

기관지천식환자에서 면역요법 시행중 병발한 크론씨병 1례

경북대학교 의과대학 내과학교실

강문수 · 강천일 · 서영익 · 황윤근 · 최영환 · 이종명 · 김능수

서 론

크론씨병은 비교적 드문 질환으로 아급성 또는 만성의 비특이적 육아종성 괴사와 반흔성 염증을 특징으로 하는 질환으로서 전 소화기관에 발생하나 특히 회장 말단부와 결장에 호발한다. 병인은 아직 잘 알려져 있지 않으나 감염설, 면역학적 기전, 유전적 요소, 식이 또는 환경적 요소 및 정신적 요소 등이 고려되고 있다.

알레르기 면역요법은 체내 면역계의 변화를 수반하므로 합병증 또는 병발증으로 면역 질환의 발생을 초래할 수 있으나 그 빈도는 매우 낮으며, 특히 소화기 계통의 면역 질환 발생은 그 보고예를 찾아보기 힘들다. 저자들은 최근에 17세 남자 기관지천식 환자에서 면역요법 시행중에 병발한 크론씨병 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○○, 남자 17세.

주 소 : 4개월간의 복부 동통.

현병력 : 입원 4개월전부터 간헐적인 배꼽주위 복부동통이 생겼으며 지속시간은 1~3분 정도이며 30분 간격으로 수차례 경련성 복통이 낮보다 밤에,

식사후에 특히 심했다. 점차 복부 동통의 악화, 심한 전신쇠약감, 소화불량을 호소했으며 발병전 보다 6kg의 체중감소가 있었고 설사나 직장출혈은 없었다. 입원 1개월전 시행한 소장 X-선 검사상 장결핵 의심하에 항결핵제를 1개월간 복용하였으나 증상 호전이 없어 입원하였다.

과거력 : 11년전에 통년성 기관지 천식으로 진단 받고 개인병원에 2차례 입원 치료한적이 있었으며 알레르기성 결막염이 동반되었다. 입원 7년전 본 병원 알레르기 내과에서 알레르기 피부 반응검사를 시행한 결과 human hair 및 cotton flock과 Alternaria, Botrytis, Cladosporium, Fusarium 등 곰팡이 항원에 양성반응을 보였다. 환자는 기관지 확장제 등 약물요법만으로는 충분한 임상효과를 볼 수 없어서 면역요법을 시행하였다. 면역백신은 영국 Bencard 회사에서 제조한 혼합항원 추출액(피부반응 검사상 양성을 보인 원인 항원중 human hair를 제외한 5종)을 사용하였으며 면역요법후 환자는 항천식 약제의 사용량 및 천식 발작 빈도의 감소 등 뚜렷한 임상적 호전을 보였으나 입원 4개월전 상기증상의 발현으로 면역요법을 중단하였다. 1년전 항문 주위 농양으로 외배액법(external drainage)을 시행한 바 있다.

가족력 : 특기사항 없음.

이학적 소견 : 체온은 36.4°C, 혈압은 110/70

mmHg, 맥박 70회/min이었고 외견상 만성 병색이 없으며 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었다. 복부는 심와부와 배꼽주위에 경도의 압통이 있었고 만저지는 종괴는 없었으며 간지 1횡지 촉진되었고 압통은 없었다. 항문주위에는 3cm가량의 수술한 흔적이 있었다.

검사 소견: 혈액검사는 혈색소치 11.9gm%, 백혈구 6400/mm³, 혈소판 445000/m³, 적혈구 침강속도 45mm/hr이었으며 간기능 검사상 총단백치 5.9gm%, 알부민치 2.3gm%, AST 15 IU/L, ALT 28 IU/L로 저알부민혈증이 있었다. B형 간염항원(HBs Ag) 음성이고 항체(HBs Ab)는 양성이었으며 대변내 항산성균검사, 대변 잠혈반응검사, 소변검사, 심전도 및 흉부 X-선에는 이상 소견이 없었다.

소장 X-선 검사: 공장원위부와 회장근위부에 분절된 부위(skip area)가 보이고 점막은 미만성 비후와 불규칙성, 침상변화(spiculation) 및 조약돌모양(cobble stone appearance)의 병변을 보였다(Fig. 1).

