

호산구 식도염: Update 2012

조윤주

을지대학교 의과대학 내과학교실

Eosinophilic Esophagitis: Update 2012

Yunju Jo

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Eosinophilic esophagitis (EoE) with adults, as a new disease emerging during the last decade, is a clinicopathologic disorder of the esophagus characterized by a dense esophageal eosinophilic infiltration and typical esophageal symptoms. As numerous studies about EoE had been reported during last several years, updated consensus of EoE was reported in July 2011. The conceptual definition of EoE is coming. EoE is defined as a chronic, immune/antigen-mediated esophageal disease characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation. Other important addition is genotyping feature that implicates thymic stromal lymphopoietin genes or filaggrin as EoE susceptibility genes. The majority of patients has the concurrent allergic disease, especially food or aeroallergen sensitization. Main therapeutic options include topical steroids and dietary modification. Recent issues of EoE include a new concept for proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia that it should be excluded to diagnose EoE. (*Korean J Gastroenterol* 2012;60:3-12)

Key Words: Eosinophilic esophagitis; Eosinophilia; Dysphagia; Gastroesophageal reflux

서론

임상의에게 어떤 질병이 유행처럼 다가올 때가 종종 있다. 오랜 시간이 지나면서, 우리의 먹거리나 주변 환경의 변화로 유병률이 낮은 질환 혹은 새로운 질환이 부각되거나, 수많은 연구의 축적으로 잘 모르던 질환에서 새로운 진단법이나 치료 방법이 개발되거나, 심지어는 과거의 유명세를 잃고 점점 사라져가는 질환도 있다. 2000년대부터는 서구 사회에서 성인 소화기계 질환에서 호산구 식도염(eosinophilic esophagitis, EoE)이 부각되고 있다. 호산구 식도염은 과거에는 대부분 소아에서 발생하는 질환으로 여겨왔다. 그러나, 1990년대 후반부터 성인에서 많은 증례 보고가 있었고 2000년대부터 장기간 추적관찰이나 전향연구 등이 보고되면서 2007년에 호산구 식도염의 진단과 치료에 대한 첫 번째 합의보고가 있었다.¹

최근 2011년에 같은 주제에 대한 두 번째 합의권고가 있었는데, 첫 번째보다는 다양한 분야의 많은 연구자들이 포함되어 주로 2006년 이후의 연구들을 대상으로 문헌고찰을 하여 정리를 하였다. 여기에는 특히, 호산구 식도염이 항원-면역 반응이 관련된 만성적인 질환이라는 정의의 수정과 유전학적인 연구, 스테로이드 치료법에 대한 추가 사항이 있었다.²

본고에서는 2011년 합의권고와 함께 최근의 국내외 연구를 고찰하여, 호산구 식도염의 진단 기준의 변화 및 병인기전과, 진단적 검사방법의 변화와 새로운 시도, 성인 환자에서의 치료의 변화 및 장기적 예후 및 합병증 등을 알아보도록 하겠다.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 조윤주, 139-872, 서울시 노원구 한글비석로 14, 을지병원 소화기내과

Correspondence to: Yunju Jo, Division of Gastroenterology, Eulji General Hospital, 14, Hangeulbiseong-ro, Nowon-gu, Seoul 139-872, Korea. Tel: +82-2-970-8624, Fax: +82-2-970-8621, E-mail: jjy1138@eulji.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 정의

2007년의 합의보고에서는 호산구 식도염의 정의는 아래와 같이 정의하였다; 1) 성인에서 삼킴곤란이나 음식 막힘의 증상에만 국한되지 않고, 소아에서는 식이섭취 장애나 역류 증상 등이 있으며, 2) 식도 점막 생검에서 호산구의 침착이 고배율 시야에서 15개 이상 관찰되며, 3) 역류성 식도염과 유사한 증상이나 조직학 소견, 내시경 소견을 보이는 경우는 배제하는 것으로 하였다.¹

그러나, 2011년 합의권고에서는 호산구 식도염의 정의를 아래와 같이 하고 있다; “Eosinophilic esophagitis represents a chronic, immune/antigen-mediated esophageal disease characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophilic-predominant inflammation.”² 이는 호산구 식도염이라는 용어의 개념적 정의로 호산구 식도염이 장기적 추적관찰과 치료가 필요한 만성적 질환임을 강조하고, 그동안 병인에 관한 연구들로 음식이나 흡입항원 등이 관련된 면역 반응에 의한 질환임을 정의에 밝혀둔 것이다. 조직학적 진단기준은 식도에 국한되어 식도 생검 하나 이상에서 호산구가 고배율 시야에 15개 이상 침착된 것으로 유지하였으나, 일부 15개 미만인 경우라 하더라도, 미세농양이나 세포외 호산구 탈과립 물질 등의 조직학적 특징(Table 1)이 보이면 포함할 수 있다고 추가하였다. 물론 다른 질환에 의해 식도점막에 호산구가 침착되는 것을 반드시 배제하도록 하였는데, 이 중에는 proton pump inhibitor (PPI)-responsive esophageal eosinophilia가 포함되었다. 이는 식도산도 검사결과는 정상이면서 식도의 호산구 침착이 PPI에 호전을 보이는 경우는, 그 기전은 아직 잘 모르지만 결국 만성적인 항원 면역 반응의 결과에 의한 것이 아니므로 호산구 식도염 정의에서 배제되어야 한다는 것이다.

Table 1. Histologic Features of Eosinophilic Esophagitis

Mucosal eosinophilia
Eosinophilic microabscess formation
Superficial layering of eosinophils
Extracellular eosinophil granules
Epithelial desquamation
Basal zone hyperplasia
Rete peg elongation
Dilated intercellular spaces
Subepithelial fibrosis/sclerosis-lamina propria fibrosis
Mastocytosis and mast cell degranulation
CD8 ⁺ lymphocytes and B cells

Quoted from the article of Liacouras et al.² (J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20).

