

## 크론병 환자에서 *Trichuris suis ova* 치험 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

정인수 · 박효진

### Therapy using *trichuris suis ova* in a patient with crohn's disease

In Su Jung, M.D., Hyojin Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Crohn's disease (CD) is one of the chronic inflammatory bowel diseases of unknown etiology. It may develop in any part of the gastrointestinal tract, with periods of remission and relapse of symptoms. The incidence of CD has increased rapidly during the past several decades. CD is generally treated with 5-aminosalicylic acid, steroids, immunomodulators such as azathioprine, and the monoclonal antibody for TNF- $\alpha$  known as infliximab. Patients with CD demonstrate immune dysregulation and excessive Th1 inflammatory response. Helminths induce strong Th2 immune responses that can inhibit or down-regulate the host Th1 immune response to unrelated, concomitant parasitic, bacterial, and viral infections. This response may be beneficial in CD, since recent studies have reported that *Trichuris suis ova* can be used as a therapeutic agent for CD. *Trichuris suis* is a porcine whipworm genetically related to *Trichuris trichiura*, the human whipworm. We report a therapeutic experience using *Trichuris suis ova* in a patient with CD. (Korean J Med 74:S7-S11, 2008)

**Key Words** : Crohn's disease; *Trichuris suis*

### 서 론

크론병은 원인불명의 만성 염증성 장질환으로 위장관 어느 곳에서나 발생할 수 있고, 관해와 재발을 반복한다. 우리나라에서는 서구보다 발생 빈도가 적고 연구가 적은 실정이지만, 점점 증가하는 추세이다<sup>1,3)</sup>. 크론병의 치료는 염증을 억제하고 증상을 호전 시키는데 초점을 맞추어 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 및 스테로이드가 일차 치료약으로 사용되고, 이에 불응하거나 스테로이드 의존 환자에서는 azathioprine, methotrexate 등의 면역조절제나, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )에 대한 단클론 항체인 infliximab 등이 사용된다. 또한 최근에는 새로운 생물학적 치료 약제들이 연

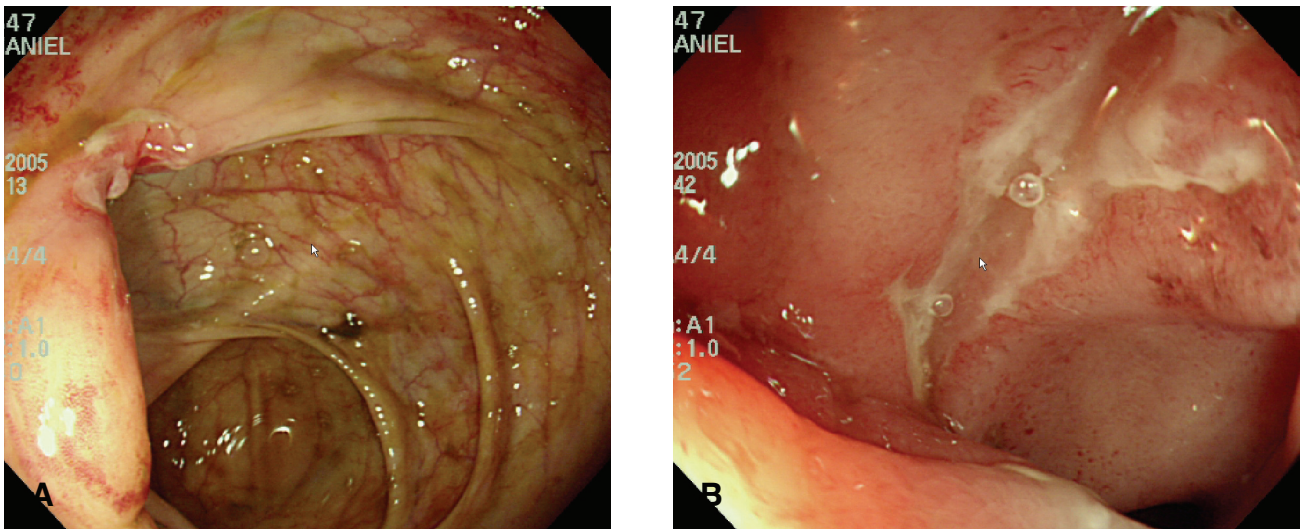
구 개발되고 있다<sup>4)</sup>.

