련이 있음이 입증되었고,¹⁶ 최근의 보고에서 한국인 염증성 장질환 환자군에서 대조군에 비해 CD14 유전자 -159C/T 촉진부에서 TT 유전자형 및 T 대립유전자의 빈도가 유의하게 증가되어 있어, 장내 항원에 대한 변형된 면역 반응이 염증성 장질환의 주된 병리기전 중 하나임을 시사하였다.¹⁵ 종합해 보면 유전학적 요인이 염증성 장질환의 발생과정에 연관되어 있음과 동시에 서양과 동양의 지역, 인종간 발병 기전에 차이가 있음을 보여 주고 있으나 아직 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

이번 증례는 발단자인 어머니가 크론병으로 진단받은 후, 딸이 궤양성 대장염으로 진단되어 가족간 발현을 보인 경우이다. 국내에서는 부자간에 발생한 가족 크론병에 대한 보고가 있었으나,¹⁷ 염증성 장질환의 발단자가 크론병이면서 그 자녀에게서 궤양성 대장염이 보고된 예는 없었다. 한편 환자의 DNA를 추출하여 NOD-2 (R702W, G908R, 1007fs) 및 TLR-4 (Asp299Gly, Thr399Ile) 돌연변이 여부를 조사하였으나 서양과는 달리 존재하지 않았다. 그러나 CD14 -159C/T 촉진부 유전자 다형성은 존재하였으며, 특히 모녀 모두 단핵구의 CD14 발현 증가와 연관된 것으로 알려진 TT 유전자형임이 확인되었다.¹⁸ 향후 한국인에서 염증성 장질환의 가족력 및 연관 유전자에 대한 지속적인 연구가 필요한 것으로 생각한다.

참고문헌

- Todd JA. Human genetics. Tackling common disease. Nature 2001;411:537Y539
- Russel MG, Pastoor CJ, Janssen KM, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limburg, the Netherlands. The South Limburg IBD Study Group. Scand J Gastroenterol 1997;223(suppl 32): S88-S91.
- Park JB, Yang SK, Byeon JS, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in Korea. Inflamm Bowel Dis 2006;12:1146-1151.
- 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.
- Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. Clin Microbiol Rev 2002;15:79-94.
- Cho JH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep 2001;3:458-463.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-1517.
- Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. Inflamm Bowel Dis 2001; 7:260-270.
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1991;324:84-88.
- Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:338-355.
- 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.
- Leong RW, Armuzzi A, Ahmad T, et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in the Chinese population. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1465-1470.
- Croucher PJ, Mascheretti S, Hampe J, et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations. Eur J Hum Genet 2003;11:6-16.
- Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. Infect Immun 2000; 68:7010-7017.
- Lee KM, Chung WC, Paik CN, et al. A polymorphism of CD14 is associated with inflammatory bowel disease in Korean population. Gastroenterology 2009;136(suppl 1):A-368.
- 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.
- Cho HS, Byun TJ, Ahn SB, et al. A case of familial Crohn's disease observed in a parent and his offspring. Korean J Gastroenterol 2008;52:247-250.
- Hubacek JA, Rothe G, Pit'ha J, et al. C(-260)→T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. Circulation 1999;99:3218-3220.