

특발성 식도 아칼라지아 환자에서의 혈청 신경원 항체 측정

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신경과학교실*

조준식 · 박효진 · 황성준 · 이상인 · 최영철*

Estimation of Serum Anti-Neuronal Antibodies in Idiopathic Esophageal Achalasia

Jun Sik Cho, M.D., Hyojin Park, M.D., Seoung Joon Hwang, M.D., Sang In Lee, M.D. and Young Chul Choi, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Esophageal achalasia is a motility disorder of the esophagus characterized by the loss of inhibitory neurons in the distal esophagus and lower esophageal sphincter. Although esophageal achalasia is idiopathic in nature, autoimmune mechanisms have been proposed. We set out to determine the presence of anti-neuronal antibodies in the serum of the subjects. **Methods:** We studied 8 patients with well-characterized achalasia (through clinical, x-ray, endoscopy, and manometric examinations). We used immunoblot and ELISA to estimate anti-Hu antibodies, and anti-Ro antibodies respectively, and performed neurologic examinations. **Results:** None of the 8 patients had serum anti-Hu or anti-Ro, while all 8 patients revealed normal neurologic conditions. **Conclusions:** Despite these negative results, the involvement of autoimmune mechanism as the pathophysiology of the esophageal achalasia cannot be excluded because this study included only a small number of patients. There remains a possibility of the involvement of other anti-neuronal antibodies. (*Kor J Neurogastroenterol Mot* 2003;9:109-112)

Key words: Esophageal achalasia, Anti-neuronal antibody, Anti-Hu, Anti-Ro

서 론

일차성 식도 아칼라지아는 식도체부의 무연동과 하부식도괄약근의 불완전 이완으로 인해 식도의 기능적 폐색을 일으키며,^{1,2} 신경학적인 변화로 식도와 하부식도괄약근 내에 장근신경총 신경원의 퇴행 변성을 특징으로 하는 질환이다.^{3,4} 현재까지 일차성 식도 아칼라지아의 원인은 뚜렷이 밝혀져 있지는 않으나, 신경퇴행, 바이러스감염, 자가면역 등을 포함하는 여러 가설들이 이 질환의 발생기전으로 제시되고 있다.⁴⁻⁶ 최근 일차성 식도 아칼라지아 환자들에서 혈청 내 식도 장근신경총 신경원에 대한 자가 항체를 발견하고, 식도 아칼라지아가 이 항체에 의한 자가면역성 질환임을 제시한 여러 문헌들이 보고되고 있다.^{2,3} 또한 본원에 내원한 일차성

식도 아칼라지아 환자들이 과거에 홍역이나 폐결핵 등의 질환을 경험한 경우가 많아 여러 감염질환 후 이차적으로 식도 장근신경총 신경원에 대한 자가항체의 발생 가능성을 의심하게 되었다. 이에 본 저자 등은 일차성 식도 아칼라지아 환자의 혈액을 채취하여 항신경원 항체인 anti-Hu와 RNA 결합 단백과 반응하는 자가 항체인 anti-Ro를 측정하고, 모든 환자에게 신경학적 검사를 시행하여 일차성 식도 아칼라지아의 발생 원인으로서 자가면역의 가능성을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

2002년 4월부터 2002년 10월까지 영동세브란스병원 소화기 내과에 내원하여 임상적, 방사선 검사, 식도내암 검사, 상부위장관내시경검사에서 일차성 식도 아칼라지아로 진단받은 8명의 환자들의 혈액을 채취하여 면역탁본법(immunoblot)을 이용하여 anti-Hu (IMMCO DIAGNOSTICS, NY, USA) 항체를 측정하였고, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)

접수: 2003년 6월 9일, 승인: 2003년 10월 1일

책임저자: 박효진, 서울시 강남구 도곡동 14-92(135-270)