호산구의 침착은 위장관에서 흔히 발견될 수 있으므로 개별 진단이 중요한데, 특히 식도에서는 역류성 식도 질환, 기생충, 바이러스 혹은 진균 감염, 크론병, 연체조직 질환, 약제에 의한 경우 등에서도 동반될 수 있어 이러한 질환을 배제해야 한다. 특히, 위식도역류질환의 하부 식도에는 호산구 침착이 흔하게 관찰되므로, 호산구 식도염을 진단하기 위한 적절한 조직검사 위치는 식도의 중상부에서 시행한다.³

2. 역학

1) 유병률

서구사회에서의 유병률 보고를 고찰하면, 스웨덴에서 1,000명의 건강 성인 집단에서 내시경으로 식도 생검을 무작위로 시행하여 5%에서 호산구 침착이 증가하였고, 이중 1%만이 적절한 증상을 호소하여 호산구 식도염의 진단 기준에 적합하여,⁴ 일반인에서의 유병률은 높지 않아 보인다. 그러나, 식도의 삼킴곤란과 관련된 증상을 호소하는 성인 환자에서 식도 생검을 시행한 전향연구에서는 호산구 식도염의 유병률이 13.8% (33명/238명)로 높게 진단되었다.⁵ 동일 기관에서 지난 30년간의 인구기반 연구를 한 결과, 호산구 식도염의 유병률은 인구 10만당 55명으로 적지 않게 나타났다.⁶

국내에서도 호산구 식도염에 대한 몇몇 증례보고가 시작되었는데, 현재 정의와 부합되지 않거나 호산구 위장염, 바이러스 감염증 등이 동반된 경우 등을 제외하고, 성인에서 삼킴곤란 등이 주증상으로 진단된 증례,⁶ 식도내강의 협소와 삼킴곤란, 호흡곤란을 호소한 증례,⁷ 단백질 성분에 의한 과민반응에 의한 증례 등이 보고되었다.⁸

국내에서의 유병률 보고는 2009년, 삼킴곤란과 위식도역류 증상을 가진 환자를 대상으로 전향적으로 식도 점막을 생검하였을 때, 호산구가 증가하여 있는 경우는 3.7%였고, 호산구 위장염 혹은 약제 등 감별진단 후 최종적으로 호산구 식도염으로 진단된 경우는 108명 중 2명으로 1.8%였다.⁹ 최근 다른 국내 연구가 보고되었는데, 삼킴곤란, 산역류, 가슴쓰림, 상복부 통증 등 여러 상부위장관 증상을 호소하는 122예 중 8예에서 식도에 호산구 침착이 되었다고 하여 6.6%의 유병률을 보였다.¹⁰ 후자의 연구에서는 하부식도 3회, 중부식도 2회의 조직검사의 결과를 판독하였는데, 생검의 위치가 하부식도가 많고, 호산구 식도염 환자들의 주된 증상이 상복부 통증이나 산역류, 가슴쓰림 등이 많아 역류성 식도염이 다소 혼재되었을 가능성이 있겠다. 두 연구 모두 단일기관의 연구이고, 삼킴곤란(dysphagia)과 목이물감(globus)을 환자가 명확히 구분하지 못한다는 문제가 있지만, 분명 국내에서도 호산구 식도염 환자는 있으며 임상 의사가 주의깊게 관심을 가지면 진단될 수 있는 질환이라는 것을 시사한다.

2) 인구학적 특징

호산구 식도염은 성인과 소아 모두 여자보다 남자에서보다 흔한 질환이며, 전향 연구에서도 남자가 3배였고, 젊은 연령에서 빈도가 높았다.³ 최근 약 208명의 호산구 식도염 환자를 후향 조사하였는데, 76%가 남자, 평균 연령은 26세, 82%가 백인이었다.¹¹ 남자에게서 18세 이하 진단이 많았고, 삼킴곤란이나 음식막힘 등이 심한 것 이외의 내시경 혹은 조직학적 소견의 차이는 없었다. 국내의 연구를 종합하면, 호산구 식도염으로 진단된 환자의 평균 연령은 각각 33.5세, 41.1세로, 같이 조사된 식도 증상을 호소하는 환자의 평균 연령보다 젊었다.^{9,10}

3) 지역-계절적 특징

지역적으로는 주로 미국, 캐나다에서 가장 많이 관찰되며, 아프리카를 제외한 여러 대륙에서 점차 진단되면서 각국의 경험들이 보고되고 있다. 최근 미국 지역을 기후별로 분류해보았을 때 춥고 건조한 지역에서 호산구 식도염의 유병률이 높았고,¹² 아직 일관된 연구의 결과는 아니지만 늦은 봄이나 가을에 환자의 발생이 많은 계절적 편향을 관찰할 수 있었다.^{5,13,14} 이는 호산구 식도염이 항원의 자극에 의한 면역질환임을 의미하며 항원에 대한 평가에 도움이 될 것이다.

3. 임상적 특징

1) 증상

호산구 식도염은 처음에는 소아의 질환으로 여겨졌는데, 주된 임상 증상은 연령에 따라 다소 차이가 있다. 표현을 잘 못하는 2세 미만에서는 잘 먹지 못하고 성장 장애를 보이며, 3-12세에서는 구토, 복통, 역류 증상이, 13세 이상 청소년기부터는 대개 삼킴곤란, 음식막힘 등이 흔하였다.^{1,2,15} 특히, 소아에서는 음식 알레르기, 천식, 알레르기성 피부염, 만성 비후염 등이 흔히 동반되어 원인이 되는 특이항원을 찾고 이를 제거하는 것이 치료방법으로 중요하다.

국내 소아 환자의 경험을 고찰하면, 상복부 복통을 호소하는 266명 환자 중 53명(19.9%)에서 내시경적으로 식도염이 있었으며, 50예가 역류성 식도염으로 대부분을 차지했고, 2예가 호산구 식도염, 1예가 캔디다 식도염이었다.¹⁶ 이 연구는 후향적 연구였고 호산구 식도염이 연구 목적이 아니었으며, 식도 생검의 위치가 명확하지 않고 생검 개수가 적다는 등의 제한점이 있다.