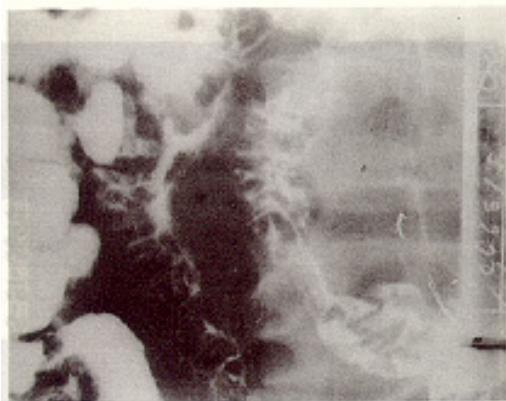


Fig. 1. Small bowel study showing multiple irregular ulcerations, cobble stone like filling defects in distal jejunum and proximal ileum.

전산화 단층촬영: 공장, 회장부위에 미만성으로 불규칙한 벽비후 소견이 보였고 복수나 임파선종대는 없었다(Fig. 2).



Fig. 2. CT scan of abdomen showing irregular wall thickening of small bowel segment.

수술 소견: 상측 정중선 절개를 하여 개복하였다. 공장과 회장(Treitz ligament 하방 90cm, ileocecal valve 상방 40cm)의 전반적인 비후 및 강직(stiffening)과 여러부분에서 협착된 분절소견, mesenteric fat creeping소견 등이 보였다(Fig. 3). 가장 협착이 심한 30cm정도의 공장(Treitz ligament 하방 90cm 위치)을 부분절개한 후 문합했으며 문합부위보다



Fig. 3. Operative finding showing thickened mesentery of small bowel (arrow) and edematous bowel wall.

10cm 하부에 생긴 환상의 협착부위는 antimesenteric border를 따라 3cm정도 종결개를 시행하였다 (stenoplasty).

병리 소견 : 절제된 검사물은 30cm길이의 공장과 5cm길이의 충수돌기와 장간막의 림프절이었다. 외견상 장벽은 약간 단단하면서 섬유화가 되어있고 점막은 불규칙한 궤양이 흩어져 있으며 정상점막과 섞여 있었다(Fig. 4). 궤양은 길게 뻗어 구혈을 보이고 전막성 물질은 보이지 않았다. 궤양은 장의 전층을 통과한 흔적은 없었으며 충수는 육안으로 별 이상이 없었다. 현미경적으로 가장 현저한 소견은 전층을 통한 염증과 부종, 섬유화였으며, 이러한 염증반응은 특징적인 비건락성 육아종을 혈관주위에 형성하였다. 이들은 유사피세포(epithelioid cell) 및 Langhans형 거대세포로 구성되어 있었다(Fig. 5). 장간막의 림프절에도 같은 양상의 비건락성 육아종이 있었다.

수술후 경과 : 수술후 합병증없이 11일후 퇴원하였다. 퇴원당시 장결핵과 크론씨병이 완전히 감별 진단되지 않아 일단 항결핵제를 계속 복용하면서

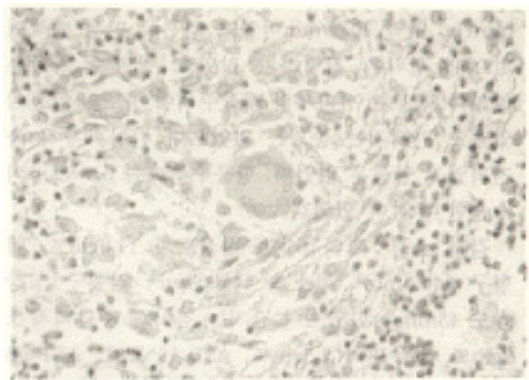


Fig. 5. Microscopic picture showing Langhans type giant cells and epithelioid cells without caseating necrosis.

경과를 관찰하기로 하였다. 퇴원 1개월후 간헐적인 복통이 하루 15회정도 지속되었고 퇴원 2개월후 양측 슬관절통을 호소하였다. 퇴원 3개월후 복부 동통이 수술전 보다 악화되어 다시 촬영한 소장 X선 검사에서 종축에 따른 궤양(longitudinal ulcer)

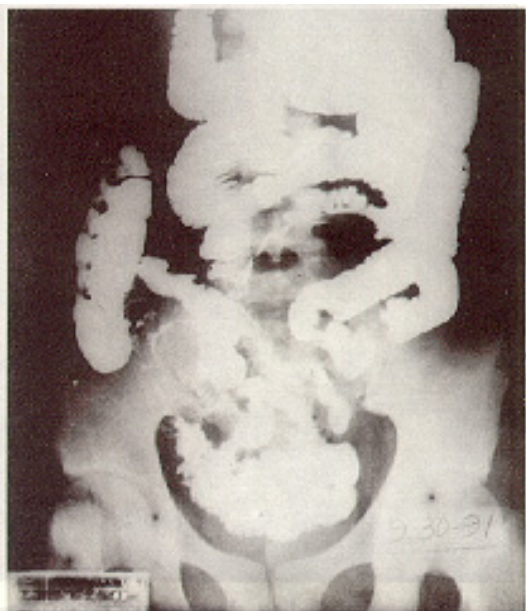


Fig. 4. Gross specimen showing irregular ulcerations in distal jejunum.