크론병은 면역계의 조절이상으로부터 발생하는 것으로 여겨지는데, 장점막에서 T helper 1 (Th1) 형 염증 반응이 크게 활성화되어 있다. 보조 T-세포에는 Th1 또는 T helper 2 (Th2) 세포 두 가지의 아군이 존재하는데 두 아군 사이에는 활성화를 유도하는 자극의 종류가 다르고 면역 반응이 상이하여 상호 배타적이다<sup>5-7)</sup>. 지속적인 항원에 노출로, Th1 형태는 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), leukotriene, TNF- $\alpha$ 를 분비하고, Th2 형태는 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10, IL-13을 분비한다. Th1 사이토카인들은 지연형 과민반응, 대식세포 활성화, 세포독성을 매개하고, Th2 사이토카인들은 호산구 증가증, B세포 증식을 매개하고, 또한 지연형 과민반응, 대식세포 활성화,

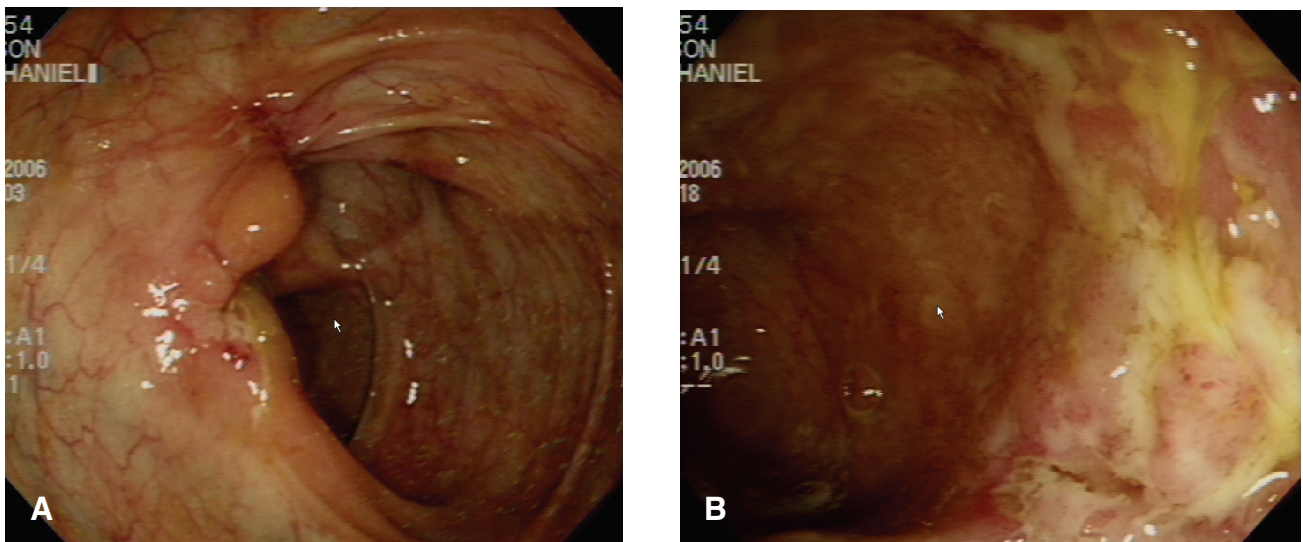
• Received : 2007. 2. 25

• Accepted : 2007. 4. 3

• Correspondence to : Hyojin Park, M.D., Department of internal medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea E-mail : hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr



**Figure 1.** Colonoscopic findings show an active ulceration with diffuse mucosal erythema in IC valve (A) and show a longitudinal deep ulceration in terminal ileum (B).