성인에서는 삼킴곤란, 음식막힘, PPI 치료에 잘 반응하지 않는 역류성 증상이 흔하며, 그 외 흉통이나 상복부 통증을 호소하기도 한다.^{1-3,17} 특히 삼킴곤란이나 음식막힘은 나이가 들수록 우세한 증상이다. 1997-2006년까지 보고된 성인 호산구 식도염 증례 212예의 특징을 살펴보면, 가장 흔한 증상은 삼킴곤란 81%, 음식 막힘 55%였으며 동반 질환은 말초 혈액

호산구증가증 54%, 알레르기 혹은 아토피 질환 43%, 천식 36%으로, 성인에서도 알레르기 질환의 동반이 흔하였다.¹⁷

2011년 합의권고에서는 PPI-responsive esophageal eosinophilia 혹은 PPI-responsive EoE 라는 한 아형에 대해 언급하고 있는데, 전형적인 호산구 식도염 증상과 위식도역류 질환 진단이 배제되고(예, 식도 산도검사 정상), PPI에 의해 증상이나 조직학적 소견이 호전되는 경우이다. 아직 이 아형에 대해서는 논란이 많지만, 이는 결국 위식도역류질환이거나 혹은 PPI의 항염증작용 등에 의한 것으로 추측한다. 따라서 호산구 식도염의 병인기전으로 생각하는 만성적인 항원-면역 반응이 아니므로, 이 아형은 호산구 식도염의 진단기준에서 배제해야 한다는 논조이지만,² 향후 더 규명되어야 할 문제이다.

대한소화기기능성질환·운동학회 주관으로 국내의 호산구 식도염 증례 등록을 하고 있는데, 2008년 10월부터 2009년 12월까지 입력된 호산구 식도염 9예의 가장 흔한 증상은 삼킴곤란(7예), 흉부 불편감이나 흉통(4예), 불응성 역류(4예), 음식막힘(2예) 순이었다. 남녀비는 7 : 2로 남자에서 우세하였고, 평균 연령은 56.2세로 서구의 환자들보다는 고령이 많았다. 이후에도 지속적으로 국내 각 의료기관에서 산발적인 증례가 있으므로, 향후 성인과 소아를 합쳐서 국내 환자의 임상적 특징이나 치료 등에 대해 정리할 필요가 있을 것이다.

2) 병인기전의 특징

호산구 식도염의 병인은 잘 알려져 있지 않지만, 환자의 50-80%에서 아토피, 알레르기 비염, 천식 등의 알레르기 질환이 관찰되고 원인 음식을 제한하면 호전이 되는 등, 알레르기가 병인에 관여할 것으로 생각한다.¹⁵ 최근 면역학적/유전학적인 배경에 대한 많은 연구를 통해 호산구 식도염은 면역/항원 매개 질환(immune/antigen-mediated disease)이라는 용어를 얻게 되었다.

호산구 식도염의 유전학적인 특징으로 eotaxin-3에 대한 single nucleotide polymorphism (SNP)이 발견되었는데, 환자군에서 SNP 2496 GG가 과발현되는 것이 처음 밝혀졌고,¹⁸ 유사한 연구에서 타당성이 검증되었다.¹⁹ 그 외 알레르기 환자에서 보이는 T helper cell (Th) 2 면역 반응이나, 호산구를 불러모으는 interleukin (IL)-5, IL-13, 비만세포 등의 증가가 병인기전에 관여할 것으로 생각한다.²⁰⁻²²

최근에 4-5년 사이에 호산구 식도염에 걸리기 쉬운 감수성(susceptibility) 유전자의 위치가 증명되었는데, 5q22번에 위치하는 thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 유전자로 이는 Th2 면역 반응을 결정하는 사이토카인에 관여한다. 호산구 식도염 환자에서 TSLP 유전자가 민감성이 높게 나타났으며,²³ 또한 X-chromosome에 위치하는 TSLP 수용체 유전자에 변이가 생기게 되어, 남성 환자에게서 더 호발한다는 것이

다.²⁴ 그 외, filaggrin 유전자에 결손 변이(2282del4)가 호산구 식도염 환자에게서 더 많이 나타나는데,²⁴ 이 유전자 결손 변이는 아토피에서 중요한 원인으로 알려져 있다.

이러한 연구결과로 호산구 식도염을 알레르기 질환과 유사한 만성 항원/면역 매개 질환으로 여기게 되었지만, 아직 이러한 유전학적인 연구결과가 임상에서 진단이나 치료, 예후 평가 등에 적용되지는 못하고 있다. 그러나 향후 다른 연구자에 의한 타당성 검증 등이 필요하고, 임상에의 적용을 위해서는 많은 연구가 필요하다.

4. 진단적 검사

1) 내시경

현재까지 호산구 식도염 진단에 있어서는 내시경검사가 가장 신뢰성 높고 반드시 필요한 진단법이다. 특징적인 내시경 소견은 동심원 모양의 주름(ringed esophagus), 종축 방향의 골(linear furrow), 다수의 백색 결절 혹은 작은 흰점, 쉽게 손상되는 점막, 백색 삼출물, 협소한 식도 내강을 보이는 경우, crêpe paper mucosa, Schatzki ring 등 다양하다(Table 2).² 빈도의 차이는 있으나 삼킴곤란 증상을 호소하는 환자의 약 25-38%에서 이러한 내시경 소견이 있었다.^{10,17} 이는 호산구 식도염에서만 보이는 진단적 소견이 아니지만, 내시경 검사시에 충분히 송기를 했을 때도 종축의 골이나 동심원 주름 등이 지속적으로 나타나면 의심할 수 있다.