영동세브란스병원 내과

Tel : (02) 3497-3318, Fax: (02) 3463-3882,

E-mail : hj park21@yu.ac.kr

를 이용하여 anti-Ro (INOVA, San Diego, USA) 항체를 측정하였다. 8명의 환자들 중 종양에 의한 이차성 식도 아킬라지아 소견이 관찰된 경우는 없었다. 8명의 환자 모두는 신경과 전문의에게서 기본적인 신경학적 검사를 시행 받았고, 신경학적 이상 유무를 측정하였다. 8명의 환자 중 남자는 5명, 여자는 3명이었으며, 평균나이는 각각 40.9 ± 17.7 세였고, 바이러스성 면역질환이나 단핵구의 침윤에 의한 면역질환의 유무를 확인하기 위해 시행한 과거력상 4명의 환자에서 과거에 폐결핵이나 홍역 등의 감염력을 갖고 있었다. 또한 연령과 성별을 맞춘 정상 대조군 5예를 설정하여 시행한 신경학적 검사는 모두 정상이었고, 특이한 과거력은 없었다.

결 과

8명의 식도 아킬라지아 환자 모두에서 anti-Hu 항체와 anti-Ro 항체가 음성이었으며, 신경학적 검사에서도 모두 정상이었다(Table 1). 연령과 성별을 맞춘 정상 대조군 5예 모두에서 anti-Hu 및 anti-Ro는 음성이었다.

고 찰

일차성 식도 아킬라지아의 병리적 특징은 식도와 하부식도괄약근 내에 신경원 세포 수가 감소하는 것으로,^{3,4} 여러 연구를 통해 주로 vasoactive intestinal peptide와 nitric oxide를 포함하는 억제성 신경원들이 식도 아킬라지아에서 감소하는 주된 신경원으로 알려져 있다.^{5,6}

일차성 식도 아킬라지아의 병인은 아직 뚜렷이 밝혀져 있지 않지만 발생기전으로 여러 가설들이 제시되고 있다. 극소수군에서 유전적 요인이 있는 것으로 보고되고 있으며,⁷

파킨슨병에서 관찰되는 신경퇴행이 역할을 할 것이라는 주장도 있는데, 파킨슨병 환자의 흑색질(substantia nigra)에서 전형적으로 관찰되는 퇴행성 신경원인 Lewy body가 식도 아킬라지아 환자의 하부식도 내 장근신경총에서도 관찰되었다는 보고가 있다.⁸ 또한 Jones 등⁹은 식도 아킬라지아 환자에서 항 홍역 바이러스의 역자가 증가되었음을 보고하였고, Robertson 등¹⁰은 수두-대상포진(varicella-zoster) 바이러스와의 연관성을 보고하는 등 여러 바이러스 감염이 식도 아킬라지아의 발생에 관여한다는 주장도 있다. 최근에는 식도 아킬라지아의 병인으로서 자가면역이 중요한 역할을 한다는 주장이 있는데, 식도 아킬라지아 환자의 식도조직 표본에서 장근신경총 내에 단핵림프구들이 침윤되어 있고 이로 인해 신경결핵이나 폐결핵과의 연관가능성이 제기되고 있으며,^{4,11} 제 2조직적합항원(class II histocompatibility antigen) DQw1이 식도 아킬라지아 환자에서 많이 증가되어 있음이 알려져 있다.¹²

또한 여러 연구자들이 식도 아킬라지아 환자의 혈청 내에서 장근신경총 내의 신경원에 대한 자가항체의 발견을 보고하고 있다. Singaram 등¹³은 18명의 식도 아킬라지아 환자 중 10명의 환자에서 신경원에 대한 자가항체를 발견하였고, Verne 등²은 간접면역형광염색을 통하여 18명의 식도 아킬라지아 환자 중 7명의 환자의 혈액 내에서 식도 장근신경총 신경원과 반응하는 항체를 발견하였다. 또한 Ruiz-De-Leon 등¹⁴은 92명의 환자 중 50명의 환자에서 장근신경총 신경원에 대한 항체를 발견하였는데, HLA typing상 DQA1*0103과 DQB1*0603이 식도 아킬라지아 환자에서 의미 있게 증가되었다고 보고하였다. 한편 가성장폐색을 동반한 부종양성 증후군, 이차성 식도 아킬라지아, 진행성경화증, 후천성 장관무신경증 등 여러 다양한 위장관 운동질환에서도 항신경원 항체가 발견되고 있어,^{15,16} 식도 아킬라지아에서도 자가면역

Table 1. Characteristics of Patients with Achalasia and Serum Antineuronal Antibodies.