**Figure 2.** Colonoscopic findings after 1 year later show no specific change in IC valve (A) and terminal ileum (B).

세포독성을 억제한다<sup>5, 6</sup>. 기생충과 기생충란은 점막의 Th2 반응을 강력하게 자극하고, 이러한 반응은 다른 기생충이나 세균, 바이러스들에 의한 Th1 면역 반응을 억제하거나 하향 조절할 수 있다. 최근 기생충 감염률이 높은 저개발 국가들과 비교해 상대적으로 기생충 감염률이 줄어들고 있는 선진국들에서 크론병의 비율이 높아지고 있음을 통해 기생충과 크론병 사이에 상관성이 제시되었다<sup>5, 6</sup>. 따라서 이러한 기생충의 Th2 반응 활성화를 통해 크론병에서 왕성한 Th1 염증반응을 억제하는 개념으로, 인간 장관에 기생하는

*Trichuris trichiura*와 유전적으로 관련 있는 돼지편충의 일종인 *Trichuris suis*의 알을 약제화 하여, 치료에 적용한 예들이 보고되었다<sup>6, 8-11</sup>.

이에 저자들은 국내에서 처음으로 크론병 환자에게 약제화된 기생충란을 투약한 1예를 치험하여서 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 증 례

환 자 : 31세 남자

**주 증상 :** 하루 3~4회의 무른 변과 빈혈, 간헐적 복통

**현병력 :** 환자는 외국인(미국) 환자로 2003년 설사, 빈혈 및 체중 감소로 미국 내 병원에서 크론병을 진단받았다(조직검사, 대장 내시경 검사 결과 및 치료경과 관련 의무기록 사본으로 확인). 치료 도중 국내에 들어오게 되어, 2004년 5월부터 본원 소화기내과 외래에서 치료 중이었다.

**과거력 :** 특이 병력 없음.

**가족력 및 사회력 :** 특이소견 없음.

**신체 검사 소견 :** 특이소견 없음.

**검사실 소견 :** 2004년 9월 시행한 일반 혈액 검사에서 백혈구 6,410/mm<sup>3</sup> (호산구 1.4%), 혈색소 7.2 g/dL, 헤마토크리트 27.8%, 혈소판 460,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구침강속도(ESR) 15 mm/hr 이었다. 2005년 12월 추적검사한 일반 혈액검사서 백혈구 9,750/mm<sup>3</sup> (호산구 0.8%), 혈색소 12.4 g/dL, 헤마토크리트 41.4%, 혈소판 481,000/mm<sup>3</sup>, ESR 48 mm/hr이었고, 일반 화학 검사에서 AST/ALT 13/7 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 총 단백 6.6 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, BUN/creatinine 8.5/1.1 mg/dL, 공복 혈당 97 mg/dL, 총 콜레스테롤 112 mg/dL로 ESR이 증가된 소견 보였다.

**대장 내시경 검사 소견 :** 2005년 5월 실시한 대장 내시경 검사에서 말단부 회장에 중추성 궤양과 회맹판의 궤양소견을 보였고, 회맹판에서 상행결장까지 점막 발적 소견을 보이면서, 그 이하 부위(횡행결장에서 직장까지)는 정상 점막 소견이었다(그림 1).

**치료 및 경과 :** 환자는 미국에서 5-ASA, 스테로이드 및 methotrexate, 6-mercaptopurine 등의 치료를 받았으나 호전되지 않았고, 본원 소화기내과에서도 미국에서 복용하던 유지용량대로 mesalazine 1,500 mg/day를 투여하면서 외래 추적관찰을 했으나 마찬가지로 증상이 호전되는 소견을 보이지 않았다. 기존의 여러 가지 내과 치료에 반응을 보이지 않으면서 환자 자신이 *Trichuris ova* 치료를 위하여 미국 의료기관을 통해 약제화된 기생충란(TSO<sup>®</sup>, 10 doses of 1,000 eggs/vial, Ovamed GmbH Co. Germany)을 공급 받았다. 환자는 기생충란이 크론병 치료에 승인되지 않은 약이며, 기생충 감염 등의 예기치 못할 부작용 발생에 관한 내용을 충분히 이해하고 동의하였으며, 본인이 직접 미국에서 구입해 국내에 들여와서(식약청 통과) 본원 임상시험윤리위원회의 심사는 거치지 않았다. 환자에게 지속적으로 mesalazine을 투여하면서, 2005년 12월부터 2006년 5월까지 20주에 걸쳐 2주마다 한번에 1 TSO<sup>®</sup> 씩 총 10 TSO<sup>®</sup>를 투여하였다. 외래 추적관찰 중 *Trichuris ova* 투여시작 후 8주, 20주 및 28주(투