내시경적으로도 정상인 경우에도 9.8-30%까지 호산구 식도염이 진단될 수 있으므로,^{3,15} 삼킴곤란을 호소하는 환자에서는 식도 내시경에서 육안적으로 정상 소견이라 하더라도 생검을 통해 이 질환을 감별할 필요성이 있겠다.²⁵

내시경 생검의 위치는 중상부 이상으로 하고, 생검 횟수에 따른 진단 민감도는 2회 생검시 84%, 3회 생검시 97%, 6회 생검시 100%였다.²⁶ 합의에서는 근위부, 원위부에서 2-4개의 생검 표본을 얻는 것을 권고하였다.²

2) 조직학적 특징

식도 조직검사서 호산구 식도염을 진단하기 위한 호산구의 수는 상피내 호산구 침착이 고배율 시야에서 15개 이상인

것으로 정의하였다.^{1,2} 그 외 동반가능한 조직학 소견은 호산구 미세 농양(eosinophilic microabscess, 호산구가 4개 이상 모여있는 경우), 기저층 과증식(basal zone hyperplasia), 호산구 침착이 상피의 윗 1/3에 분포하고 있는 경우(superficial layering of eosinophils), 호산구의 탈과립, 고유판의 섬유화, 비만 세포(mast cell)의 증가 등이 있다.²⁷ 그 외, 식도에서 호산구 침착이 발견된 21예의 조직을 검사한 결과 호산구 식도염의 환자에서 상피하 섬유화(subepithelial fibrosis)가 과반수 이상에서 관찰되었다. 이 경우 대부분 삼킴곤란이나 음식 막힘 등의 증상과 관련이 있어 상피하 섬유화가 향후 식도운동 이상을 예측할 수 있는 인자라고 하였다.²⁸ 이러한 조직학적 소견을 Table 1에 요약하였다.

최근 여러 호산구 탈과립물질에 대한 흥미로운 연구들이 병태생리를 반영하는 표지자(biomarker)로서의 가능성을 제시하고 있는데, eotaxin, chemokine receptor-3, IL-5, mast cell, eosinophil products 등이 해당된다.²⁹ 호산구 세포질에는 major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase, eosinophil-derived neurotoxin (EDN) 등의 여러 물질이 함유되어 있다. 천식이나 호산구 식도염, 호산구 위장염을 가진 환자들의 혈청이나 소변에 이러한 물질들이 고농도로 검출되었고,^{19,30-32} 특히 호산구 식도염 환자의 혈장 EDN 수치가 식도 조직의 호산구 정도와 관련성이 있었다.³³ 다른 연구에서는 호산구 식도염 소아 환자를 스테로이드로 4주간 치료 후 추적하였을 때 혈액과 분변에서 EDN 수치가 감소하여, EDN이 비침습적인 표지자로 호산구 식도염의 치료반응 모니터링에 유용할 것이라고 하였다.³⁴ 이 연구자들은 면역형광염색으로 EDN이 식도 점막에 존재하는지, 어떻게 분포하는지를 조사하였는데, 세포 내에만 있거나 세포 내와 세포 외 침착, 세포 외에만 침착하는 3가지 유형을 보였다고 하였다.

최근 성인 호산구 식도염 환자에서 식도 점막에서 EDN의 분포에 대한 연구가 있었는데, 성인 환자에서는 식도 점막에 호산구의 침착이 없거나 적은 경우에도 세포 외 EDN이 심하게 침전되어 있어 호산구 식도염 진단과 치료에 유용하였다.³⁵ 그러나, 이 연구에서 이용한 EDN에 대한 면역형광염색법은 아직 임상에 적용하는데는 무리가 있다. 검체가 신선한 조직이어야 하며 포르말린 등에 고정되었을 때는 어떤 처리과정을 거쳐야 하는데, 국내에는 검사 키트가 아직 들어와 있지 않아 식도 점막의 EDN 분포 확인은 아직 학술적 연구단계로 평가된다.

비만 세포(mast cell) 또한 호산구 식도염의 병인 기전에 관여하여 진단적 검사로 유용하다는 연구가 있다. 역류성 식도염 환자에서보다 호산구 식도염 환자에서 비만 세포 tryptase가 현저히 증가하여 진단적 가치가 있었다.³⁶ 비만 세포는

Table 2. Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis

Isolated stricture (proximal or distal)
Longitudinal narrowing (small or narrow-caliber esophagus)
Longitudinal shearing (crêpe paper esophagus)
White mucosal plaques or exudates
Linear furrows or vertical lines
Fixed esophageal rings (corrugated rings or trachealization)
Transient esophageal rings (feline folds or felineization)

Modified from the article of Liacouras et al.² (J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20. e26; quiz 21-22).

주로 고유관충이나 근층에서 주로 분포하지만, 호산구 식도염에서는 식도 상피에서도 증가하였다. 그리고, tryptase 양성 비만 세포의 침윤이 근육층에서 관찰되고 이는 식도 수축력을 조절하는데,³⁷ 이런 조직 변화가 식도의 운동력 변화로 호산구 식도염에서 관찰되는 비폐쇄성 혹은 기능성 삼킴곤란을 설명해 줄 수 있을 것으로 추측하지만, 이들 연구에서처럼 충분한 양의 식도 상피 검체를 일반적인 생검 검자로 얻기는 쉽지 않다. 식도의 리모델링과 식도운동 기능의 변화에 대해서는 향후 많은 관심이 쏠리는 분야이다.

실제 임상에서 호산구 식도염이 강력히 의심되지만, 식도 조직의 호산구 침착이 거의 없거나 진단기준에 맞지 않는 경우가 있는데 이러한 현상은 성인 환자에서 더 많이 관찰된다. 2011년 개정 합의문고에서는 호산구 개수에 따른 조건은 그대로 유지하면서 설명 고배율 시야당 15개 미만의 호산구 침착이 있다하더라도, 미세농양이나 호산구가 상피 위 1/3에 밀집되어 있는 경우는 호산구 식도염 소견에 보다 합당하다고 하였다.² 이러한 변화는 호산구 식도염의 유병기간에 따라 조직학적 평가가 달라질 수 있다는 것을 의미하고, 이러한 염증 변화가 국소적으로 관찰될 수 있다는 점도 이해하고 있어야 한다.

