대한내과학회지: 제 93 권 제 4 호 2018 https://doi.org/10.3904/kjm.2018.93.4.364

Interpretation of diagnostic test

장질환에 있어서 Fecal Calprotectin의 적절한 사용

경북대학교 의과대학 내과학교실

김 은 수

Optimal Usage of Fecal Calprotectin for Intestinal Diseases

Eun Soo Kim

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

서 론

궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)과 크론병(Crohn's disease, CD)으로 대표되는 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 위장관에 만성적으로 반복되는 염증이 특징적이며 국내를 비롯하여 아시아에서 발생빈도가 증가하고 있다. IBD는 평생 관리해야 하는 질환이어서 환자의 삶의 질에 큰 영향을 미친다. 위장관의 염증을 조기에 발견하고 적절하게 모니터링 하는 것이 IBD의 관리에 있어 매우 중요하다. 그러나 복통, 설사, 소화불량 등의 위장관 증상은 장 염증 상태를 반영하는 하나의 수단이 되지만 매우 주관적이고 비특이적이며 C-reactive protein (CRP), 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 등과 같은 혈청 표지자들도 널리 사용되기는 하나 IBD를 진단하는 민감도와 특이도가 낮다. 현재로서는 내시경이 장 염증을 가장 잘 나타내는 검사법이지만 다른 검사에 비하여 비싸고 침습적이라는 단점이 있다. 따라서 간단하고 빠르고 덜 침습적이며 동시에 효과적인 검사법이 필요하며 최근 여러 연구에서 fecal calprotectin (FC)의 효과가 보고되고 있다. 본고에서는 장질환, 특히 IBD에 있어 FC의 사용법과 성적에 대하여 알아보고자 한다.

본 론

Calprotectin

Calprotectin은 1980년에 과립 백혈구 혹은 과립구에서 처음으로 분리되었는데 주로 중성구에서 발견되는 칼슘과 아연결합 단백이다[1]. 세포가 사멸되거나 파괴되었을 때 분비되므로 대변에서 발견되는 경우는 중성구들이 장관 벽으로 이동해서 침윤되었다는 것을 의미한다. 따라서 위장관에 염증이 있는 경우에 대변에서의 FC 농도가 증가하게 되는 것이다[2]. Calprotectin은 대변에서 세균에 의하여 잘 분해되지 않기 때문에 실온에서도 거의 1주일 가량 안정적으로 유지된다[3].

대변 calprotectin의 정상 범위

임상에 적절하게 사용하기 위해서는 FC의 표준화된 cut-off 값이 중요하다. 대부분의 연구에서는 50 μg/g을 cut-off 값으로 설정하지만 IBD 환자에서는 이보다 더 높은 값이 적절하다는 의견들이 제시되었다[4]. FC 농도는 나이에 따라서 변하는 특징이 있다. 신생아의 경우 장관의 투과성이 높아 FC 농도가 높게 측정된다. 이 농도는 4-17세가 되어야

Correspondence to Eun Soo Kim, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +82-53-200-5968, Fax: +82-53-200-5879, E-mail: dandy813@hanmail.net

Copyright © 2018 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.

성인과 비슷하게 됨을 주지해야 한다.

한 메타분석에서 FC는 cut-off 값을 50 μg/g으로 하는 경우에 건강한 성인에서 95% 민감도와 91%의 특이도를 보인다[5]. IBD 진단에 있어서는 50 μg/g보다는 100 μg/g으로 설정할 경우, 더 높은 정확도를 보였다[6]. 반면, 질환의 활성도 확인은 FC를 250 μg/g으로 설정하였을 때 민감도와 특이도가 각각 80-90%, 75-82%로 연구마다 다양하게 나타났다[7,8]. IBD의 진료에 있어 적절한 cut-off 값에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

대변 calprotectin 결과에 영향을 주는 인자

FC는 대변에서 안정적이지만 실제 환자에서는 하루 동안에도 다양한 농도로 측정된다. 18명의 활동성 궤양성 대장염 환자들에서 하루 동안의 FC 변화를 측정하였는데, 특히 FC 농도가 높은 군과 심한 활동성 환자들에서 변화가 심하였다[9]. 또한 배변 사이의 주기가 긴 경우에 농도가 높게 나와서 주로 아침 첫 배변에서 검사할 것을 권장한다. 혈변보다는 점액 변이나 무른 변에서 FC 농도가 높았다. FC 결과에 영향을 주는 특정 음식은 없으나 음주는 높은 FC를 보이는 환자에서 결과에 변화를 줄 수 있어 검사 전에 삼가해야 한다. 비스테로이드 진통소염제, 아스피린과 양성자펌프억제제 복용은 FC 농도를 높일 수 있어서 결과 해석에 주의를 요한다[10].