여완료 8주)에 4회 이상의 무른 변과 간헐적인 복통 등 주관적인 증상의 호전 보이지 않았고, 2006년 7월(투여시작 후 28주)에 시행한 일반 혈액 검사에서 백혈구 7,400/mm<sup>3</sup> (호산구 1.3%), 혈색소 12.4 g/dL, 헤마토크리트 37.0%, 혈소판 431,000/mm<sup>3</sup>, ESR 45 mm/hr로 특이변화 관찰되지 않았다. 또한 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)는 *Trichuris ova* 치료 전 241, 치료시작 후 20주에 245, 28주에 246으로 변화가 없었으며, 추적 대장 내시경 검사에서도(2006년 6월, 그림 2) 특이한 변화를 보이지 않았다. 한편 크론병의 증상과 함께 기생충 감염 시 악화되거나 새로이 나타날 수 있는 심한 복통과 설사, 혈변, 발열 등의 임상증상과 백혈구 증가(호산구 증가), ESR 증가 등의 혈액검사상의 특별한 이상소견을 보이지 않았다. 환자는 별다른 주관적인 증상의 변화 없다가 2006년 9월 이후 2회 이하의 배변횟수와 간헐적인 복통의 소실 등 증상이 호전된 상태로 현재(2개월 동안) mesalazine 을 증량 (2,000mg/day) 투여하며 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

크론병의 발생에 영향을 주는 도시화, 산업화에 따른 환경 변화를 고려해 보면, 위생환경의 변화가 큰데, 이를 통해 기생충 감염과의 관련성을 생각해 볼 수 있다. 그 예로 미국의 기생충 유병률은 지난 60년간 감소해 왔는데 비해 예외적으로 저개발국가와 서비스를 제대로 받지 못하는 지역으로부터의 새로운 이주자들에서는 염증성장질환이 드물다. 또 다른 예는 유대계와 아랍계 이스라엘 사람들 사이에 크론병과 기생충 집락형성의 빈도는 역관계가 있다. 1969년 아랍계가 많은 동 예루살렘에서 병원에 입원한 환자들의 대변검사서 기생충란 검출률이 60% 이상이었고, 유대계 이스라엘사람이 많은 서 예루살렘에서 빈도는 10% 이하였다. 크론병은 아랍계보다 유대계 이스라엘 사람들에서 더욱 흔했다<sup>5, 8)</sup>. 따라서 크론병은 기생충 감염이 적은 곳에서는 흔하고, 많은 곳에서는 흔하지 않은데, 우리나라의 경우에도 과거에는 만연해 있던 기생충 감염이 1960년대 이후 학생 및 지역주민의 대변검사와 집단투약 사업 등이 진행되면서, 1971년 이후 5년마다 실시되는 장내 기생충 실태조사에 따르면(보건복지부 산하 질병관리본부(ww.mohw.go.kr), 건강관리협회(www.kahp.or.kr) 자료 참조) 80~90년대를 거쳐 지속적으로 감염률이 떨어진 것을 고려해 볼 때 90년대 이후 크론병이 증가하는 것과 연관시켜 생각해 볼 수 있다.