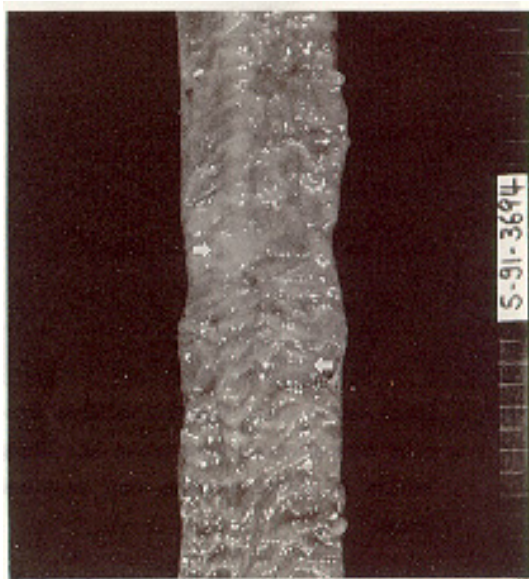


Fig. 6. Aggravated longitudinal ulceration despite of antituberculosis medication(3 months after operation).

웅검사 양성, 혈색소치 8.5gm%의 빈혈소견을 보여 임상경과, X-선소견 및 병리조직 소견을 재검토한 결과 전층을 통한 염증과 비건락성 괴사성 육아종이 인정되어 크론씨병으로 진단하고 항결핵제 투여를 중지하고 steroid와 sulfasalazine을 투여하였다. 이후 관절증상 및 복부증상이 점차 호전되었으며 약복용 6개월후 시행한 소장 X-선검사에서 궤양소견이 소실되었고(Fig. 7) 재발을 의심할 만한 소견은 없었으며 혈색소치는 12gm%로 빈혈이 호전되었다.



Fig. 7. Normal mucosal pattern, 6months after treatment for Crohn's disease.

고 찰

크론씨병은 1932년에 Crohn, Ginzberg 및 Oppenheimer 등¹⁾이 질환의 임상 및 병리 조직학적인 면에서 체계를 확립시켰고 그후 세계적으로 많은 증례보고와 연구가 이루어져 왔으며 우리나라에서도 비교적 드문 질환이나 산발적인 증례 보고가 있었다^{2,3)}.

이 질환의 병인으로서는 여러가지 가설들이 제시되고 있으나 아직 확실한 원인은 알려져 있지 않다.

최근에 크론씨병의 병인의 하나로 면역 반응이 중요한 역할을 할 것으로 생각되며 그 이유는 림프구, 형질세포, 비만세포 등이 병변에서 많이 보이고 다른 면역 질환에 잘 동반되며 면역반응을 변형 또는 억제하는 약제로 치료효과를 나타낼 뿐 아니라 다양한 장의 증상으로 전신 질환임을 암시하기도 한다.

크론씨병 환자에서는 많은 면역학적 변화들이 관찰되며 이는 병인론적 의의가 있을 것으로 추측된다. 즉, 억제 T세포 활성도의 감소⁴⁾와 interleukin-1, interleukin-6의 증가⁵⁾등이 보고되고 있으며 항원항체 면역복합체가 발견되고⁶⁾ 장상피세포에 대한 임파구의 세포독성의 증가⁷⁾등이 알려져 있다. 또한 크론씨병 환자의 장조직에서 IgG-bearing cell이 현저하게 증가되어 있으며⁸⁾ 이들의 혈청과 장점막에서 IgG, 특히 IgG₂의 생성이 증가되고 병이 활동성이 있을 때 자발적인 면역글로블린 분비세포수가 더 증가되어 있으므로 IgG 매개성 질환의 가능성을 시사한다고 하겠다⁹⁾. 또한 크론씨병에서 혈중 면역복합체(immune complex)의 존재가 확인되었으며⁶⁾ 병의 활동성이 있을 때 혈중 면역복합체치가 높다고 한다¹⁰⁾. 그리고 활동성 병변에서 지속적인 보체 활성화가 일어나며 이것은 국소적 면역복합체 형성과 관계하며 이 현상은 특이적이지는 않지만 이 질환의 발병에 면역학적 기전이 관여함을 추측케 한다¹¹⁾.

