

Tacrolimus 연고제로 호전을 보인 항문 주위 크론병 3례

계명대학교 의과대학 소아과학교실

박 문 호 · 최 원 정* · 황 진 복

Topical Tacrolimus Resulting in a Marked Resolution of Perianal Crohn's Disease

Moon Ho Park, M.D., Won Joung Choi, M.D. and Jin-Bok Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Crohn's disease of the perineum is notably resistant to treatment. We describe our experiences of tacrolimus ointment application in three patients with intractable perianal Crohn's disease. At the time of diagnosis patients showed anal fissure with ulcer, anal fistula, or perianal abscess, respectively. These lesions did not respond to steroid, metronidazole, mesalazine, or azathioprine, though the pediatric Crohn's disease activity index was markedly improved during the treatment period (4 to 12 months). Topical tacrolimus was applied and resulted in marked healing and a rapid granulation of cavity edges within 6 weeks to 3 months. Topical tacrolimus at a low dose shows a promise for the management of childhood perianal Crohn's disease. Further controlled studies are required to assess the efficacy and safety of this treatment. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 8: 70~75**)

Key Words: Crohn's disease, Tacrolimus, Children

서 론

크론병(Crohn's disease)은 장의 염증이 재발과 관해를 반복하는 만성적인 염증성 질환으로, 특히 치

루, 농양, 치열, 협착 등의 항문 주위 병변은 치료가 어렵고, 스테로이드, 면역 억제제, 경구 영양식이, 항생제 등의 일반적인 크론병 치료 도구에도 반응도가 낮아, 특히 소아 환자들에게 심각한 육체적, 정신적인 스트레스를 야기하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 최근 크론병 항문 주위 병변에 대한 다양한 치료 방법이 시도되고 있다. 대표적인 것이 anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (infliximab)와 tacrolimus (FK506) 경구제인데, 효과 지속 기간이 짧고 부작용이 흔하여 임상 활용시 일부 한계가 있는 것으로 보고되고 있다²⁻⁶⁾. 저자들은 만성적인 항문 주

접수 : 2005년 1월 25일, 승인 : 2005년 3월 17일
책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@korea.com
*현재 서울대학교 의과대학 소아과학교실에 재직 중임.

위 병변을 보인 크론병 환자에서 tacrolimus 연고제를 사용하여 특기할 부작용 없이 병변이 뚜렷이 호전되는 것을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 아: 강○○, 14세, 남아

주 소: 12개월 간의 크론병 치료에도 호전되지 않는 치열(anal fissure)과 궤양

현병력: 내원 5개월 전부터 복통과 간헐적인 설사와 항문 주위 병변을 보였다. 내원 1개월 전 치열로 개인의원에서 수술을 받았으며 조직 검사 상 결핵 감염이 의심되어 결핵 치료제를 투여 중 치열은 재발되었고, 복통과 간헐적인 설사 증상으로 본원으로 전원되었다. 대장 내시경 검사, 상부 위장관 내시경 검사, 생검에 따른 조직 소견, 소장 바리움 조영술 등을 종합하여, 회장, S상 결장, 직장을 침범하고, 항문 주위 치열과 궤양(Fig. 1A)을 보이는 크론병으로 확진되었다. 고용량 스테로이드와 mesalazine, metronidazole, azathioprine 등으로 12개월간 치료를 진행하였으며, 복통, 설사, 성장 장애 등의 증상은 호전을 보여 소아 크론병 활동 지표(pediatric Crohn's disease activity index, PCDAI)⁷⁾가 40점에서 2.5점 이하로 호전되었다. 그러나 치열과 궤양은 호전이 없었다.

항문 주위 병변의 치료 및 경과: 크론병 치료 13개월째 부모의 승낙 하에 치열과 궤양에 tacrolimus 연고제(0.3 mg/g, Protopic®, Dong-A Korea Fujisawa, Korea)를 1일 2회 용법으로 사용하였으며, 치료 2개월만에 병변이 2~3 mm 크기로 감소하여 약 95% 이상의 병변 호전을 보였다(Fig. 1B). 이 당시 혈중 tacrolimus 농도는 1.5µg/L 이하였으며, 치료 기간 중 tacrolimus 투여에 의한 가능한 부작용인 두통, 진전, 홍조 등은 관찰되지 않았다.