인간 장내에서 집락을 형성하는 기생충은 선충(nema-

todes)과 편형동물(platyhelminths) 두 그룹이 있는데, 많은 기생충들이 인간 장내에 살거나 장을 통해 이동하여, 점막 면역계와 상호 작용한다. 숙주는 기생충의 집락 형성을 제한하는 사이토카인 생성을 포함하는 점막 반응을 일으킨다. 기생충과 기생충란은 강력하게 장 점막에서 Th2 면역을 자극하고, 이러한 반응에 의해 관련되지 않은 기생충, 세균, 바이러스 감염 등 다른 항원들에 대한 면역반응을 하향 조절할 수 있다. 따라서 앞서 언급한 기생충 감염률과 크론병 발생률의 역 상관관계 및 기생충에 의해 유발되는 강력한 Th2 면역 반응을 고려하여, 기생충과 기생충란이 크론병 장 점막에서 보이는 왕성한 Th1 염증을 예방할 수 있을 것으로 판단하고, 치료에 적용한 예들이 보고되었다<sup>5, 6, 8, 12</sup>. 생쥐를 통한 동물 실험에서 기생충 감염을 통해 Th1 반응이 감소하고, Th2 반응이 증가하면서 장염 발생이 예방되었고, IL-10이 결핍된 생쥐에서 장내 기생충 감염을 통해 장염이 치료되었다<sup>5, 8</sup>. Summers 등<sup>8</sup>)이 29명의 크론병 환자 치료에 기생충란(*T. suis ova*)을 적용하였는데, 치료 24주에 23명(79.3%)에서 반응을 보이면서 21명(72.4%)에서 관해를 보였다. 구체적으로 기생충들은 Th2 사이토카인들인 IL-4와 IL-13을 생성하고, 이 Th2 반응은 Th1 사이토카인들의 생성을 억제하여 장염을 감소시키며, 또한 조절 T세포를 유도하고 transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , IL-10과 숙주점막 항상성 유지를 돕는 prostaglandin E<sub>2</sub> 같은 면역조절 물질들을 생성한다<sup>8, 9</sup>.

치료 효과와 더불어 고려해야 할 문제점 중의 하나가 치료제로서 사용된 기생충란의 감염 위험 여부이다. Summers 등<sup>8, 9, 13</sup>)의 보고에 따르면 크론병 및 활동성 궤양성 대장염 치료에 적용했던 치료약제로서의 *T. suis*와 관련해서는 어떠한 합병증도 발생하지 않았지만, *T. suis* 감염의 경우 *Campylobacter jejuni* 같은 다른 병원균의 동반 감염을 증가시키고 이에 따른 심각한 합병증이 발생하였던 보고<sup>10, 12</sup>)가 있어 기생충 치료에 있어 다른 잠재적인 병원균에 대한 선별 검사가 요구된다. 또한 기생충의 선택과 감염의 형태가 연구되어야 하는데, 인간과 동물연구 모두에서 다량의 기생충 감염과 달리 소량의 감염은 알레르기 질환의 위험을 증가와 관련되었지만, 염증성 장질환 환자들에서는 일시적인 감염에도 불구하고 임상적인 효능은 있으면서, 뚜렷한 감염 후 알레르기 질환이 발생하지 않았다<sup>8, 12</sup>). 따라서 *T. suis* 치료는 안전하고 단기간에 효과적이고, 특히 동시에 면역억제치료를 하는 경우에 있어서도 안전한 것으로 보고되고 있다<sup>12</sup>.

치료제로서 사용한 *T. suis*는 돼지 편충의 일종으로 인간

편충인 *T. trichiura*와 유전적으로 유사하고, *T. suis* 알을 복용하면 인체에서 6~8주 사이에 성숙되어 단기간에 제한된 집락을 형성할 수 있지만 자가 치유되고, 인간에서 병을 일으키지 않는다. 장내에 국한되고, 숙주에서 증식하지 않으며, 직접 접촉으로 퍼질 수 없고, 특별한 병원균이 없는 환경에서 자란 돼지로부터 충란을 얻을 수 있다는 점에서 치료제로 선택되었다<sup>6, 13</sup>). 하지만 최근 크론병을 가진 환자에서 *T. suis* 치료에 의한 의인성 감염 1예<sup>10</sup>)가 조직검사로 확인되었고, 기타 다른 곳에서도 안전성에 관한 문제를 제기하고 있어, 향후 지속적인 관찰 및 연구가 필요하다.

