

Corticosteroid와 FK506으로 치료된 자가면역성 장병증 1례

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 소아과, ¹진단병리과

이미정 · 전누리 · 최보화 · 박성혜¹ · 김경모

A Case of Autoimmune Enteropathy Treated with Corticosteroid and FK506

Mee Jeong Lee, M.D., Nu Lee Jun, M.D., Bo Hwa Choi, M.D.
Sung-Hye Park, M.D.¹ and Kyung Mo Kim, M.D.

Departments of Pediatrics and ¹Diagnostic Pathology, University of Ulsan
College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Autoimmune enteropathy is a rare chronic diarrheal disease of infancy. Clinicopathologically, this entity is characterized by chronic secretory diarrhea, villous atrophy with crypt hypoplasia of a small intestine and/or associated autoimmune disorders, and absence of severe immunodeficiency. For the confirmation of diagnosis, antienterocyte autoantibody should be delineated. The treatment of choice of this disorder is immunosuppression.

We has been experienced a case of autoimmune enteropathy without autoimmune disorders in a 10-month-old male infant. He developed protracted diarrhea from 5 months of his age and has been appeared to be failure to thrive. Antienterocyte autoantibody was demonstrated by immunohistochemistry and western blotting. He was successfully treated with corticosteroid and FK506.

This is the first case report of autoimmune enteropathy without autoimmune disorders in Korea. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3: 199~205)

Key Words: Autoimmune enteropathy, Chronic diarrhea, Corticosteroid, FK506

서 론

자가면역성 장병증은 소장과 대장의 면역학적

염증반응에 의하여 정상적인 흡수면적이 감소하여 설사가 유발되는 드문 만성 분비성 설사 질환으로 아직까지 국내에서의 보고가 없었다^{1~4)}. 자가면역성 장병증은 생후 수개월 이내에 시작하여 지속되는 분비성 설사로 발현되며, 심한 장병증을 나타내고, 제한식이나 총정맥영양에 의한 치료에 반응을 하지 않으며, 면역 질환의 소인이 동반되기도 하며, 심한 면역결핍을 나타내지 않는 경우로 1985년

접수 : 2000년 9월 18일, 승인 : 2000년 9월 20일
책임저자 : 김경모, 138-736, 서울시 송파구 풍납동 388-1
서울중앙병원 소아과
Tel: 02-2224-3380, Fax: 02-473-3725

Unsworth와 Walker-Smith¹⁾가 처음으로 정의하였다. 이 질환의 환아는 성장부진과 장기간의 정맥주사로 인하여 반복되는 패혈증을 보인다. 조직학적 검사로는 장점막용모의 위축(villous atrophy), 선와의 과증식, 고유관내의 전반적인 염증반응과 부분적인 탈점막소견을 보인다⁵⁻⁷⁾. 확진은 혈액속에 순환하는 장세포에 대한 자가면역항체를 증명하여 진단한다⁸⁾.

저자들은 최근 치료에 반응하지 않는 분비성 설사를 하는 10개월 남아에서 장생검상 조직학적으로 점막용모의 위축과 고유관내의 전반적인 염증반응 등 특징적인 소견을 보이고, 면역조직화학검사와 Western blot으로 항 장세포항체(antienterocyte antibody)를 증명한 1례를 경험하였고, 또한 코르티코스테로이드와 FK506을 사용하여 성공적인 치료를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 조○○, 10개월, 남아.

주 소: 생후 5개월부터 시작된 하루 7~8회의 수양성 설사

현병력: 환아는 생후 5개월부터 시작된 하루에 7~8회의 수양성 설사가 지속되어, 타병원에 입원하여 항생제로 치료를 받았으나 증세가 지속되고, 최근 5개월간 체중이 9 kg에서 6.1 kg으로 감소하여 본원 소아과로 전원되었다.

과거력: 출생체중 3.6 kg으로 만삭으로 정상 질식 분만되었고, 생후 2개월, 5개월에 모세기관지염으로 입원하였다. 예방접종은 BCG, 3회의 B형 간염 바이러스 백신, 1회의 DTP 와 TOPV를 시행하였다.

가족력: 아버지는 30세, 어머니는 27세로 첫 아이였으며, 특이병력은 없었다.