증례 2

환 아: 조○○, 11세, 남아

주 소: 10개월 간의 크론병 치료에도 호전되지 않는 치루(anal fistula)

현병력: 내원 3개월 전 치루로 본원 소아 외과에서 수술을 받았으나, 치루의 재발과 함께 체중 감소, 빈혈, 간헐적인 열과 설사 증상의 소견을 보여 본과로 전원되었다. 대장 내시경 검사, 상부 위장관 내시경 검사, 생검에 따른 조직 소견, 소장 바리움 조영술 등을 종합하여, 공장, 회장, 상행 결장과 횡행 결장을 침범하고, 항문 주위 치루(Fig. 2A)를 보이는 크론병으로 확진되었다. 고용량 스테로이드와 mesalazine, metronidazole, azathioprine 등으로 10개월간 치료를 진행하였으며, 재발 증상의 호전을 보여 소아 크론병 활동 지표가 47점에서 5점으로 호전되었다. 그러나 치루는 호전이 없었다.

항문 주위 병변의 치료 및 경과: 크론병 치료 11개월째 부모의 승낙 하에 치루에 tacrolimus 연고제를 1일 2회 용법으로 사용하였으며, 치료 3개월만에 병변의 약 90% 가량이 호전을 보였다(Fig. 2B). 혈중 tacrolimus 농도는 1.5µg/L 이하였으며, 치료 기간 중 tacrolimus 투여에 의한 부작용은 관찰되지 않았다.

증례 3

환 아: 손○○, 9세, 남아

주 소: 4개월 간의 크론병 치료에도 호전되지 않는 항문 주위 농양

현병력: 내원 1개월 전부터 항문 주위 농양과 함께 체중감소, 간헐적인 혈변이 있어 내원하였다. 대장 내시경 검사, 상부 위장관 내시경 검사, 생검에 따른 조직 소견, 소장 바리움 조영술 등을 종합하여, 공장, 회장, 횡행 결장, 항문 주위 농양(Fig. 3A)을 보이는 크론병으로 확진되었다. 고용량 스테로이드와 mesalazine, metronidazole, azathioprine 등으로 4개월간 치료를 진행하였으며, 소아 크론병 활동 지표가 36점에서 5점으로 호전되었다. 그러나 항문 주위 농양은 호전이 없었다.

항문 주위 병변의 치료 및 경과: 크론병 치료 4개월째 부모의 승낙 하에 항문 주위 농양에 tacrolimus 연고제를 1일 2회 용법으로 사용하였으며, 치료 6주만에 농양의 완전한 호전을 보였다(Fig. 3B). 혈중

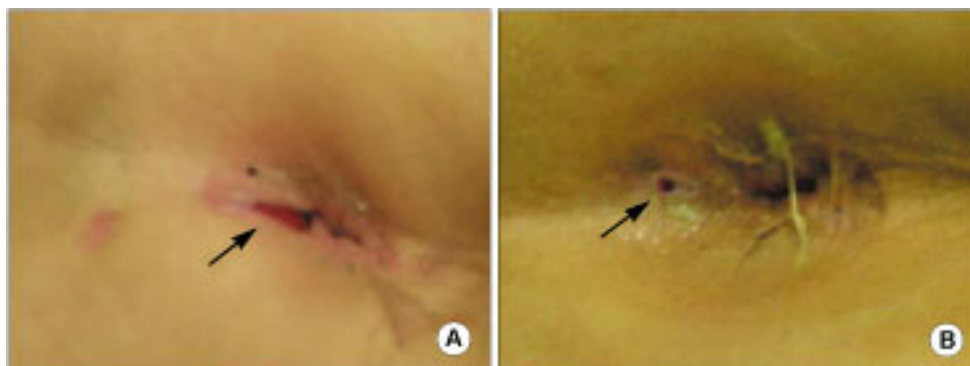


Fig. 1. (A) Crohn's disease of anal fissure and ulcer (arrow). (B) Marked healing of deep fissure (arrow) in 2 months after topical tacrolimus application.



Fig. 2. (A) Crohn's disease of highly destructive anal fistula (arrow). (B) Rapid granulation of cavity edges (arrow) in 3 months after topical tacrolimus application.