3) 식도 pH 검사

호산구 식도염의 정의에서 역류성 식도염을 배제해야 하는데, 호산구 식도염 성인 환자 228명 중 40%에서 이 검사를 평가하였을 때 82%에서 정상 소견을 보였다.¹ 최근 한 코호트 연구에 의하면, 미란성 식도염이 없으며 식도에서 호산구가 증가한 환자에서 PPI를 끊고 상부, 중부식도에서 pH 검사를 시행한 결과, 71% 환자에서 병적 산역류가 관찰되었다. 이 환자들에게 2배 용량의 PPI를 사용한 뒤 추적하였더니, 80% 이상 환자에서 식도의 호산구가 호전된 것을 확인하였다.³⁸ 결국 이러한 경우는 PPI-responsive esophageal eosinophilia라 할 수 있다.

호산구 식도염과 역류성 식도질환과의 감별에 식도 pH 검사나 임피던스-pH 검사가 도움이 될 수 있지만, 반드시 필수적인 검사는 아니다.

4) 내시경 초음파

호산구 식도염에서 내시경 초음파의 역할에 대한 연구는 아직 소수인데, 정상군보다 호산구 식도염군에서 의미있는 식도벽의 비후를 보이고, 점막층, 점막하층, 고유근층까지 모두 비후된다고 하였다.^{39,40} 최근 호산구 식도염 환자의 종주근(longitudinal muscle)의 이상이 삼킴곤란과 관련있었는데,⁴¹ 연구자들은 식도 내시경 초음파와 식도내압 검사를 이용하였다. 이 질환의 유병기간이 길수록 식도벽의 비후가 심해지는 것인지, 질병의 중증도와 관련이 있는지 아직 그 의미를 모른다.

5) 식도 내압 검사

호산구 식도염의 식도 내압 검사결과는 성인 환자에서는 과반수에서 비특이적 연동운동 소견을 보였으나, 소아에서는 모두 정상 소견을 보였다.¹ 기존의 식도 내압 검사는 호산구 식도염 진단에 필요한 권고 검사는 아니지만,² 최근 고해상도 식도 내압 검사는 식도의 기능적 폐색을 증명하는 데 유용하다.⁴²

6) 여러 알레르기 검사방법

(1) 말초 혈액의 호산구 증가: 말초 혈액의 호산구 증가는 호산구 식도염 환자의 40-50%에서만 관찰되며,^{43,44} 경구 스테로이드(budesonide) 치료 후, 말초 혈액 호산구 수의 감소로 조직에서의 호산구 침착 정도를 예측할 수 있다.⁴⁵ 그러나, 말초 혈액 호산구 증가만으로 진단적이지는 않으며, 호산구 증가증과 이 질환의 활성도와의 관계도 아직 명확하지 않다.

(2) Total IgE: 호산구 식도염 환자의 50-60%에서 total IgE가 증가되어 있는데,^{46,47} 이는 아토피 같은 알레르기 질환이 같이 이환되어 있을 가능성이 높음을 시사하지만, 호산구 식도염에 진단적이지는 않고 아직 surrogate marker로서의 역할에 대한 연구는 거의 없다. 그러나, 환자에게 원인이 될 수 있는 흡입성 알레르겐(aeroallergen)이 있거나, 화분 계절(pollen season)일 때는 총 IgE 수치가 2-4배까지 증가하므로 이 검사를 고려해볼 수 있다. 저자는 특히 젊은 환자들이 위장관 증상을 호소할 때는 알레르기 병력을 반드시 물어보고, 선별 검사로 total IgE 수치를 의뢰하여 알레르기 성향이 있는지를 파악하는 데 도움을 얻는다.

(3) Aeroallergen-specific IgE: 최근 5-6년 사이 이 분야에 대한 연구결과가 많이 쏟아져 나오면서, 결국 호산구 식도염 환자의 44-86%에서 흡입 항원에 대한 특이 항체를 가지고 있다고 하였다.² 소아에서는 꽃가루와 밀, 콩, 땅콩 등과 교차과민 반응을 보이거나, 환자의 61% 이상에서 birch (자작나무)-associated oral allergy syndrome과 관련이 있었다.^{46,47} 또한 흡입항원의 활동과 관련된 계절적 편향이 있다고 여겨지면서,^{5,13,14} 호산구 식도염의 진단에 흡입항원에 대한 특이항체 검사는 중요한 의미를 가질 수 있다.

(4) 피부 단자 검사(skin prick testing for allergen sensitization): 피부 단자 검사는 음식이나 흡입항원에 과민반응을 확인할 수 있는 검사로 호산구 식도염 환자에서 평가할 것을 권유한다. 피부 단자 검사로 양성인 나오는 가장 흔한 음식 항원은 땅콩, 계란, 콩식품, 우유, 밀, 호밀, 소고기 등이 알려져 있다. 호산구 식도염 환자 중 71-93%에서 피부단자검사에 양성반응을 보이고, 흡입항원 감작이 음식항원 감작과 비슷하게 높게 나타났다.⁴⁷⁻⁴⁹ 그러나, 피부 단자 검사는 지연과민 반응으로 시간이 오래 걸리고, 판단이 주관적일 수 있다는 단점이 있다.

(5) Food-specific IgE: 2007년 호산구 식도염 합의안에서는 음식 항원에 대한 특이 IgE 항체 검사와 피부 단자 검사를 통해 원인 음식 항원을 찾고 이를 제거하는 것만으로도 77-98% 환자에서 호전을 보인다고 하였다.¹ 그러나 아직 호산구 식도염에서 음식 항원에 대한 특이 IgE의 양성 혹은 음성 예측도에 대한 데이터가 없어, 호산구 식도염에서 곧바로 in vitro food allergen test를 권유하지는 않고, 경험적인 검사로 피부 단자 검사가 먼저 타당하다.

