

경구용 부데소나이드로 치료한 공통가변성 면역결핍증에서의 설사

단국대학교 의과대학 내과학교실

전지현 · 임도형 · 박창현 · 권혁찬 · 정지연 · 박건우 · 이순일

Effective Treatment of Intractable Diarrhea Associated with Common Variable Immunodeficiency with Oral Budesonide

Ji Hyun Jeon, Do Hyoung Lim, Chang Hyun Park, Hyeok Chan Kwon, Ji Yeon Jung, Keon Woo Park, and Soon Il Lee

Department of Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic primary antibody deficiency syndrome and has a high prevalence of gastrointestinal complications. We report the case of a 36-year-old male with CVID who presented with chronic intractable diarrhea and malabsorption. A comprehensive evaluation revealed no secondary causes of his symptoms. He was treated symptomatically without improvement. After receiving systemic steroid treatment, his symptoms improved, but returned soon after tapering the steroid. When he was subsequently administered oral budesonide, his symptoms and quality of life improved; this effect lasted for 20 months without unacceptable side effects. (Korean J Med 2014;86:637-640)

Keywords: Common variable immunodeficiency; Diarrhea; Steroid

서 론

공통 가변성 면역결핍증(common variable immunodeficiency, CVID)은 임상적으로 가장 흔한 일차성 항체 결핍 증후군이며 저감마글로불린혈증, 재발성 세균 감염, 자가면역 질환 및 종양의 높은 발생률을 특징으로 한다[1,2]. 공통 가변성 면역결핍증의 유병률은 국가마다 다양하나[3] 최근 보고에 의하면 한국에서의 유병률은 약 100만 명 중 1명으로 비교적 매우 낮다[4].

공통 가변성 면역결핍증에서는 위장관계 합병증이 흔하

다고 알려져 있다[1]. 치료하지 않은 환자 중 최대 60%에서 만성 설사, 10%에서 체중감소가 동반된 흡수장애가 발생한다[5]. 공통 가변성 면역결핍증의 주요 치료법은 간헐적인 정맥 내 면역글로불린 투여(intravenous immunoglobulin, IVIG)를 통한 대체 치료이다. 하지만 정맥 내 면역글로불린 주사 요법은 설사를 비롯한 위장관계 증상의 치료에는 효과적이지 않다. 따라서 공통 가변성 면역결핍증에서의 위장관계 질환은 항체 결핍 때문이 아니라 T-세포 매개성 결함 때문인 것으로 받아들여지고 있다[6]. 공통 가변성 면역결핍증 환자의 설사는 주로 대증적인 치료를 한다. 글루텐 제한 식이에

Received: 2013. 7. 15

Revised: 2013. 8. 22

Accepted: 2013. 9. 9

Correspondence to Do Hyoung Lim, M.D.

Department of Medicine, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-715, Korea
Tel: +82-41-550-3294, Fax: +82-41-550-7058, E-mail: dos143@gmail.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

대한 반응은 다양하며 전신적 스테로이드는 설사를 개선하지 만 장기적인 사용에는 부작용이 따라 제한적으로 사용된다[7].

경구용 부데소나이드(budesonide) (Entocort EC; Astrazeneca AB, Sodertalje, Sweden)는 간에서 약 90%가 대사되어 전신작용은 비교적 낮으면서 장관의 항염증 작용을 줄여주는 독특한 스테로이드 제제이다. 경구용 부데소나이드는 회장 및 상행결장의 크론병 치료에 효과적이고 안전한 것으로 이미 입증되었다. 일부 연구에서 경구용 부데소나이드로 공통 가변성 면역결핍증 환자의 위장관계 증상을 효과적으로 치료했음이 보고되었다[8,9].

저자들은 만성 난치성 설사, 흡수 장애, 삶의 질 저하가 동반된 공통 가변성 면역결핍증 환자를 경구 부데소나이드로 효과적으로 치료한 1예를 보고하고자 한다.

증 례

36세의 남성 환자가 저감마글로불린혈증을 주소로 내원했다. 환자는 22세에 재발성 부비동염으로 부비동 수술, 23세에 맹장절제술을 시행받았다. 2006년부터는 화농성 객담을 동반한 기침, 간헐적인 발열이 자주 재발하여 치료받았고 최근에 세균성 폐렴 치료를 위해 본원 호흡기내과에 입원하였고 저감마글로불린혈증이 발견되었다.