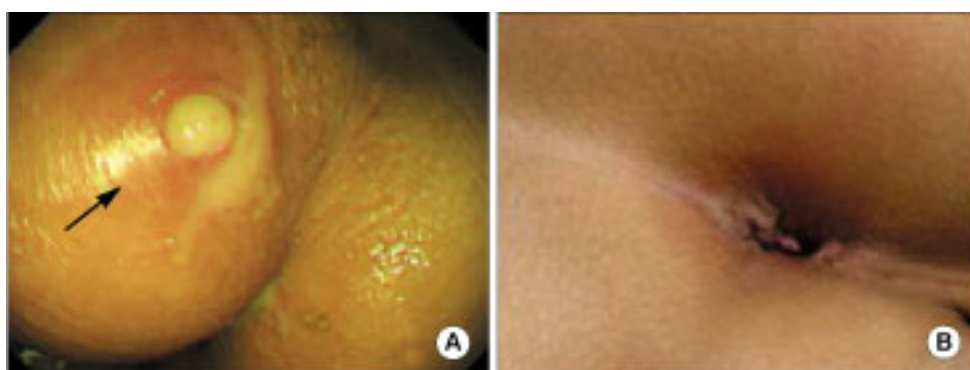


Fig. 3. (A) Crohn's disease of perianal abscess (arrow). (B) Marked resolution of perianal abscess in 6 weeks after topical tacrolimus application.

tacrolimus 농도는 1.5µg/L 이하였으며, 치료 기간 중 tacrolimus 투여에 의한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

크론병은 입에서 항문까지 위장관의 어느 부위라도 침범하며 다양한 장관 내, 장관 외 증상을 나타내는 만성 염증성 질환이다⁸⁾. 크론병에서 항문 주위 병변은 본 증례들과 같이 크론병을 조기에 의심할 수 있는 단서가 될 수 있는 것으로 알려져 있는데, 그 비율은 항문 주위 병변을 무엇으로 정의하느냐에 따라 달라지지만, 최근 보고에 의하면 소아 크론환아 중 7% 정도에서 항문 주위 병변이 관찰되는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 또한 초음파, 자기 공명 영상 등 진단 영상 의학 검사의 향상에 의해 항문 주위 병변을 검사하고 분류하는데 많은 발전이 있었음에도 불구하고, 한 환자에서 여러 병변이 나타나거나 다른 병변으로 이행하는 경우가 있어 어려움이 있으며, 대체로 치루가 가장 흔하고 농양, 치열, 협착 등도 자주 볼 수 있다^{10~12)}. 본 증례 1, 증례 2에서 관찰된 바와 같이 만성 설사 등의 증상이 뚜렷하지 않고 치열, 치루 등 항문 주위 병변을 보이는 경우 외과적 조치 등이 선행되어 크론병의 진단이 늦어질 수 있으므로 주의를 요하여야 할 것으로 판단된다.

크론병에서의 이러한 항문 주위 병변 치료에는 일반적으로 metronidazole이 사용되며¹³⁾, ciprofloxacin, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate, cyclosporin, 외과적 치료 등도 활용되고 있지만, 치료가 어렵고 치료 후 재발률이 높은 것으로 알려져 있어 대부분이 급성 합병증에 대한 가교적 치료(bridge treatment)로 사용되고 있으며, 그 어떤 치료도 소아에서 효과적인 방법으로 정립되어 있지 못한 상태이다^{10,14,15)}.

최근 들어 스테로이드를 포함한 일반적인 치료에 반응이 없거나 의존성이 강한 소아 크론병 치료에 anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (infliximab)가 사용되고 있는데, 소아 크론병 활동 지표를 호전시키는 등의 효과를 보이는 것으로 알려

져 있지만^{16,17)}, 효과 지속 기간이 3~4개월로 너무 짧고 치루와 염증이 지속되는 경우가 보고되고 있어 현실적인 활용 방법에서 어려움을 겪고 있는 실정이다^{4~6)}.

Tacrolimus가 크론병 치료에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. Tacrolimus는 이식 후 동종 이식 거부 반응을 예방하기 위한 경구용 면역 억제제로 주로 사용되고 있으며, 최근 들어 tacrolimus 연고제가 심한 아토피 피부염이나 건선 등의 피부 병변 치료에 이용되고 있는데¹⁸⁾, 대표적인 면역 억제제인 사이클로스포린에 비하여 피부를 통하여 더 잘 흡수되며¹⁹⁾, 약효가보다 강하고, 표피와 림프질 모두에서 사이토카인 생성과 T 세포 활성화를 감소시키는 것으로 보고되고 있다²⁰⁾.