Case	Sex	Age	Past History	Duration of Achalasia	Serum Anti-Hu	Serum Anti-Ro	Neurologic abnormality
1	F	45	None	1 year	Negative	Negative	Negative
2	M	23	None	4 months	Negative	Negative	Negative
3	F	50	Pulmonary tuberculosis	8 years	Negative	Negative	Negative
4	M	36	Pulmonary tuberculosis	1 year	Negative	Negative	Negative
5	F	50	None	1 year	Negative	Negative	Negative
6	M	72	Pulmonary tuberculosis	5 months	Negative	Negative	Negative
7	M	36	None	6 months	Negative	Negative	Negative
8	M	15	Measles	1 year	Negative	Negative	Negative

이 중요한 역할을 담당할 것으로 생각되어지고 있지만, 아직 어떠한 자가항체가 작용하는지에 대한 연구는 발표된 바 없으며, 면역조직화학적 검사법 이외 혈청 내에서 직접 항신경원 항체를 발견한 보고 또한 아직 없었다.

항신경원핵 자가항체(anti-neuronal nuclear autoantibody, ANNA)라는 용어가 1984년에 처음 도입된 이후, 정상 신경계통의 면역조직화학 염색 양식과 웨스턴 블로트(Western blot)상 특징의 차이로 1991년에는 ANNA-1 (anti-Hu)과 ANNA-2 (anti-Ri)로 나뉘게 되었다. 본 연구에 사용되어진 anti-Hu 항체는 ANNA-1과 동의어로 쓰이는데, 주로 소세포 폐암과 관련된 부종양성 감각신경병증이나 부종양성 뇌척수염 또는 가성 장폐쇄가 있는 환자의 혈청과 뇌척수액에서 발견되는 특징적인 항신경원 항체로서 35-40 kD의 분자량을 가진 신경원성 신경단백(neuronal nucleoprotein, Hu 항원)에 대한 IgG 항체이며, Hu 항원은 중추신경계 대부분의 신경원핵과 대부분의 소세포 폐암 세포, 일부 신경내분비종 세포에서 발현된다.^{17,18} Anti-Hu에 비해 anti-Ri (ANNA-2)는 웨스턴 블로트(Western blot)상 53-61과 79-84 kD의 2개의 신경원 단백질에 결합하며, 폐암 이외에 여성의 유방암과 관련된 여러 신경병증과 관련이 있고, ANNA-1과 달리 말초신경계에는 영향이 없다.^{19,20}

또한 본 연구에서 추가적으로 측정한 anti-Ro 항체는 널리 알려진 바와 같이, 전신성 홍반성 루프스(Systemic lupus erythemato년)나 쇄그伦 증후군(Sjögren's syndrome) 등의 전신성 결체조직 질환이나 원발성 염증성 근병증 등에서 발견되는 특징적인 자가항체로서 50-60 kD의 분자량을 가지고 있고, 최근에는 자가면역성 간염 등 기타 자가면역 질환과의 연관성에 대해서도 연구가 진행 중이다.²³

과거에는 anti-Hu가 소세포 폐암의 부종양성 증후군과 관련된 신경질환과 밀접한 관련이 있고 비종양성 질환과는 관련이 없는 것으로 알려져 왔지만, Smith 등¹⁵이 소세포 폐암 등 종양 질환과 동반되지 않은 위장관 운동질환 2예에서 혈청 내에 anti-Hu가 증가하였음을 보고하여 anti-Hu가 일차성 식도 아칼라지아에서도 어떤 중요한 역할을 담당하지 않을까라는 의문을 갖게 되었고, 이에 본 저자 등은 이 신경원 항체를 식도 아칼라지아 환자의 혈청에서 측정하고자 하였다.