이번 증례의 환자는 미국에서 5-ASA, 스테로이드, 면역조절제 등 기존의 여러 가지 치료를 받으며 특별한 호전을 보이지 않았고, 미국에서의 처방대로 mesalazine 유지용량(1,500 mg/day)을 처방하며 증상을 고려하다가 증상의 지속, 악화가 반복되면서 환자 본인의 요구, 동의 하에 최근 연구 개발된 약제화한 기생충란을 치료에 적용해 보았던 경우이다. *T. suis* 치료의 효과는 대부분 치료 6~8주 사이에 나타나기 시작하고, 10회 치료(20주)에 임상증상의 호전을 보이지 않으면 치료효과를 기대하기가 어려운데, 이번 증례의 경우는 8주, 20주 및 28주에 대장 내시경 검사 소견 및 주관적 증상이나 검사실 검사 소견, CDAI의 호전을 보이지 않았다. 하지만, 치료 중간에 *Trichuris ova*의 용량을 증량해 보지 않았고, 30주 이후에 배변횟수 감소와 간헐적인 복통의 소실 등 증상의 호전을 보여 주여 치료효과 판정에는 좀 더 추적관찰이 필요할 것으로 생각하며, 이번 환자에서 기생충 감염 시 악화되거나 새로이 나타날 수 있는 복통, 심한 설사, 혈변, 발열 등의 임상증상과 백혈구 증가(호산구 증가), ESR 증가 등의 어떠한 혈액검사의 이상소견을 보여주지 않아 부작용이 발생하지 않았으나 이 또한 대장 내시경 검사 등 좀 더 추적관찰이 필요하다.

결론으로 이번 증례는 국내에서 최초로 새로운 치료제를 시도해 보았다는데 의의가 있으며, 크론병은 우리나라에서도 늘어나고 있는 질환으로, 일생동안 호전, 악화와 재발을 반복하고 난치성 환자도 늘어나는 추세이기 때문에 활발히 개발 중인 다른 새로운 약제들과 더불어 최근 제시된 기생충란의 치료 효과에 대한 관심과 연구가 필요하다.

## 요 약

크론병은 원인불명의 만성 염증성 장질환으로 위장관 어느 곳에서나 발생할 수 있고, 관해와 재발을 반복하며, 우리나라에서도 점점 증가하는 추세이다. 크론병의 치료에는

5-aminosalicylic acid, 스테로이드, azathioprine 등의 면역조절제나, tumor necrosis factor- $\alpha$ 에 대한 단클론 항체인 infliximab 등이 사용되며, 최근 새로운 치료 약제들이 개발되어 적용되고 있다. 저자들은 기존의 내과치료에 반응을 보이지 않는 크론병 환자에서 국내에서는 최초로 기생충란(*Trichuris suis ova*)을 적용한 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

**중심 단어** : 크론병; *Trichuris suis*

## REFERENCES

- 1) 양석균. 한국인의 염증성 장질환의 현황과 전망. 대한소화기학회 추계학술대회 88-104, 2002
- 2) 박종범, 양석균, 명승재, 변정식, 이운정, 이진혁, 정훈용, 홍원선, 김진호, 민영일. 한국인 크론병의 진단시 임상양상과 경과. 대한소화기학회지 43:8-17, 2004
- 3) 김찬규, 김지원, 김현대, 김상균, 김주성, 정현재, 송인성. 한국에서의 크론병의 임상상. 대한소화기학회지 40:173-180, 2002
- 4) 김상욱, 이수택. 크론병의 새로운 생물학적 치료 약제. 대한내과학회지 68:133-139, 2005
- 5) Elliott DE, Urban JF Jr, Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J* 14:1848-1855, 2000
- 6) Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths and the modulation of mucosal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 21:51-58, 2005
- 7) 김원호. 크론병의 새로운 치료. 대한소화기학회 추계학술대회 66-71, 2002
- 8) Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 54:87-90, 2005
- 9) Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 128:825-832, 2005
- 10) Kradin RL, Badizadegan K, Auluck P, Korzenik J, Lauwers GY. Iatrogenic *Trichuris suis* infection in a patient with Crohn disease. *Arch Pathol Lab Med* 130:718-720, 2006
- 11) Baumgart DC, Dignass AU. Current biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 10:4127-4147, 2004
- 12) Radford-Smith GL. Will worms really cure Crohn's disease? *Gut* 54:6-8, 2005
- 13) Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 98:2034-2041, 2003