Tacrolimus 경구제를 항문 주위 크론병 치료에 이용하려는 시도가 연구되고 있는데, 1997년 Sandborn 등이 근위부 소장 누공을 형성한 크론병 3례에 tacrolimus 경구제를 사용하여 치료한 경험을 보고하였다²¹⁾. 이후 Francavilla 등이 스테로이드에 호전이 없었던 13례의 크론 환자를 대상으로 tacrolimus 경구제 6개월 치료 후 11례에서 크론병 활동 지표를 감소시키고 치루가 있었던 6례 중 3례에서 치루가 봉합되었음을 보고한 바가 있다²⁾. 그러나 최근 발표된 다 기관, 무작위 위약 대조군 연구에 의하면²²⁾ 치루를 형성한 크론병 21례에 tacrolimus 경구제(0.2 mg/kg/day)를 사용하였을 때, 치루의 완전 봉합률은 10%로 위약으로 치료한 군의 8%와 큰 차이가 없었으며, 19례(90%)에서 두통, 혈청 크레아티닌의 상승, 불면증, 근육 경련, 마비 등의 부작용으로 투약 용량의 감량이 필요했던 것으로 보고되어, tacrolimus 경구제 치료 시 반드시 혈청 농도 측정을 지속적으로 하여야 하며, 저용량의 tacrolimus에 대한 앞으로의 연구가 계속되어야 할 것으로 보고 된 바 있다.

Tacrolimus 연고제를 크론병 치료에 적용하려는 노력은 Casson 등¹⁾에 의해 처음 시도되었는데, 그들은 스테로이드, 면역 억제제, 경구 영양 식이, 항생제 등의 기타 치료에 반응하지 않은 구강, 회음부 크론병 환자 8명에게 그들이 자체 조제한 tacrolimus 연고제(0.5 mg/g)를 1일 2회 사용하여, 이들 중 7명

은 치료 6주 내에 급속한 호전을 보였고, 1~6개월 내에 완치되었으며, 치료 기간 동안 전례에서 tacrolimus의 부작용은 없었을 뿐만 아니라 의미있는 혈청 tacrolimus 농도도 측정되지 않았다고 보고하였다. 이러한 결과는 일반적으로 건선 치료에 효과적인 연고 농도로 알려져 있는 0.3~3 mg/g에 비해 낮은 농도로써, 소아 구강 회음부 크론병 치료의 간단하고 효과적인 새로운 방법으로 제시되었다. 그러나 환부의 호전 후 tacrolimus 연고제를 빠르게 감량하거나 갑자기 중단하였을 때 환부가 재발하는 경우가 있어 반드시 서서히 감량할 것을 제안하였다. 본 증례에서도 약 6~8주 이내에 빠른 호전을 보여 tacrolimus 연고제는 크론병의 항문 주위 병변에 효과적으로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 그러나 장기적인 추적 관찰을 통하여 투약 중지에 따른 증상의 재발 등 향후 추가적인 관찰이 필요할 것으로 판단된다. 본 증례들도 혈청 tacrolimus 농도의 정기적인 검사와 함께 연고제를 서서히 감량하면서 경과를 관찰 중이다.

그러나 tacrolimus 연고제 치료 과정에서 생긴 체내 흡수로 부작용이 발생한 경우도 보고된 바가 있는데^{23,24}, Russell 등²³은 15세 여아에서 구강, 회장, 대장 크론병으로 진단받고 6개월 동안 스테로이드, 면역 억제제 등으로 치료받았으나, 구강 부위의 호전이 없어 tacrolimus 연고제(0.5 mg/g)를 1일 2회 사용하였다. 3~4주 후에 환부는 거의 완치되었으나, 치료 5주 후 오른쪽 등에 대상포진이 발생하였으며, 그 당시 중성구 수치는 정상이었으나 혈중 tacrolimus 농도가 9µg/L로 높게 측정되어, tacrolimus 연고제 사용에 의하여 전신적 흡수가 발생한 증례로 보고된 바 있다.