기능성 질환과 기질성 질환의 감별에서 대변 calprotectin의 역할

과민성 장증후군과 같은 기능성 질환에서 IBD 환자를 감별하는 것은 매우 중요하며, 대장 내시경이 중요한 역할을 한다. 덜 침습적인 검사법이 있다면 감별 진단을 위하여 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각되며, 특히 대장 내시경을 쉽게 시행하지 못하는 소아에서는 더욱 유용할 것이다. 대장 내시경 시행을 위하여 내원한 870명 환자를 대상으로 한 연구에서 FC는 종양 질환이나 IBD를 감별하는 데 89%의 민감도와 62%의 특이도를 보였다[11]. 2,475명의 환자를 분석한 메타 연구에서는 FC는 기질성 질환을 감별하는데 83%의 민감도와 84%의 특이도를 보였다[4]. 특히 FC는 다른 염증 마커인 CRP, ESR보다 더 우수한 정확도를 보여 기능성 질환 환자에서 불필요한 대장 내시경을 피할 수 있는 유용한 검사임을 증명하였다. FC를 선별 도구로 사용하였을 때 성인에서 불필요한 대장 내시경을 67% 감소시켰고 소아에서도 35% 감소시켰다[12].

내시경 활성도 모니터링

IBD에서 FC는 내시경 및 조직 염증 활성도와 잘 일치한다는 연구들이 발표되었다. CD의 내시경 활성도 점수인 simple endoscopic score for CD (SES-CD)와 FC가 잘 일치하며 cut-off 값을 70 μg/g으로 하였을 때 내시경 활동성을 보이는 IBD 환자를 89%의 민감도, 72%의 특이도와 87%의 정확도로 감별하였다[13]. 또한 FC는 UC의 내시경 활성도 점수인 UC endoscopic index of severity (UCEIS)와도 잘 일치하였다[14]. 최근 13개의 연구를 분석한 메타 연구에 의하면 FC는 CD보다는 UC에서 더 우수한 결과를 보였다[7]. 다른 메타 연구에서도 FC가 내시경 활성도를 진단할 수 있는 정확도는 CD보다 UC에서 높게 나타나 내시경 활성도를 보이는 IBD, 특히 UC를 진단할 수 있는 민감한 바이오마커로 제시되었다[15].

질환의 재발 예측

높은 FC를 보이는 IBD 환자의 90%가 향후 1년 내에 재발한 반면, 낮은 농도의 FC를 보이는 환자는 10%에서만 재발하였다[16]. FC의 cut-off 값을 50 μg/g으로 한 경우에 90%의 만감도와 83%의 특이도로 재발을 예측할 수 있었다. FC는 ESR과 CRP에 비하여 재발 예측의 높은 정확도를 보여[16], 이는 FC가 위장관 염증을 직접적으로 반영하는 지표임을 알 수 있다. 한 연구에서 FC 300 μg/g 이상은 IBD 재발의 독립적 위험인자였다[17].

IBD 환자에서 tumor necrosis factor 억제제를 중단하고 1년간 추적하였을 때 내시경 재발이 확인되기 2개월 전부터 FC 농도가 증가하기 시작하였고 관해를 유지한 환자에서는 FC가 정상으로 유지되었다[18]. 또한 infliximab을 유지요법으로 사용한 환자에서도 FC는 첫 2개월내 재발을 예측할 수 있었다. FC는 CD에 비하여 UC에서 우수하게 재발을 예측하였다. 다른 연구에서 FC는 UC와 대장 침범 CD의 재발과 연관이 있었으나 회장 CD에서는 일치도가 높지 않았다[19].