저자는 환자가 모호한 알레르기 질환력을 얘기하거나, 호산구 위장염 혹은 식도염이 의심되는 경우에는 total IgE, multiple allergen simultaneous test-chemiluminescent assay (MAST-CLA)를 의뢰하는데, 후자의 검사로는 국내의 대표적인 흡입항원, 음식항원에 대한 과민반응 여부를 알 수 있다. 그러나, 특정 원인 음식이나 흡입 항원이 의심되는 경우는 알레르기 분과전문의와 체계적으로 상의해야 한다. 국내 연구에서도 식도와 관련된 증상을 호소하는 환자 108명 중 5예에서 식도 및 위장관에 호산구 침착이 있었는데, 2예는 호산구 식도염, 2예는 호산구 위장염, 1예는 carbamazepin 약제의 의한 호산구 침착으로 감별하였다. 이 5예 중 3예에서는 검사를 통해 알레르기 원인 항원을 증명하였다.⁹ 2예의 호산구 식도염 중 1예는 단백질 보충제(밀, 우유, 계란 주성분), 즉 음식 항원에 의한 호산구 식도염으로서, MAST 검사에서는 땅콩에 대한 과민반응이 있었고 피부 단자 검사 대신 원인 음식물을 희석하여 피하에 주사한 결과, 히스타민 대조군보다 발적과 부종 등의 과민 반응을 보여 원인 음식물로 진단할 수 있었다. 이 경우는 원인 음식물 제한으로 치료되었다.

5. 치료

2007년 합의안에서 호산구 식도염의 치료에는 크게 음식 제한 요법과 약제가 있었다.¹ 알레르기 검사로 원인으로 생각되는 음식 항원을 배제하는 방법과, 원인 음식이 모호하거나 음식 섭취가 어려운 중증 소아환자에서 필수 아미노산이 주된 성분 영양식(elementary diet)을 먹는 방법이 있다. 약제 방법에는 PPI로 부분적 호전이 오는 경우도 있고, 주된 치료법은 국소 흡입 스테로이드를 삼켜 경구로 섭취하는 방법이었다.

그러나, 2011년 합의권고안에서는 병인기전 연구와 치료의 경험으로 호산구 식도염은 지속적인 치료가 필요하고 재발을 하는 만성적인 질환으로 이해되었다.² 국소 스테로이드 요법 중에서 경구 점액성 스테로이드(oral viscous budesonide) 치료성적이 우수하게 보고되었고,⁵⁰ 소아뿐만 아니라 성인에서도 음식 제한 요법이 효과적이라고 하였다.⁵¹ 그러나 아직 이러한 치료가 장기적 예후에 미치는 영향이나, 식도 협착 같은 합병증을 예방할 수 있을지, 치료의 종결이 증상의 호전인

지, 내시경 소견의 호전인지, 혹은 조직학적으로 호산구 침착이 정상화되는 것인지 등 아직 풀어야 할 숙제가 많다.

1) 식이요법

식이요법은 대부분 소아에서의 연구가 치료배경이 되었는데, 호산구 식도염 병인에 음식 항원이 관여하고 그 원인 음식 항원을 여러 방법으로 찾아내어 식이에서 제한하였을 때 증상과 조직소견이 98%에서 호전되었다.^{14,18} 음식 제한 요법은 1) 여러 알레르기 검사로 의심되는 음식을 제한하는 방법, 2) 6개의 주요 알레르기 유발 식품(우유, 계란, 밀, 콩식품, 땅콩, 생선/조개)을 제한하는 방법, 3) 아미노산만으로 구성된 성분의 영양식을 공급하는 방법으로 구분할 수 있다. 최근 성인에서도 음식 제한 요법으로 증상과 내시경 및 조직학적 소견이 모두 호전되고, 원인 음식물질을 재시도하였을 때 다시 호산구 식도염이 발생하여 음식 알레르기가 중요 병인이라고 하였다.⁵¹

2) 양성자 펌프 억제제(PPI)

호산구 식도염이 의심되는 환자에서는 PPI에 대한 효과가 떨어진다는 것이 진단적 유용성이 있는데,⁵² 일부 소수 환자에서는 식도 증상의 호전이 있을 수 있다. 이는 식도 pH 검사에서 관찰되는 일과성 산역류에 의한 증상이 PPI에 의해 호전되는 것이 아닌가 추측한다. 그러므로, PPI 치료가 호산구 식도염의 첫 번째 치료로 고려되기보다는 일부분에서 증상의 호전에 도움이 되는 정도로 설명하고 있다.¹² 그리고 2011년 합의 권고안에서는 호산구 식도염의 진단 기준에서 PPI-responsive esophageal eosinophilia를 배제해야 한다고 강조하였다.²

3) 스테로이드

호산구 염증은 스테로이드에 의해 현저히 호전될 수 있는데, 그 기전은 호산구에 의한 세포자멸사(apoptosis), 화학주성인자(chemotactic factor)의 하향 조절, 친염증 매개물질의 억제 등을 차단하기 때문으로 이해하고 있다.

호산구 식도염에서 전신 스테로이드 요법은 심한 삼킴곤란이나 체중 감소, 입원 등 중증인 경우 고려하는데, 염증성 장 질환에서와 유사한 스케줄로 시작하고 감소해 간다(1-2 mg/kg/ day: 최고용량 60 mg). 전신 요법은 특히 소아에서의 성장장애, 골대사 장애, 성격 변화, 부신 억제 등의 중요 합병증 빈도가 높다. 이에 비해 국소 스테로이드 요법은 간대사가 더 빠르고, 병소인 식도점막에 더욱 효과적으로 도달한다는 장점이 있어 흔히 사용하는데, 2007년까지는 흡입 스테로이드인 fluticasone을 경구 섭취하는 방법이 소개되었지만,^{53,54} 최근에는 budesonide를 경구 점액 형태로 사용하여 더 좋은 효과를 보이고⁵⁰ 식도 섬유화를 호전시켰다는 보고가 있다.⁵⁵

Table 3은 2011년 합의권고안에서 스테로이드 사용법을 요약한 내용이다. 2007년 보고보다 스테로이드 흡입 용량이

Table 3. Recommended Doses of Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis

Topical swallowed corticosteroids
Initial doses
Fluticasone (puffed and swallowed through a metered-dose inhaler)
Adults: 440-880 µg twice a daily
Children: 88-440 µg twice to 4 times daily (to a maximal adult dose)
Budesonide (as a viscous suspension)
Children (<10 yr): 1 mg daily
Older children and adults: 2 mg daily
Systemic corticosteroids
For severe cases (e.g., small-caliber esophagus, weight loss, and hospitalization)
Prednisone: 1-2 mg/kg

Quoted from the article of Liacouras et al.² (J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20).