이학적 소견: 입원 시 체중은 6.1 kg, 신장은 67 cm로 3 백분위수 미만이었으며, 두위는 42.5 cm로 3 백분위수이었다. 생체 활력 징후는 체온 37.2°C, 맥박수 140회/분, 호흡수 30회/분이었다. 만성병색이었으며, 의식은 명료했고, 두경부 소견상 대천문은

열려 있었으나 함몰되어 있었으며, 공막은 깨끗하고, 결막은 창백했다. 편도는 커져 있지 않았으나 발적이 약간 있었으며, 다발성의 현저하지 않은 경부림프절 종대가 있었다. 흉부는 대칭적으로 팽창되고, 호흡음은 깨끗하였다. 심음은 규칙적이고, 잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 팽창되어 있고, 간, 비장은 만져지지 않았다. 사지기형이나 우묵부종은 관찰되지 않았다. 피하 지방조직은 감소되어 있었고, 피부 발진은 없었다.

검사소견: 입원당시 혈색소는 11.5 g/dL, 백혈구수는 12,400 /mm³, 혈소판수는 741,000 /mm³, 총단백/알부민 7.6/3.8 g/dL, BUN/Creatinine 10/0.2 mg/dL, AST/ALT 41/18 IU/L, 혈당은 91 mg/dL이었다. IgG 1920 mg/dL (정상범위 172~1069), IgA 163 mg/dL (정상범위 11~106), IgM 58.4 mg/dL (정상범위 41~173), IgE 2763 IU/mL (정상범위 0~230)이었다. 말초혈액 검사에서 호산구가 520 /mm³으로 증가된 소견을 보였다.

치료 및 경과: 입원 시에는 우유 알레르기로 진단하여 반원소적 분유를 먹이면서 설사 양상을 관찰하였으나 반응이 없었으며 수양성의 설사를 하루 600~700 mL씩 하였다. TORCH검사, VDRL, Anti HIV 검사가 모두 음성이었고, 3회의 대변 배양검사결과에 이상이 없었다. 반원소적인 분유에 대하여 설사의 양에 변화가 없어, 경구 식이를 중단하고 총정맥영양을 시행하면서 금식을 시행하였으나 설사의 성상과 양에 변화가 없었다. 분비성 설사를 의심하여 시행한 대변의 전해질 검사는 나트륨이 99 mEq/L로 분비성 설사임을 확인하였고, 장점막 위축을 보이는 만성 분비성 설사 질환들을 감별하기 위하여 내시경 검사와 조직 생검을 시행하였다. 광학현미경적 조직검사상 장점막 용모의 위축이 관찰되었으며, 고유관에 단핵구의 침윤이 증가된 소견이 보였고, 전자현미경적 검사에서 미소용모성 봉입체(microvillous inclusion)가 관찰되지 않아 자가면역성 장병증을 의심하였다(Fig. 1A). 감염성 설사와 면역결핍증 및 자가면역성질환을 감별하기 위하여 검사를 시행하였는데 다세포 중재성 면역검사(Multi Cell Mediated Immunity Test),

Nitroblue tetrazolium test (NBT)는 정상이었고, 다시 시행한 면역기능검사는 IgE가 5,553 mg/dL (정상범위 0~230), IgG 1,930 mg/dL (정상범위 172~1,069), IgA 150 mg/dL (정상범위 11~106)로 증가되어 있었으나, IgM은 83.4 mg/dL (정상범위 41~173)로 정상소견을 보였다. 항 핵항체, 항 미토콘드리아항

체, 항 평활근항체, 항 타이로글로블린항체는 모두 음성이었다고, 항 이중나선 디옥시라이보핵산 항체는 2.2 IU/mL(정상범위 0~7)였고, 항 미소체항체는 18.5 U/mL로 자가면역성 질환의 증거는 없었다. 자가면역성 장병증 의심하에 제 43 병일부터 메틸프레드니솔론(2 mg/kg/day)을 정맥주사로 투여하