내원 당시의 총 단백은 4.6 (6.4-8.3) g/dL, 알부민은 3.6 (3.4-4.8) g/dL였으며 혈청 면역글로불린 G, A, M 수치는 각각 143 (정상: 700-1,600) mg/dL, 25 (정상: 70-400) mg/dL, 18 (정상: 40-230) mg/dL였고 재검에서도 각각 198 mg/dL, 25 mg/dL, 17 mg/dL를 보였다. 혈청 및 요 단백 전기영동과 면역 전기영동에서 저감마글로불린혈증이 나타났다(Fig. 1). 전체 혈구 계산, 종합대사패널, B형 및 C형 간염, HIV 검사, 항핵항체 등을 포함하여 당시 실시했던 다른 검사들은 모두 정상이었으며 악성 질환을 감별하기 위하여 시행한 흉부, 복부 골반 전산화 단층촬영 및 전신 양전자 방출 단층촬영에서도 모두 음성이었다. 면역글로불린 G 아형의 수치는 1군-4군 모두가 감소했다. 총 백혈구 수는 13,090/μL였고 백혈구 아형은 호중구 71.1%, 림프구 20.4%, CD4 T-세포 695 (정상: 480-1,580)/μL, CD 8 T-세포 1,946 (정상: 210-1,030)/μL, B-세포 83 (정상: 110- 590)/μL였다. 현재 폐렴구균 항체 검사를 실시할 수 없었기 때문에 A형 간염 및 MMR (measles, mumps and rubella) 백신에 대한 환자의 항체 반응을 평가했다. 예방

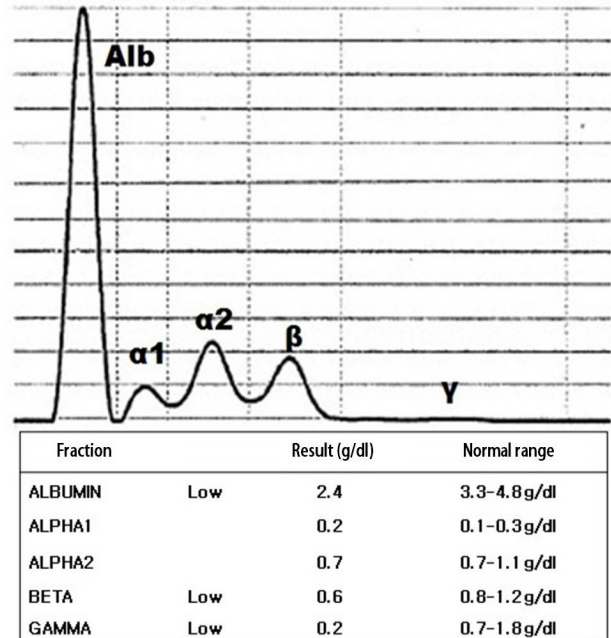


Figure 1. Serum protein electrophoresis of the patient showed hypogammaglobulinemia.

접종 전후로 A형 간염 및 MMR 백신에 대한 항체반응은 모두 음성이었다. 환자는 공통 가변성 면역결핍증으로 진단되어 2009년 12월부터 3주 간격으로 정맥 내 면역글로불린 투여를 시작하였다.

진단 당시 환자는 복부 불편감과 하루에 약 10회에 이르는 물 같은 설사가 있었고 3개월 동안 6 kg의 체중감소가 있었다. 대장 내시경 검사에서 장 점막은 정상이었으며 복부 골반 전산화 단층촬영에서도 특별한 병변이 발견되지 않았다. 검사상 정상으로 나타났기 때문에 로페라마이드(loperamide, 하루 8알)로 대증 치료를 시작하였으나 임상 증상은 뚜렷하게 개선되지 않았다. 진단 3개월 후 환자는 상하지의 마비와 흉부의 답답함 및 전신 근육 통증을 호소하였다. 환자의 종합대사패널에서는 심각한 설사로 인한 대사성 산증, 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증이 나타났다. 환자는 정맥 내 수액 요법과 전해질 교정 이후 빠르게 회복되었으나 이후 6개월 동안 이와 비슷한 증상으로 여섯 차례 입원해야 했다. 이에 우리는 전신 스테로이드(프레드니솔론; prednisolone 1 mg/kg) 치료를 시작하기로 했고 치료 후 환자의 임상 증상이 빠르게 호전되었다. 전신성 스테로이드 치료를 시작한 후 환자는 하루에 3-4회로 배변 횟수가 감소하였고 식욕이 늘어나 약 4개월에 걸쳐 프레드니솔론의 용량을 점차 줄여갔다. 하지만

스테로이드 중단 후 전신 마비와 물 같은 설사는 다시 악화되었다.