다소 감소하였다. 향후 국소 스테로이드의 초치료 및 장기간 유지 사용 방법, 이러한 치료가 합병증(협착이나 섬유화) 등에 효과가 있을지 등에 대한 연구가 필요하다.

4) 생물학적 제제(biologics) 및 기타 약제

항염증 매개 물질을 차단하여 염증을 감소시킨다는 배경 하에 cromolyn sodium을 14명의 환자에서 100 mg, 4회/일, 한 달간 경구 투여하였으나 증상이나 조직학적 소견의 호전을 보이지 못했다.¹⁵ Leukotriene receptor antagonists는 8명의 환자에서 100 mg을 수 주간 사용한 결과 7명에서 증상이 완전히 없어졌다. 이 치료는 20-40 mg/day 용량으로 14개월간 유지요법을 하였는데, 약제를 중단한 뒤 다시 6명에서 재발하였고, 조직학적 소견의 호전은 관찰할 수 없었다.⁵⁶ 현재까지의 연구결과 임상에서 호산구 식도염에 이 두 약제를 사용할 근거는 아직 부족하고 추가 연구도 없다.

Anti-IL-5 같은 단클론항체는 호산구의 생성, 이동, 활성화에 영향을 주어 호산구 염증을 감소시킬 수 있다는 배경 하에 호산구 식도염의 치료에 효과적일 거라고 예상하고 있다.⁵⁷ 최근 호산구 식도염에서 mepolizumab의 사용 성적은, 조직에서 호산구는 감소하고 일부 식도의 remodeling에 관련된 물질들의 변화가 있었지만 임상적 증상의 호전은 경미하였다.^{58,59}

호산구 식도염에서는 아직 이러한 약제들의 효과는 명확하지 않으며 아직 임상에서 권고하지 않는다.

5) 식도 확장술

호산구 식도염의 합병증인 식도 내강 협소에 대해 식도확장술 치료는 2007년까지는 성인이나 소아에서 십여 예에서만 시행되었는데, 확장술에 대한 반응이나 반복 시술에 대한 평가 등이 다양하여 정확한 가이드라인을 제시하기에는 근거가 부족하였다.¹ 그러나, 최근 성인에서의 호산구 식도염의 합병

증에 대한 후향적 연구에서는 식도확장술 후 식도 천공이나 흉통이 각각 0.8%, 5% 정도로 더 낮은 빈도를 보였다.^{60,61} 아직 약물 혹은 음식 제한 요법의 효과가 좋지만, 이러한 치료가 식도의 협착을 호전시켜줄 수 있을지 아직 장기적 치료 예후는 잘 모른다.

6. 자연 경과

성인 환자에서의 가장 장기간 추적 연구는 30명의 환자를 1.4-11.5년까지 관찰한 것으로 진단이 될 때까지 평균 4.6년이 소요되었으며, 추적 기간 동안 23%의 환자는 증상이 심해졌고, 36.7%에서는 증상이 처음 진단 때와 유사하였다. 특이한 점은 7명 중 6명의 내시경 소견이 호전되지 않고, 섬유화와 식도 비후가 증가하였다는 것이다.⁶² 결국 협착 등의 합병증을 줄이고 장기간 예후를 호전시키기 위해서는 빠른 진단이 가장 중요할 것이다.

소아에서의 가장 큰 장기간 추적 연구는 381명을 대상으로 한 연구로,¹⁵ 소아에서도 6%에서 이미 협소한 식도 내강을 보였다. 환자의 52%에서는 국소 스테로이드 fluticasone을 사용하였고, 내과적 치료를 중단하였을 때 거의 모두 증상이 재발하고 호산구의 침착이 다시 나타났다. 그러나, 제한 식이 치료에 대해서는 97.6%에서 반응을 보이고, 관해가 유지되었다.

그 동안의 임상 경험을 통하면 호산구 식도염 자체는 수명에 영향을 주지 않으며 악성화나 이행성증은 보고되지 않고, 악화와 호전을 반복하는 질환이다. 조직학적으로 호산구의 침착 외 점막 자체의 궤양이나 궤손이 없어 역류성 식도염이나 바렛 식도와 관련된 식도 선암, 그외 평형 세포 식도암 등과는 관련이 없다고 하였다.^{1,63} 그러나, 최근 소수에서 바렛 식도와 저등급 이형성증이 같이 동반된 예가 보고되어,^{64,65} 향후 장기 추적 관찰이 필요하다.

호산구 식도염의 합병증에는 내시경적으로 음식을 제거해야 할 정도의 음식막힘, 식도협착, narrow-caliber esophagus, 식도 천공 등이 있고, 음식막힘은 약 30-55%, narrow-caliber esophagus는 10% 정도, 식도 협착은 10-30% 정도의 빈도를 보인다.² 그러나, 이러한 합병증이 원인 음식 제한, 스테로이드 등의 적극적인 치료에 의해 장기적으로 어떤 변화를 보일지 추적 관찰이 필요할 것이다.

국내 환자들의 임상 경과나 예후는 임상 경험이 부족하여 아직 평가하기 이르지만, 성인 환자들이 외국보다 고령에서 많이 발견되어 진단이 늦어진 것인지 다른 감별 진단이 완벽하게 이루어지지 않은 것인지 소수의 증례로 판단하기는 어렵다. 향후 다기관 협동 연구 등을 통해서 국내의 호산구 식도염에 대한 고찰이 필요할 것이다.

결 론

2000년대 후반부터 호산구 식도염은 성인에서 새로이 진단되는 질환으로, 2007년, 2011년 두차례에 걸쳐 많은 임상 연구자들이 모여 진단과 치료에 대한 협의안을 만들었다. 지난 5-6년간은 이 분야에서 현저히 많은 수의 연구가 쏟아져 나오고 있는데, 최근 국내에서도 몇몇 증례 보고와 함께 2개 기관의 호산구 식도염에 대한 유행률 연구가 있었다. 아직 국내에서는 흔하지 않지만, 삼킴곤란이나 음식막힘, 내과적 치료에 잘 반응하지 않는 역류성 식도염 증상을 호소하는 환자에서 선상의 주름, 동심원 주름, 식도 내강의 협소, 미세한 흰색 반점 등 특징적 내시경 소견을 잘 관찰하고, 식도 중상부에서 생검을 시행하여 호산구 식도염을 감별하려는 노력이 필요하다.