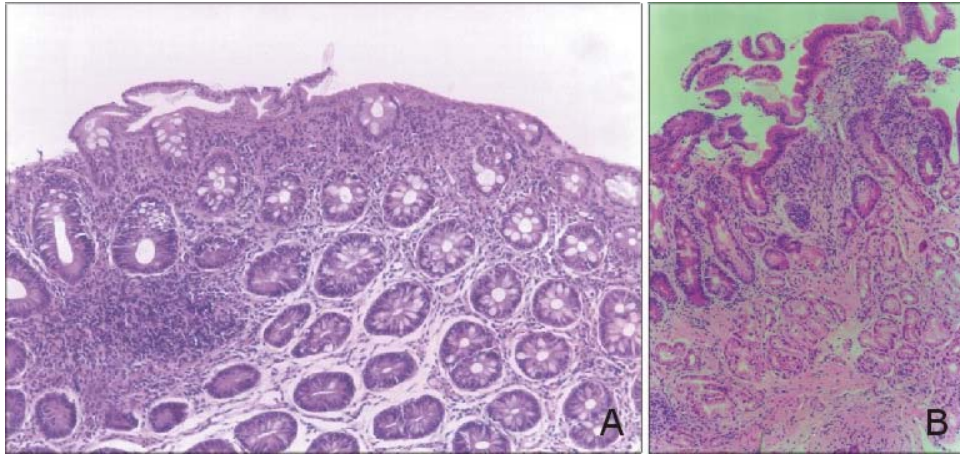


Fig. 1. Photomicroscopic findings of duodenal mucosal biopsy in a child with autoimmune enteropathy. (A) Pretreatment duodenal biopsy showing severe villous atrophy with crypt hypoplasia, increased intraepithelial lymphocytes and neutrophils, and marked lymphoid cell infiltration in lamina propria. Most of infiltrate composed both of T-cells and B-cells demonstrated by immunohistochemical staining. (B) Posttreatment after 3 months of treatment follow-up biopsy of the duodenum demonstrates an improvement of villous atrophy and a decreased number of inflammatory cells within lamina propria.

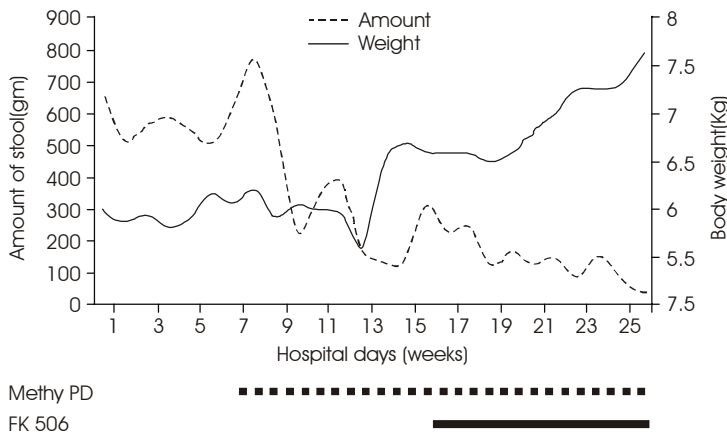


Fig. 2. Response of diarrhea and body weight to methylprednisolone and FK506 treatment during hospitalization at 10 months of age in a boy with autoimmune enteropathy.

기 시작하고, 설사량과 체중의 변화가 관찰되었다. 메틸프레드니솔론을 투여한 지 3주 후부터 설사량이 하루 250 mL로 감소하고 체중이 증가하기 시작하였고(Fig. 2), 필요한 총열량의 30%를 경구영양(원소식; Neocate)으로 섭취가 가능하게 되었다. 치료를 시작하면서, 확진을 위해 시행한 항 장세포항체 검사로 Western blot에서 양성, 면역조직화학검사에서는 IgG-항 장세포항체에 양성, IgA-항 장세포항체는 애매한 정도로 양성인 결과가 나와서(Fig. 3, 4) 자가면역성 장병증으로 확진할 수 있었다.

제 118 병일부터 tacrolimus (FK 506)를 12시간 간격으로 3 mg (0.86 mg/kg/day)씩 복용하기 시작하여 혈중 농도를 6~10 ng/mL로 유지하였다. 제 121 병일에는 총정맥영양을 끊었고, 원소식인 특수분유(Neocate)를 전농도로 경구식이만 하기 시작하였고, 제 130 병일에 다시 시행한 내시경검사에서도 고유판에 단핵구의 침윤이 감소하고 장점막염모의 위축이 호전되는 소견이 보였다(Fig. 1B). 제 138 병일에는 메틸프레드니솔론에서 경구 프레드니손(7.5 mg bid)으로 전환하였다. 체중증가가 잘 관찰되어, 프레드니손의 투여량은 점진적으로 감소시켜서 프레드니손을 5 mg q.o.d.로 감량시켰고, FK 506은 혈중 농도와 관계없이 설사량을 관찰하면서 감량하기 시작하여 제 180 병일에 퇴원하였다.