Kraft 등¹²⁾은 항원(egg albumin)으로 면역시킨 토끼에게 포르마린으로 결장을 자극시킨 후 같은 항원을 전신적 또는 국소 주사했을 때 장의 혈중 항체와 항원이 장내에서 면역복합체를 형성했으며 이 과정에서 생긴 장염증이 궤양성 대장염과 유사하다고 보고했으며, Mee 등¹³⁾은 공통 장내 세균항원에 미리 감작되고 직장점적주입에 의해 포르말린으로 자극된 토끼에게 가용성 면역복합체를 정맥주사 했을 때 만성 대장염이 생기므로 염증성 장질환에 면역복합체와 장내 세균에 대한 숙주의 과민성이 관여한다고 하였다. 또한 Strober¹⁴⁾는 동물실험에서 장벽에 면역복합체가 침착해 염증반응

이 시작되어 궤양성 대장염과 유사한 병변이 생겼으므로 염증성 장질환에서 국소적 면역복합체 침착이 병인으로 가능하다고 주장하였다.

알레르기 면역요법은 1911년에 영국의 Leonard Noon에 의해 고초열(hay fever) 환자에 처음 시도된 이래 현재 알레르기 질환에서 흔히 사용되는 치료법의 하나이다. 알레르기 면역요법의 부작용으로 주사부위의 국소반응과 드물게 혈관성 부종 및 과민성 속 등의 전신반응은 잘 알려져 있으나 장기간에 걸친 알레르겐 주입에 따른 문제점에 대해서는 별로 알려진 바가 없다. Levinson 등¹⁵⁾, Stein 등¹⁶⁾은 알레르기성 천식 및 비염환자에게 수년에 걸친 면역요법을 시행했으나 rheumatoid factor, complement depletion 및 Clq-binding 면역복합체의 발현빈도 등이 면역요법을 받지 않은 환자군과 차이가 없었다고 한다. 그러나 면역요법 후 주입한 항원에 대한 IgG 항체가 형성되고 이 IgG 항체와 투여된 항원에 의한 혈중 면역복합체 생산이 가능하므로¹⁷⁾ 이에 따른 면역복합체 질환의 발생 가능성이 제시되고 있다.

Phanuphak 등¹⁸⁾은 polyarteritis nodosa 환자 20예중에서 6예가 면역요법중에 발생했다고 보고했으며 이들은 여러가지 항원을 이용했고 면역요법 시행 10년후에 생긴 1예를 제외한 5예에서는 면역요법 시행 6개월 이내에 혈관염 증상이 발생하였다. 이들 대부분에서 cryoglobulinemia, Clq-binding의 증가 및 CH₅₀의 감소 등 혈중 면역복합체 형성의 증거가 있었으며 발병기전으로는 알레르겐이 미지의 내인성 숙주 항원과 교차반응이 있는 항체를 유도함으로써 면역복합체 형성에 간접적으로 관여했을 것으로 추측하였고 면역요법중에 면역복합체 증상이 생기면 면역요법을 중지해야 한다고 하였다. 또한 Taylor 등¹⁹⁾은 면역요법 6주후 과민성 혈관염이 발생한 예를 보고했으며 이경우 면역복합체 형성의 증가는 없었으나 이는 Phanuphak 경우보다 주입항원의 양이 적은 것 때문으로 생각되며 주입항원이 간접적으로 영향을 주었을 것으로 생각된다고 하였다.

본 증례의 경우 진단이 늦어져 면역복합체에 대한 체계적인 검사는 이루어지지 않았으나 크론씨병을

의심할만한 증상 발현전에 수년간 면역요법을 시행하였으므로 장기간에 걸친 알레르겐 투여로 생성된 면역복합체에 의한 크론씨병의 유발 또는 적어도 이 질환의 경과를 악화시켰을 가능성은 배제할 수 없을 것으로 생각된다. 그리고 본 증례가 면역복합체에 의해 발생한 질환이 확실하다면 본예의 면역요법에 사용된 알레르겐 가운데 면역복합체 형성 가능성이 있는 것으로 알려진 곰팡이 항원이 포함된 사실이 그 원인 인자의 하나가 될 수도 있음을 고려해야 할 것 같다.

이상을 종합해 볼때 면역요법에 따른 부작용의 하나로 면역복합체 질환의 가능성을 고려해야 하며 차후 면역요법에 대한 안정성과 장기간 사용시 부작용에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 기관지 천식환자에서 알레르기 면역요법 시행중 병발한 크론씨병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

- Abstract -

A Case of Crohn's Disease Developed During Immunotherapy in Patient with Bronchial Asthma

Moon Soo Kang, M.D., Cheon Il Kang, M.D.,
Young Ik Seo, M.D., Youn Keun Hwang, M.D.,
Young Hwan Choi, M.D., Jong Myung Lee, M.D.
and Nung Soo Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kyungpook National University, Taegu, Korea*

Crohn's disease is an indolent, chronic inflammatory disorder capable of involving the entire alimentary tract.