2011년의 새로운 정의는 식도에 국한된 면역/항원 매개 반응에 의한 만성적인 질환으로, 식도에 관련된 증상이 있으면서 조직학적으로 호산구 침착이 있을 때로 정하였다. 그리고, PPI-responsive esophageal eosinophilia는 배제하도록 하였다. 이 질환에서도 TSLP gene, filaggrin gene, eotaxin-3 gene 등의 유전학적으로 감수성 유전자 등이 알려졌고, 환자의 대부분이 알레르기 소질을 가지고 있다. 따라서 모든 호산구 식도염 환자에서는 음식이나 흡입 항원에 대한 적절한 알레르기 감별 검사가 필요하다. 현재 치료의 기본 방법은 성인이나 소아 모두 국소 스테로이드와 음식 제한 요법이다. 음식 막힘, 식도협착이나 식도 천공 등의 장기간 합병증이 있는데, 내과적 혹은 내시경적 치료법으로 이러한 장기 합병증을 호전시킬 수 있을지 앞으로의 연구가 기대된다.

REFERENCES

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-1363.
2. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
3. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2627-2632.
4. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of esophageal eosinophils and eosinophilic esophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615-620.
5. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1055-1061.
6. Lee B, Park H, Yoon H, Kim HK, Kim HS. Three cases of eosinophilic esophagitis with dysphagia as a chief complaint. *Korean J Gastrointest Endosc* 2008;36:145-149.
7. Park SB, Kim GH, Choi MK, et al. A case of eosinophilic esophagitis found incidentally during the evaluation of a gastric submucosal tumor. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009;39:212-216.
8. Kim NI, Jo Y, Ahn SB, et al. A case of eosinophilic esophagitis with food hypersensitivity. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:315-318.
9. Yu YH, Jo YJ, Jung MY, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis with dysphagia and reflux related symptoms in Korean patients. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2009;15:15-22.
10. Joo MK, Park JJ, Kim SH, et al. Prevalence and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in patients with esophageal or upper gastrointestinal symptoms. *J Dig Dis* 2012;13:296-303.
11. Sperry SL, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES. Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:215-221.
12. Hurrell JM, Genta RM, Dellon ES. Prevalence of esophageal eosinophilia varies by climate zone in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012;107:698-706.
13. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, Almojaned M, Lyons H. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol* 2012. [Epub ahead of print]
14. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:828-833.
15. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-1206.
16. Kwon HJ, Yi DY, Ryoo E, Cho KH, Son DW, Tcha H. Prevalence and risk factors associated with esophagitis in children with abdominal pain. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:103-109.
17. Pasha SF, Dibaise JK, Kim HJ, et al. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus* 2007;20:311-319.
18. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-547.
19. Bhattacharya B, Carlsten J, Sabo E, et al. Increased expression of eotaxin-3 distinguishes between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Hum Pathol* 2007;38:1744-1753.
20. Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, HogenEsch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:22-26.
21. Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD, et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R alpha 2-inhibited pathway. *J Immunol* 2010;185:660-669.
22. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, et al. Involvement of mast cells

- in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:140-149.
23. Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:160-165.
 24. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-jimenez B, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:208-217.
 25. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391.
 26. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716-721.
 27. Lee RG. Marked eosinophilia in esophageal mucosal biopsies. *Am J Surg Pathol* 1985;9:475-479.
 28. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:319-328.
 29. Gupta SK. Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:157-167.
 30. Talley NJ, Kephart GM, McGovern TW, Carpenter HA, Gleich GJ. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology* 1992;103:137-145.
 31. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J Clin Pathol* 2006;59:1175-1180.
 32. Kim CK, Callaway Z, Fletcher R, Koh YY. Eosinophil-derived neurotoxin in childhood asthma: correlation with disease severity. *J Asthma* 2010;47:568-573.
 33. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1328-1336.
 34. Rao GS, Mitchell L, Ohnuki L, et al. Can eosinophil derived neurotoxin (EDN) act as a surrogate marker of disease activity in children with allergic eosinophilic esophagitis (AEE)? *Gastrointest Endosc* 2004;59:A103.
 35. Kephart GM, Alexander JA, Arora AS, et al. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:298-307.
 36. Dellon ES, Chen X, Miller CR, et al. Tryptase staining of mast cells may differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:264-271.
 37. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1198-1204.
 38. Molina-infante J, Ferrando-lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110-117.
 39. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:30-36.
 40. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-andersen S, Fenger C, Durup J, Husby S. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1029-1035.
 41. Korsapati H, Babaei A, Bhargava V, Dohil R, Quin A, Mittal RK. Dysfunction of the longitudinal muscles of the oesophagus in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2009;58:1056-1062.
 42. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:627-635.
 43. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305-1313.
 44. Chehade M, Sampson HA. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:33-44.
 45. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526-1537.
 46. Roy-ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:531-535.
 47. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:496-502.
 48. Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:509-515.
 49. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol* 2007;41:451-453.
 50. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012. [Epub ahead of print]
 51. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451-1459.
 52. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801-805.
 53. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3-12.
 54. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-1391.

55. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010;65:109-116.
56. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181-185.
57. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:115-119.
58. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312-1319.
59. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21-30.
60. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1062-1070.
61. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:15-21.
62. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660-1669.
63. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Thorac Surg Clin* 2011;21:575-587.
64. Francalanci P, De AP, Minnei F, et al. Eosinophilic esophagitis and Barrett's esophagus: an occasional association or an overlap disease? Esophageal 'double trouble' in two children. *Digestion* 2008;77:16-19.
65. Mukkada V, Atkins D, Furuta GT. Uncertain association of Barrett's esophagus with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:832.
66. Carr S, Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(Suppl 1):S8.