현재, 10개월간 외래 추적관찰 중에 프레드니손은 2.5 mg q.o.d.로 감량하였고, FK 506은 1.5 mg q.d.로 감량하여 투여하고 있으며, FK 506의 최저

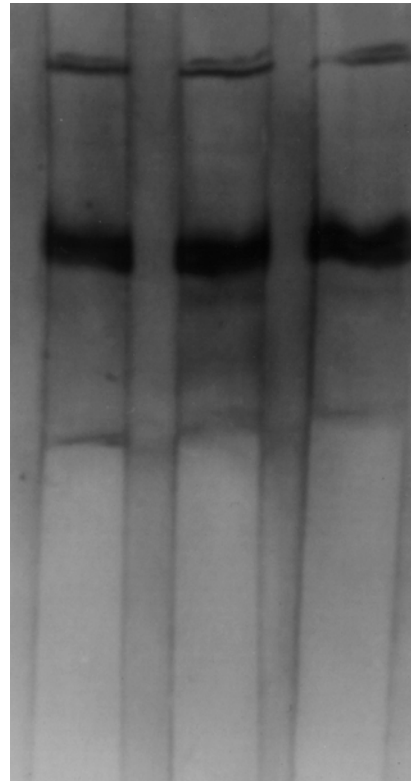


Fig. 3. Western blot of mucosal antigen (arrow) with molecular weight of approximately 55 kd reacted with antibody in the patient's serum. Lane A (negative control, from normal subject) did not stain. Lane B (positive control, from AIE patient) and Lane C (patient serum before treatment, 10 months of age) have staining (performed by Harland Winter, MD, Pediatric GI Unit, Massachusetts General Hospital).

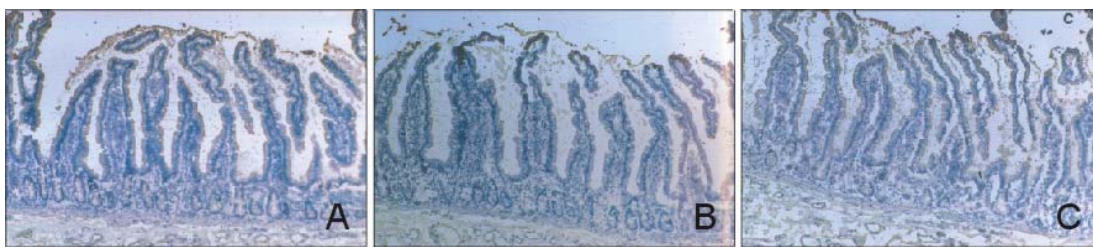


Fig. 4. Demonstration of presence of anti-enterocyte antibody by immunohistochemistry in the patient's serum. Antibodies to the enterocyte brush border and cytoplasm were documented in the patient's serum (C). A: positive control, B: negative control (performed by Harland Winter, MD, Pediatric GI Unit, Massachusetts General Hospital).

혈중농도는 약 2 ng/mL 정도로 관찰되고 있다. 식이는 원소식이와 일반 식이를 병행하여 시행하고 있으며 심각한 설사는 관찰되지 않고 있다. 환아는 생후 26개월에 체중이 10.3 kg으로 10 백분위로 증가하였으며, 신장은 74 cm로 3 백분위 이하이나 전신상태는 양호하다.

고 찰

자가면역성 장병증의 감별진단은 만성 분비성 설사를 보이는 영유아에서 필요하다. 이때 소장외 생검이 진단에 필요하며, 소장 생검상에서 용모의 위축의 유무에 따라서 진단이 크게 대별되는데, 자가면역성 장병증은 소장 용모의 위축이 관찰될 때 감별진단을 하게 된다. 용모의 위축이 관찰되는 질환은 본 증례와 같이 점막과 유충 내에 단핵구의 침윤이 있는 자가면역성 장병증과 단핵구의 침윤이 없는 즉 비면역학적 질환인 선천성미세용모위축증, 상피이형성증 등이 있다⁹⁾. 본 증례는 만성 분비성 설사의 환아에서 장생검상 소장 용모의 위축과 점막과 유충내에 단핵구의 침윤의 증가가 관찰되어 자가면역성 장병증으로 진단하고, 스테로이드와 FK506을 사용하여 치료를 시작하면서, 환자의 혈청을 분리하여 Massachusetts General Hospital 소아과에 Dr. Harland Winter에게 검사를 의뢰하여 항 장세포항체를 Western blot으로 증명하였고, 환자의 혈청을 장점막조직에 적용하여 면역화학염색으로 장상피세포에 나타난 환아의 항 장세포항체를 확인하여 진단하였다. 따라서 만성 분비성 설사를 보이는 영아에서는 국내에서도 확인하여야 할 질환으로 생각된다. 일본에서는 드물지만 Kobayashi 등¹⁰⁾과 Yamamoto 등¹¹⁾에 의한 보고가 있다.