장기 이식 수용자에서 tacrolimus 경구제를 사용할 때의 일반적인 치료 최소 혈중 농도는 5~20µg/L이지만²⁵, 치료 최소 혈중 농도로 유지되었던 환자 10~85%에서도 tacrolimus의 부작용이 관찰된 바가 있어²⁶, tacrolimus 연고제 사용 시 측정 가능한 최소 농도인 1.5µg/L 이하로 유지하는 것이 안전하다^{24,27}. 본 증례들도 모두 1.5µg/L 이하의 결과를 보여 전신적 흡수가 발생하지 않은 것으로 추정되었다.

본 연구는 기존의 크론병 치료에 호전이 없었던 항문 주위 병변 3례에 0.3 mg/g의 저농도 tacrolimus 연고제를 1일 2회 환부에 사용하는 방법으로 현저한 호전을 보인 국내 첫 보고로써, 현재까지는 전신적 흡수의 증거는 없으며 부작용은 관찰되지 않고 있다. 혈청 tacrolimus 농도의 정기적인 측정이 필요하겠으며, 투약 중지에 따른 병변의 재발 가능성에 관심을 기울여야 하며, 앞으로 장기간의 더 많은 예에 대한 연구가 필요하겠다.

요 약

저자들은 기존의 크론병 치료에 호전이 없었던 항문 주위 병변에 0.3 mg/g의 저농도 tacrolimus 연고제를 1일 2회 환부에 도포하는 방법으로 약물에 의한 부작용 발생 없이 병변의 현저한 호전을 보인 3례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000;47:436-40.
- 2) Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Panella C, et al. Long-term tacrolimus: A promising therapeutic approach for Crohn's disease. *Transplantation Proceedings* 2001;33:2107-9.
- 3) Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Ingrosso M, et al. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:371-7.
- 4) Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- 5) van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002;45:39-45.
- 6) Van Asschea G, Vanbeckevoortb, Bielenb D, Core-

- mansa G, Aerdena I, Nomana M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:332-9.
- 7) Jeffrey SH, George DF, Francine SM, Joyce DG, Phillip MK, Barbara SK, et al. Development and validation of pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-47.
 - 8) Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55:401-12.
 - 9) Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
 - 10) Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 2004;91:801-14.
 - 11) Pescatori M, Interisano A, Basso L, Arcan'a F, Buffatti P, Doldi A, et al. Management of perianal Crohn's disease. Results of a multicenter study in Italy. *Dis Colon Rectum* 1995;38:121-4.
 - 12) 류민규, 김영호, 현재근, 문 원, 이경수, 이상수 등. 크론병의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 2001;60:46-50.
 - 13) Brandt LJ, Bernstein L, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83:383-7.
 - 14) Griffiths AM, Hugot JP. Inflammatory bowel disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker Co, 2004:789-824.
 - 15) Forbes A. Inflammatory bowel disease. a clinicians' guide. 2nd ed. London: Arnold Co, 2001:195-201.
 - 16) Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:192-6.
 - 17) Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-8.
 - 18) Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomised, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:637-44.
 - 19) Lauerma AI, Surber C, Maibach HI. Absorption of topical tacrolimus (FK506) in vitro through human skin: comparison with cyclosporin A. *Skin Pharmacol* 1997;10:230-4.
 - 20) Homey B, Assmann T, Vohr HW, Ulrich P, Lauerma AI, Ruzicka T, et al. Topical FK506 suppresses cytokine and costimulatory molecule expression in epidermal and local draining lymph node cells during primary immune responses. *J Immunol* 1998;160: 5331-40.
 - 21) Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:876-9.
 - 22) Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125:380-8.
 - 23) Russell RK, Richardson N, Wilson DC. Systemic absorption with complications during topical tacrolimus for orofacial crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:207-8.
 - 24) Allen A, Siegfried E, Silverman R, Williams ML, Elias PM, Szabo SK, et al. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001;137:747-50.
 - 25) Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK-506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62:920-6.
 - 26) McKee M, Segev D, Wise B, Case B, Neu A, Fivush B, et al. Initial experience with FK506 (tacrolimus) in pediatric renal transplant recipients. *J Pediatr Surg* 1997;32:688-90.
 - 27) Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003;139:1184-6.