치료 반응 모니터링

FC는 치료 반응에 따른 염증 상태를 잘 반영한다. UC 환자들을 18주간 추적하면서 연속적으로 FC를 측정하였을 때 FC 농도의 감소는 내시경, 조직학, 임상 활성도의 호전과 관련이 있었다[20]. Infliximab과 adalimumab을 사용하고 임상

관해를 이룬 IBD 환자에서 FC도 함께 정상화되었다[21]. Ho 등[22]은 심한 UC 환자에서 스테로이드와 infliximab에 반응이 없던 군과 수술한 군에서 FC가 높았고, cut-off 값을 1,922.5 μg/g으로 하였을 때 수술을 예측하는 민감도와 특이도가 각각 24%와 97.4%라고 하였다.

CD 수술 후 재발 예측

CD는 수술 후 높은 재발률을 보이므로 재발을 예측할 수 있는 유용한 지표가 요구된다. 회장과 대장을 절제한 후 증상이 없는 86명의 CD 환자에서 내시경 재발 소견을 보인 군이 관해군보다 의미 있게 높은 FC 수치를 보였고, 이를 가장 잘 예측하는 cut-off 값은 100 μg/g이었다[23]. 수술 후 재발을 예측할 수 있는 민감도, 특이도와 음성 예측도는 각각 95%, 54%와 93%였다. 다른 연구에서도 FC 200 μg/g 이상은 수술 1년 후 내시경 재발을 민감도 63%와 특이도 75% 정도로 예측할 수 있어 FC가 수술 후 재발 예측에 유용한 표지인자임을 제시하였다[24]. 그러나 FC가 높은 경우에도 재발 유무는 추가적인 내시경 검사로 확인해야 한다.

Figure 1. Abdominal computed tomography enterography shows multiple eccentrically thickened walls at ileum indicated by arrows.

증 례

28세 여자가 2개월 간의 복통으로 방문하였다. 주로 배꼽 주위에 쑤시는 양상의 통증이었으며 1-2시간 지속되었고 배변이나 식사와 관련 없이 발생하였다. 1년 전에 동일한 증상으로 다른 병원에서 위내시경 및 대장 내시경을 시행하였으나 특이 소견이 없어 과민성 장증후군으로 치료받은 병력이

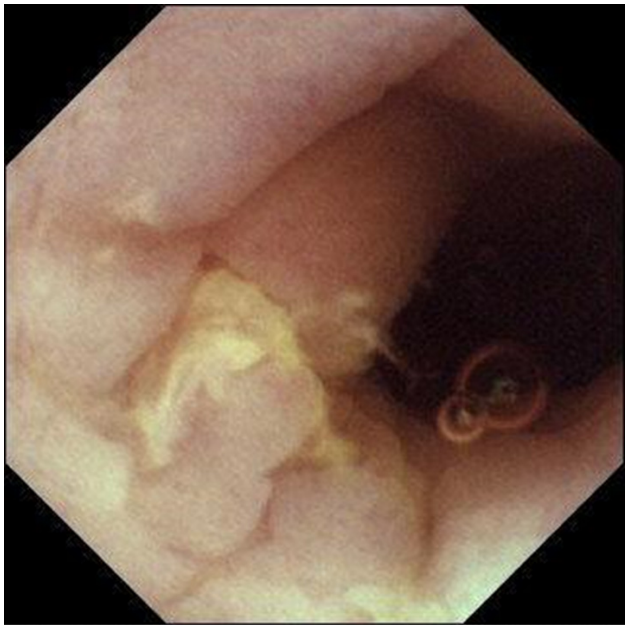

Figure 2. Capsule endoscopy image shows an irregularly shaped ulcer located in the ileum.

Table 1. Limitations of fecal calprotectin

Some patients are not willing to provide stool samples.
Considerable single-day intra-individual variation in patients with active UC has been reported.
No validated cut-off value in FC assays exists to define active IBD or remission.
Several organic diseases, such as infectious gastroenteritis, colorectal cancer, diverticulitis, microscopic colitis, liver cirrhosis, and food allergy, are associated with elevated levels of FC.
FC cannot be used to distinguish CD from UC.
FC is less useful for children than adults.
The accuracy of FC for detecting disease activity is higher in UC than in CD.