이 질환의 병태생리는 명확히 이해되지는 않았으나, T-림프구나 B-림프구의 조절에 이상이 생겨 발생하는 것으로 생각되며, 본 증례의 환아의 조직 검사에서 T-림프구와 B-림프구가 모두 관찰되었다^{12,13)}. 이런 환아의 소장과 대장의 조직세포에서 부적당한 조직 적합형 분류 II 항원이 표현되고,

대식세포의 관여 없이 T-림프구가 활성화되어 자가 항체가 형성되고, 소장과 대장에 이러한 면역학적 염증반응으로 정상적인 점막세포의 손상이 생겨 설사가 유발되는 것으로 설명하고 있다¹⁴⁾. 자가 항체는 IgM이나 IgA도 발견되나 대부분이 IgG형이며, 보체 고정도 동반되며, 고유관에 면역글로블린과 C₃가 침착되는 것을 알 수 있다^{13,15)}. 면역억제제를 투여한 후 임상적 증상이 해소되었고, 혈중의 항 장세포항체도 사라졌다. 이는 항체 의존성 세포 독성이 장세포 파괴에 관여하는 것을 의미한다^{16,13)}. IgG 자가항체와 같이 IgM과 IgA인 항 장세포항체도 발견되었고, 전적으로 IgM만 발견된 경우도 한례가 있었다^{11,13,15)}. 자가항체는 장점막에 대한 것뿐만 아니라 위벽세포, 갑상선, 신세뇨관, 췌장세포 등에 대한 항체도 발견되었다¹³⁾.

이에 대한 치료 방법으로 원소식이, 금식과 총정맥영양 등이 있고, 전신적 혈관염 등과 동반된 경우 혈장분출법이 사용되기도 하였으며, 그 외의 면역학적 방법으로 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine 등이 이용되었다^{6,13-15)}. 고용량의 코르티코스테로이드를 투여한 경우에는 처음에는 반응이 있다가 용량을 점진적으로 감소시키는 중에 설사가 다시 시작되어 치료에 실패하는 경우가 대부분이었다.

최근에는 고농도의 코르티코스테로이드와 경구 FK 506으로 성공적으로 치료된 보고가 있다^{5,16)}. FK 506은 cyclosporin A보다 더 강력한 면역억제제로 알려졌다¹⁷⁾. FK 506은 경구복용이 가능하며, 식이, 담즙이나 점막의 무결성과 관련이 없어, 담즙 정체증이나 점막손상이 있어도 흡수가 되며, 일부는 위에서도 흡수가 되는 것으로 알려져 있다^{17,18)}. 그러나, 보고에 의하면 약의 투여량은 비교적 많은 편이며 그 효과도 매우 다양하다.

본 증례의 환아의 경우는 처음에는 메틸프레드니솔론을 투여하며 점막의 용모가 회복되는 것을 확인한 후, 경구면역억제제인 FK 506을 추가로 투여하며 반응을 관찰한 결과, 설사량은 감소한 상태에서 체중이 증가함을 확인하였다. 그 후에 메틸프레드니솔론을 정맥주사에서 경구복용으로 바꾸어

투여하였고, 그 후 설사의 양을 관찰하면서 두 약의 용량을 서서히 감소시켰다. 이러한 치료의 효과로 나타나는 임상상의 변화는 우선 설사량이 감소하며, 총정맥영양의 양을 감소시킬 수 있게 되어, 경구식이만으로 영양공급이 충분하게 되며, 체중이 증가하고 따라잡기성장을 이루는 것이다. 추적관찰을 위한 내시경적 생검에서 치료전에 보였던 장점막 용모의 위축, 고유판의 단핵구 침윤과 부분적인 탈점막 등이 호전을 보였다.