이와 같이 여러 연구자들이 일차성 식도 아칼라지아의 발생기전에서 자가면역이 중요한 역할을 하고 있을 것으로 발표하고 있지만, 최근 Moses 등²¹은 식도 아칼라지아 환자의 혈청 내에서 증가되는 항신경원 항체는 원인인자라기 보다는 조직의 손상에 반응하여 2차적으로 발생되는 부수적인

현상이라고 주장하였다. 왜냐하면 이들의 연구에서는 식도 아칼라지아 환자의 혈청 뿐 아니라, 위식도 역류질환 환자의 혈청 내에서도 정상 대조군에 비해 항신경원 항체가 증가하는 소견을 보였기 때문이다. 그러나 Verne 등²의 보고에서는 9명의 위식도 역류질환 환자 모두에서 항신경원 항체가 검출되지 않았기 때문에 Moses 등의 결론은 논란의 여지가 있을 것으로 생각되어진다.

본 연구에 참여한 8명의 일차성 식도 아칼라지아 환자 모두에서 anti-Ro 항체와 anti-Hu 항체가 검출되지 않았으며, Eckardt 등²²의 보고에서도 식도 아칼라지아 환자의 27%에서 자율신경계 장애가 관찰되었지만 신경학적 검사에서는 모두 정상소견이었다. 따라서 혈청 내 항신경원 항체의 측정만으로 일차성 식도 아칼라지아의 자가면역 발생기전을 밝힐 수는 없을 것으로 생각되어진다. 그러나 이 결과만으로 일차성 식도 아칼라지아의 발생기전에 자가면역의 가능성이 없다라는 결론의 도출 또한 힘들 것으로 사료되는데, 그 이유는 본 연구에 참여하였던 환자수가 적었고, anti-Hu나 anti-Ro 이외에 다른 신경원 항체들에 대한 검사가 시행되어지지 않았으며, 또한 동물의 식도 조직을 이용한 간접면역형 광검사가 시행되어지지 않았기 때문이다. 따라서 자가면역이 일차성 식도 아칼라지아의 주원인인지 아니면 Moses 등²¹의 보고처럼 조직손상에 의한 2차적 현상인지를 감별하기 위해서는 anti-Hu나 anti-Ro 외에 다른 신경원 항체에 대한 실험이 보강되어야 할 것이며, 면역탁본법(immunoblot) 이외에 면역조직화학검사를 포함한 추가 실험이 필요할 것으로 생각되어진다.

요 약

목적 : 현재까지 일차성 식도 아칼라지아의 원인은 뚜렷이 밝혀져 있지는 않으나, 신경퇴행, 바이러스감염, 자가면역 등을 포함하는 여러 가설들이 이 질환의 발생기전으로 제시되고 있다. 최근 일차성 식도 아칼라지아 환자들에서 혈청 내 식도 장근신경총 신경원에 대한 자가 항체를 발견하고, 식도 아칼라지아가 이 항체에 의한 자가면역성 질환임을 제시한 여러 문헌들이 보고되고 있다. 이에 본 저자 등은 일차성 식도 아칼라지아 환자의 혈액을 채취하여 항신경원 항체인 anti-Hu와 RNA 결합 단백과 반응하는 자가 항체인 anti-Ro를 측정하고, 모든 환자에게 신경학적 검사를 시행하여 일차성 식도 아칼라지아의 발생 원인으로서 자가면역의 가능성을 조사하고자 하였다. **대상 및 방법 :** 2002년 4월부터 2002년 10월까지 영동세브란스병원 소화기 내과에 내원하여 임상

적, 방사선 검사, 식도내압 검사, 상부위장관내시경검사에서 일차성 식도 아킬라지아로 진단받은 8명의 환자들의 혈액을 채취하여 면역탁본법(immunoblot)을 이용하여 anti-Hu 항체를 측정하였고, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)를 이용하여 anti-Ro 항체를 측정하였다. **결과**: 8명의 식도 아킬라지아 환자 모두에서 anti-Hu 항체와 anti-Ro 항체가 음성이었으며, 신경학적 검사에서도 모두 정상이었다. **결론**: 최근 식도 아킬라지아의 발병기전으로서 식도 장근 신경총 신경원에 대한 자가항체의 가설이 제기되고 있으나 어떠한 자가항체가 작용하는지에 대해서는 아직 정확히 밝혀져 있지 않다. 본 연구에서 사용되어진 신경원 항체인 anti-Hu 및 anti-Ro는 모두 음성으로 나타났으나 본 연구에 참여한 환자의 수가 적었고, 다른 신경원 항체들에 대한 검사를 시행하지 않았기 때문에 이 결과만으로 결론을 이끌어내기는 어려울 것으로 보이며 향후 추가실험이 필요할 것으로 생각되어진다.