The exact etiology and pathogenesis remain unknown despite a long and intensive research, but the finding of various abnormalities of the immune response in patients with Crohn's disease has led to the concepts that immune mechanisms are involved in the pathogenesis of this disease.

Recently, we have experienced a case of Crohn's disease which developed during immunotherapy for 7 years in a 17-year-old asthmatic patient.

Since immunotherapy results in the formation of IgG antibodies directed against the immunizing antigens, the production of circulating immune complex(CIC) consisting of IgG antibodies and antigenic components contained in the immunotherapy extracts theoretically could occur.

Though the over-all risk of CIC-mediated disease in patients undergoing immunotherapy is presumably extremely low, we postulate the immunotherapy could be responsible for the occurrence and/or aggravation of

Crohn's disease in this patient.

A probable causal role of immunotherapy in Crohn's disease clearly requires further investigations.

REFERENCES

- 1) Crohn BB, Ginzberg L, Oppenheimer GD : Regional ileitis : A pathological and clinical entity. JAMA 99 : 1323, 1932
- 2) 최원 · 조영국 : Crohn's disease의 임상적 고찰. 대한외과학회지 14 : 747-55, 1972
- 3) 김광호 · 민진식 : Crohn's disease 12례의 대한 임상적 고찰. 대한외과학회지 16 : 477-82, 1974
- 4) Mayer L, Eisenhardt D : Lack of induction of suppressor T cells by intestinal epithelial cells from patients with inflammatory bowel disease. J Clin Invest 86 : 1255-60, 1990
- 5) Ligamusk M, Simon P, Karmeli F, Rachmilewitz D : Role of interleukin 1 in inflammatory bowel disease-enhanced production during active disease, Gut 31 : 686-89, 1990
- 6) Elmgreen J, Wilk H, Nielsen OH : Demonstration of circulating immune complexes by the indirect leukocyte phagocytosis test in chronic inflammatory bowel disease. Acta Med Scand 218 : 73-8, 1985
- 7) Shorter RG, Cardoso M, Huizanga KA, Remine SG, Spencer RJ : Further studies of in vitro cytotoxicity of lymphocytes for colonic epithelial cells. Gastroenterology 57 : 30-8, 1969
- 8) MacDermott RP, Nash GS, Auer IO, Shlien R, Lewis BS, Madassery J : Alterations in serum immunoglobulin G subclassess in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology 96 : 764-68, 1989

- 9) Sieber G, Herrmann F, Zeitz M, Teichmann H, Ruhl H : Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with Crohn's disease. *Gut* 25 : 1255-56, 1984
- 10) Lamster IB, Rodrick ML, Sonis ST, Falchuk AM : An analysis of peripheral blood and salivary polymorphonuclear leukocyte function, circulating immune complex levels and oral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Periodontol* 53 : 231-38, 1982
- 11) Halstensen TS, Mollnes TE, Brandtzaeg P : Persistent Complement activation in submucosal blood vessels of active inflammatory bowel disease : Immunohistochemical evidence. *Gastroenterology* 97 : 10-9, 1989
- 12) Kraft SC, Fitch FW, Kirsner JB : Histologic and immunohistochemical features of colitis in rabbits. *Am J Pathol* 43 : 913-23, 1963
- 13) Mee AS, McLaughlin JE, Hodgson HJF, Jewell DP : Chronic immune colitis in rabbits. *Gut* 20 : 1-5, 1979
- 14) Strober W : Animal models of inflammatory bowel disease-an overview. *Digestive diseases and science*. 30 : 3-10, 1985
- 15) Levinson AI, Summers RJ, Lawley TJ : Evaluation of the adverse effects of longterm hyposensitization. *J Allergy Clin Immunol* 62 : 109-114, 1978
- 16) Stein MR, Brown GL, Lima JE : A laboratory evaluation of immune complexes in patients on inhalant immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 62 : 211-16, 1978
- 17) Rocklin RE : Clinical and immunologic aspects of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and/or allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 72 : 323-34, 1983
- 18) Phanuphak P, Kohler PF : Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med* 68 : 479-85, 1980
- 19) Taylor RJ : Hypersensitivity vasculitis occurring in a patient receiving immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 86 : 889-90, 1991
- 14) Strober W : Animal models of inflammatory