이 질환의 예후는 좋지 않고 치사율이 높은 것으로 보고되어 있다. 그러나, 앞으로는 코르티코스테로이드의 정맥주사 후 장상피의 위축이 호전된 이후에 경구 코르티코스테로이드와 FK 506을 병행 투여하면 자가면역성 장병증의 예후가 호전될 것으로 기대한다. 이 질환에 대해 더 나은 이해와 치료를 위해서는 더 많은 경험과 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 만성 분비성 설사와 성장부진을 주소로 내원한 10개월된 남아에서 소장생검조직소견과 Western blot과 면역조직화학검사로 장상피세포에 대한 자가항체를 확인함으로써 자가면역성 장병증으로 진단하고, 코르티코스테로이드와 FK506으로 성공적으로 치료한 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

감사의 글

본 증례의 진단에 있어, Western blot과 면역조직화학검사로 항 장세포항체를 확진할 수 있도록 도와주신 Massachusetts General Hospital 소아과의 Dr. Harland Winter에게 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:375-80.
- 2) Chang CH, Seo JK. Chronic diarrhea in infancy: Analysis of 68 cases with particular reference to differential diagnosis and management. *Seoul J Med* 1991;32:39-51.
- 3) 김희수, 정기섭. 영유아의 만성설사에 대한 임상적 연구. *소아과* 1994;37:212-20.
- 4) 신종원, 황경원, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리 등. 생후 3개월 내에 발생한 난치성 설사 환자의 임상 소견 및 치료 방침에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1995; 38:936-45.
- 5) Seidman EG, Lacaille F, Russo P, Galeano N, Murphy G, Roy CC. Successful treatment of autoimmune enteropathy with cyclosporine. *J Pediatr* 1990;117:929-32.
- 6) Colletti RB, Guillot AP, Rosen S, Bhan AK, Hobson CD Jr, Collins AB, et al. Autoimmune enteropathy and nephropathy with circulating anti-epithelial cell antibodies. *J Pediatr* 1991;118:858-64.
- 7) Cutz E, Sherman PM, Davidson GP. Enteropathies associated with protracted diarrhea of infancy: clinicopathological features, cellular and molecular mechanisms. *Pediatric Pathol Lab Med* 1997;17:335-67.
- 8) Steffen R, Wyllie R, Kay M, Kyllonen K, Gramlich T, Petras R. Autoimmune enteropathy in a pediatric patient: partial response to tacrolimus therapy. *Clinical Pediatrics* 1997;36:295-9.
- 9) 황진복. 영유아 설사 임상적 접근의 기초. 1판. 대구광역시: 중외출판사, 1999;125-86.
- 10) Kobayashi I, Nakanishi M, Okano M, Sakiyama Y, Matsumoto S. Combination therapy with tacrolimus and betamethasone for a patient with X-linked autoimmune enteropathy. *Eur J Pediatr* 1995;154:594-5.
- 11) Yamamoto H, Sugiyama K, Nomura T, Taki M, Okazaki T. A case of intractable diarrhea firmly suspected to have autoimmune enteropathy. *Acta Paediatrica Japonica* 1994;36:97-103.
- 12) Mirakian R, Hill S, Richardson A, Milla PJ, Walker-Smith JA, Bottazzo GF. HLA product expression and lymphocyte subpopulations in jejunum biopsies of children with idiopathic protracted diarrhea and enteropathy autoantibodies. *J Autoimmun* 1988;1:263-77.
- 13) Mirakian R, Richardson A, Milla PJ, Walker-Smith JA, Unsworth J, Savage MO, et al. Protracted diarrhea of infancy: evidence in support of an autoimmune

- variant. *BMJ* 1986;293:1132-6.
- 14) Cuenod B, Brousse N, Goulet O, De Potter S, Mougnot JF, Ricour C, et al. Classification of intractable diarrhea in infancy using clinical and immunohistological criteria. *Gastroenterology* 1990;99:1037-43.
- 15) Savage MO, Mirakian R, Harries JT, Bottazzo GF. Could Protracted diarrhea of infancy have an autoimmune pathogenesis? *Lancet* 1982;1:966-7.
- 16) Jenkins HR, Jewkes F, Vujanic GM. Systemic vasculitis complicating infantile autoimmune enteropathy. *Arch Dis Child* 1994;71:534-5.
- 17) Bousvaros A, Leichtner AM, Book L, Shigeoka A, Bilodeau J, Semeao E, et al. Treatment of pediatric autoimmune enteropathy with tacrolimus (FK506). *Gastroenterology* 1996;111:237-43.
- 18) Venkataramanan R, Jain A, Warty VS, Abu-Elmagd K, Alessiani M, Lever J, et al. Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23;2736-40.
-