참고문헌

- Reynolds JC, Parkman HP. Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:223-255.
- Verne GN, Sallustio JE, Eaker EY. Anti-myenteric neuronal antibodies in patients with achalasia. *Dig Dis Sci* 1997;42:307-313.
- Csendes A, Smok G, Braghetto I, Ramirez C, Velasco N, Henriquez A. Gastroesophageal sphincter pressure and histological changes in distal esophagus in patients with achalasia of the esophagus. *Dig Dis Sci* 1985;30:941-945.
- Misiewicz JJ, Waller SL, Anthony PP, Gummer JW. Achalasia of the cardia: Pharmacology and histopathology of isolated cardiac sphincteric muscle from patient with and without achalasia. *Q J Med* 1969;38: 17-30.
- Aggestrup S, Uddman R, Sundler F, Fahrenkrug J, Hakanson R, Sorensen HR, Hambraeus G. Lack of vasoactive intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia. *Gastroenterology* 1983;84:924-927.
- Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, Malagelada JR. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-esophageal junction. *Dur J Clin Invest* 1994;23: 724-728.
- Zimmerman FH, Rosenweig NS. Achalasia in a father and son. *Am J Gastroenterol* 1984;79:506-508.
- Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1984;87:848-856.
- Jones DB, Mayberry JF, Rhodes J, Munro J. Preliminary report of an association between measles virus and achalasia. *J Clin Pathol* 1983; 36:655-657.
- Robertson CS, Martin BA, Atkinson M. Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut* 1993;34:299-302.
- Casella RR, Brown AL, Sayre GP, Ellis FH. Achalasia of the esophagus: Pathologic and etiologic considerations. *Ann Surg* 1964;160:474.
- Wong RK, Maydonovitch CL, Metz SJ, Baker JR. Significant DQ11 association in achalasia. *Dig Dis Sci* 1989;34:349-352.
- Singaram C, Sweet MA, Belcaster GM, Hefle SL, Kalloo AN, Parischa J. A novel autoantibody exists in patients with esophageal achalasia (abst.) *Gastroenterology* 1994;106(Suppl 1):A566.
- Ruiz-De-Leon A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002; 47:15-19.
- Smith W, Gregson N, Foggensteiner L, Neale G. Acquired intestinal aganglionosis and circulating autoantibodies without neoplasia or other neural involvement. *Gastroenterology* 1997;112:1366-1371.
- Howe S, Eaker EY, Sallustio JE, Peebles C, Tan EM, Willians RC. Antimyenteric neuronal antibodies in scleroderma. *J Clin Invest* 1994;94:761-770.
- Dalmau J, Furneaux HM, Rosenblum MK, Graus F, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in specific region of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *Neurology* 1991;41:1757-1764.
- Heidenreich F, Schober R, Brinck U, Hartung HP. Multiple paraneoplastic syndromes in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu). *J Neurol* 1992;242:210-216.
- Budde-Steffen C, Anderson NE, Rosenblum MK, et al. An antineuronal autoantibody in paraneoplastic opsclonus. *Ann Neurol* 1988;23:528-531.
- Laeng RH, Scheithauer BW, Atermatt HJ. Anti-neuronal nuclear auto-antibodies, type 1 and 2: their utility in the study of tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* 1999;96:329-339.
- Moses PL, Ellis LM, Anees RM, et al. Anti-myenteric neuronal antibodies in achalasia and GERD: Causes or effect? *Gastroenterology* 2002;122(Suppl 1):A355-356.
- Eckardt VF, Stenner F, Liewen H, Rder R, Koop H, Bernhard G. Autonomic dysfunction in patients with achalasia. *Neurogastroenterology* 1995;7:55-61.