환자의 설사에 대해서 이차적인 원인 감별을 위하여 상부 위장관내시경, 대장 내시경, 복부 골반 전산화 단층촬영, 대변 기생충 검사, 대변 배양 검사 및 *Giardia lamblia* 대변 배양을 다시 실시하였고 진단 검사 결과는 모두 정상이었다. 당시 환자가 호소한 다발성 관절통을 진단하기 위한 골밀도 검사와 전신 골스캔도 실시하였다. 골밀도 검사상 첫 번째 요추와 대퇴골 경부의 T-점수는 각각 -2.6점과 -3.1점이었고 전신 뼈 스캔에서 양쪽 늑골과 첫 번째 요추에 골절을 시사하는 다발성 열소(hot lesion)가 발견되었다. 우리는 심한 골다공증과 같은 부작용이 전신 스테로이드 요법 때문으로 판단하여 경구용 prednisolone을 경구용 부테소나이드로 바꾸어 치료하기로 결정하였다. 경구용 부테소나이드 치료를 시작하고 얼마 지나지 않아 환자의 위장관계 증상이 점진적으로 개선되었다. 경구용 부테소나이드 치료를 시작한 지 약 10개월이 경과되었을 때 환자의 배변 횟수는 하루 2-3회로 감소하였고 대변양상도 정상 변 형태로 개선되었으며 복부 불편감과 마비 증상도 완전히 해소되었다. 환자는 현재까지 특별한 부작용 없이 경구용 부테소나이드를 복용 중이다.

고 찰

많은 공통 가변성 면역결핍증 환자들이 설사, 체중 감소가 동반되는 특발성 흡수 장애를 보이며 이러한 증상들은 환자들의 삶의 질에 큰 영향을 미칠 수 있다. 본 증례에서 환자는 종합적인 검사를 통해 가능성 있는 이차적 설사 원인은 배제하였고 식이와 보조적 약물에 대한 반응이 제한적임을 확인하였다. 정맥 내 면역글로불린 투여 요법으로 혈청 면역글로불린 수치를 유지할 수 있었으나 설사 및 흡수장애가 계속되었기 때문에 이 위장관계 증상의 원인은 단순한 항체 결핍이 아닌 T-세포 기능 부전과도 연관이 있다는 가정을 뒷받침할 수 있다[6]. 현재까지 공통 가변성 면역결핍증 환자에서 발생하는 설사의 병태생리학에 대해서는 거의 알려진 바가 없으나 위장관의 세포자멸사의 증가, 형질세포의 감소, 종양괴사인자- α (TNF- α) 시스템의 지속적 활성화 등과 관계가 있는 것으로 알려져 있다[6,10].

공통 가변성 면역결핍증 환자에서 원인을 알 수 없는 설사의 치료 방법은 매우 제한적이다. 가장 중요한 것은 치료

를 시작하기 전에 감염성 혹은 염증성 병변과 같은 설사의 이차 원인을 배제하는 것이다. 전신 스테로이드는 공통 가변성 면역결핍증 환자의 설사를 개선할 수 있다. 글루코코르티코이드는 T 세포에 영향을 미쳐 부분적으로 면역 및 염증 반응을 억제한다. 그러나 본 증례의 환자에서도 나타났듯이 장기 치료 중 발생하는 전신 부작용으로 인해 제한적으로만 사용된다[7]. 2007년 Elnachev 등[8]은 경구용 부테소나이드로 설사가 동반된 공통 가변성 면역결핍증을 효과적으로 치료한 증례를 처음으로 보고하였고, 이후 다른 연구에서도 경구용 부테소나이드로 공통 가변성 면역결핍증 환자의 설사를 성공적으로 치료했음을 보고하였다[9]. 현재까지 스테로이드, 특히 경구용 부테소나이드는 공통 가변성 면역결핍증 환자의 위장관 증상의 치료에 효과적인 것으로 알려져 있으며 그 외에도 azathioprine이나 6-mercaptopurine과 같은 면역조절제도 치료 방법이 될 수 있다[3,6].

본 환자는 공통 가변성 면역결핍증에서 발생한 만성 설사를 장기 부작용 없이 경구용 부테소나이드로 성공적으로 치료한 국내 첫 증례로 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

공통 가변성 면역결핍증은 가장 흔한 일차성 항체 결핍 증후군의 하나로 많은 환자에서 위장관 증상이 동반된다. 현재까지 전신 스테로이드 치료가 효과적인 것으로 알려졌으나 전신 부작용으로 그 사용이 제한적이다. 경구용 부테소나이드 치료는 전신 부작용 없이 공통 가변성 면역결핍증의 위장관 증상 개선에 효과적인 약물이다.

중심 단어: 공통 가변성 면역결핍증; 설사; 스테로이드

REFERENCES

1. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008;372:489-502.
2. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006;5:465-470.
3. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009;145:709-727.

4. Rhim JW, Kim KH, Kim DS, et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27: 788-793.
5. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001;321:42-48.
6. Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6: 377-383.
7. Lai Ping So A, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Semin Gastrointest Dis* 1997;8:22-32.
8. Elnachef N, McMorris M, Chey WD. Successful treatment of common variable immunodeficiency disorder-associated diarrhea with budesonide: a case report. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1322-1325.
9. Córdova Guevara H, Guarner Aguilar L. Effective treatment of common variable immunodeficiency associated diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:215-219.
10. Aukrust P, Lien E, Kristoffersen AK, et al. Persistent activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency: possible immunologic and clinical consequences. *Blood* 1996;87: 674-681.