UC, ulcerative colitis; FC, fecal calprotectin; IBD, inflammatory bowel disease; CD, Crohn's disease.

있다. 무른 변 양상으로 하루 1-2회 배변하였고 혈변이나 체중감소는 없었다. 8년 전 항문농양 및 누공으로 치료받은 과거력이 있었다.

신체 진찰에서 혈압 110/62 mmHg, 맥박 86회/분, 체온 36.4℃였고 복부는 부드럽고 압통은 없었다. 혈액 검사에서 혈색소 9.1 mg/dL로 낮았고 CRP를 포함한 다른 검사에서는 특이 소견이 없었다. 다시 시행한 대장 내시경에서도 말단 회장을 포함한 전체 대장 점막에서 특이 소견이 없었으나 항문누공 치료 병력과 빈혈 소견 등 알람 징후를 보여주고 있어 기질적 장질환을 감별하기 위하여 FC 검사를 시행하였고 수치는 2,000 μg/g (정상 < 50)을 초과하였다. 소장의 염증을 확인하기 위하여 시행한 전산화단층 소장 조영술에서 회장 부위에 다발성으로 장관벽이 두꺼워져 있는 소견이 관찰되었고 협착 병변은 보이지 않았다(Fig. 1). 캡슐 내시경에서는 전산화단층촬영에서 보이는 병변과 동일한 부위에서 다발성 궤양 소견이 관찰되어(Fig. 2) 소장을 침범한 CD로 진단하였다. 소장 만을 침범하는 CD는 서양과 비교되는 국내 CD의 특징 중 하나이므로 장기간의 복통을 호소하는 환자에서 대장 내시경이 정상이라고 과민성 장증후군으로 진단하는 것은 매우 위험하며 본 증례와 같이 FC가 기능성 장질환과 기질적 장질환의 감별에 FC 검사가 큰 도움이 될 수 있다.

결 론

Calprotectin은 손상된 중성구에서 분비되는 안정된 단백물질로 위장관 염증을 직접적으로 반영해주는 표지자이다. 최근 많은 연구들은 FC가 IBD의 진단과 활성도 모니터링, 재발 예측과 치료 반응 예측 등에 효과가 있음을 보고하면서 IBD 진료에서 유용한 검사법임을 제시하였다. 그러나 현재까지 명확한 cut-off 값이 정의되지 않았고 소아 및 소장 CD 등에서 효용성이 낮은 점 등의 제한점(Table 1)을 잘 알고 임상에서 적절하게 사용하려는 노력을 기울여야 할 것이다. 특히 비특이적인 위장관 증상을 보이는 환자에서 혈변, 빈혈, 체중감소 알람 징후가 있는 경우는 FC 값과 관계없이 적극적인 추가 검사를 시행해야 한다.

중심 단어: 대변 칼프로텍틴; 염증성 장질환

REFERENCES

1. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2001;7:460-465.
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut 2006;55:426-431.
3. Røseth AG, 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.
4. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2009;41:56-66.
5. 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.
6. Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, et al. Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? Frontline Gastroenterol 2015;6:14-19.
7. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis 2014;20:1407-1415.
8. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, et al. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1043-1052.
9. Lasson A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2015;9:26-32.
10. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. Gut 1999;45:362-366.
11. Meucci G, D'Incà R, Maieron R, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: a multicenter prospective study. Dig Liver Dis 2010;42:191-195.
12. 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.
13. 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.
14. Taghvaei T, Maleki I, Nagshvar F, et al. Fecal calprotectin and ulcerative colitis endoscopic activity index as indicators of

mucosal healing in ulcerative colitis. Intern Emerg Med 2015;10:321-328.
15. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2015;110:802-819; quiz 820.
16. 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.
17. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. Gastroenterology 2012;142:63-70.e5; quiz e31.
18. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNFα -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? J Crohns Colitis 2015;9:33-40.
19. García-Sanchez V, Iglesias-Flores E, González R, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? J Crohns Colitis 2010;4:144-152.
20. Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2004; 39:1017-1020.
21. Molander P, af Björkesten CG, Mustonen H, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFα blocking agents. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2011-2017.
22. 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.
23. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2015;110:865-872.
24. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2006;10:17-22.