

REVIEW ARTICLE

비셀리악 글루텐 과민성

차라리, 김현진

경상대학교 의과대학 창원경상대학교병원 내과

Non-celiac Gluten Sensitivity

Ra Ri Cha and Hyun Jin Kim

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Changwon, Korea

Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) is a term that is used to describe individuals who are not affected by celiac disease or wheat allergy, yet they have intestinal and/or extra-intestinal symptoms related to gluten ingestion with improvement of their symptoms upon withdrawing gluten from their diet. Gluten-related disorder groups are manifested by symptoms of gastrointestinal tract disorders, as well as hematological dermatological endocrinological, gynecological, rheumatological and nervous system symptoms. It is believed that NCGS represents heterogeneous groups with different subgroups characterized by different etiologies, clinical histories and clinical courses. There also appears to be an overlap between NCGS and irritable bowel syndrome (IBS). There is a need for establishing strict criteria for diagnosing NCGS. The absence of validated biomarkers remains a significant limitation for research studies on NCGS. New evidence shows that a gluten-free diet may be beneficial for some patients with gastrointestinal symptoms, such as those symptoms commonly found in patients with IBS. Further studies about NCGS are needed. (**Korean J Gastroenterol 2020;75:11-16**)

Key Words: Nonceliac gluten sensitivity; Functional gastrointestinal disorders; Abdominal pain; Diarrhea; Glutens

서 론

글루텐(gluten)이란 다양한 곡류(주로 밀, 보리, 호밀 등)에 많이 포함된 불용성 단백질의 한 종류로, 반죽에 포함된 양이 증가할수록 탄력이 생기고 음식이 쫄깃해진다. 글루텐 단백질의 구성은 에탄올에 녹는 글리아딘(gliadin)과 녹지 않는 글루테닌(glutenin)으로 나뉘지만 두 가지는 물리적인 운동을 통하여 서로 결합되어 있는 형태로 존재한다.¹

글루텐 연관 질환(gluten-related disorders)은 다양하며, 유발 기전에 따라 자가면역, 알레르기 혹은 자가면역도 알레르기도 아닌 경우로 나눌 수 있다. 자가면역과 관련된 경우는 셀리악 병(celiac disease), 헤르페스 모양 피부염(dermatitis

herpetiformis), 글루텐 실조(gluten ataxia)가 있으며, 알레르기과 관련된 경우는 소맥 알레르기(wheat allergy)가 있는데, 알레르기로 인하여 유발되는 호흡기 알레르기(respiratory allergy), 음식물 알레르기(food allergy), 밀 의존적 운동 유발성 과민증(wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, WDEIA), 접촉성 피부염(contact dermatitis) 등도 포함된다. 그 외에 자가면역도 알레르기도 아닌(not autoimmune, not allergic, innate) 비셀리악 글루텐 민감증(non-celiac gluten sensitivity)이 있다(Fig. 1).²

셀리악 병은 HLA DQ2/8 유전자와 같은 유전적 감수성이 있는 경우에서, 글루텐 단백질에 의하여 유발된 비정상적인 점막 면역 작용으로 인하여 소장 of 만성 염증과 흡수 장애가

Received December 23, 2019. Revised January 14, 2020. Accepted January 14, 2020.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김현진, 51472, 창원시 성산구 삼정자로 11, 창원경상대학교병원 내과

Correspondence to: Hyun Jin Kim, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, 11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu, Changwon 51472, Korea. Tel: +82-55-214-3710, Fax: +82-55-214-3250, E-mail: imdrkim@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3853-0229>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

발생하여 소장 점막의 용모는 위축되고, 임상적으로 설사, 지방변, 복통, 체중 감소, 영양 결핍 등의 증상이 유발된다.³ 셀리악 병은 인종에 따라 차이가 있으나 인구의 1% 정도에서 발생한다고 알려져 있다.⁴ 우리나라에 셀리악 병이 존재하는지는 명확하지 않다. 한국에서는 한 예의 증례보고가 있으나,^{4,5} 셀리악 병에서 흔히 관찰되는 자가항체인 IgA endomysial antibody와 IgA tissue transglutaminase antibody가 모두 음성이었다. 항체를 포함한 보다 전형적인 임상 양상을 가진 셀리악 병 증례는 아직 보고되지 않고 있다.

비셀리악 글루텐 과민성은 글루텐 식이에 의하여 셀리악 병과 매우 유사한 임상증상이 있지만 소장의 병리학적 변화가 없으며, 유전적 원인을 찾을 수 없는 경우, 즉 셀리악 병도 아니고 밀가루 알레르기도 아닌 경우가 이에 해당되며, 글루텐 연관 질환의 새로운 군으로 분류된다.^{6,7} 하지만 비셀리악 글루텐 과민성에 대한 빈도와 증상의 분류, 치료와 예후에 대한 정확한 연구가 많지 않아 계속 연구되고 있는 분야이다. 본고에서는 국내에서 최근 널리 알려지기 시작한 비셀리악 글루텐 과민성의 정의, 병태생리와 진단, 치료 및 글루텐 제거식이(gluten free diet)의 국내 적용의 가능성과 제한점에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 역학

비셀리악 글루텐 과민성은 1970년대 초반에 처음 보고된 이후^{8,9} 최근까지도 수많은 증례보고가 있었다. 다른 질환에

비하여 증상이 심한 경우에서도 의학적 진단 없이 자가로 글루텐 제거 식이를 하기 때문에 비셀리악 글루텐 과민성 유병률에 대해서는 잘 알려지지 않았다. 그러나 최근 연구에서 대략적인 유병률은 전 인구의 0.5-6%까지 보고되는 드물지 않은 질환으로 알려지면서^{10,11} 셀리악 병보다 비셀리악 글루텐 과민성이 더 흔하다는 것이 알려지고 있다. 남성보다 여성에서 더 호발하며 10-30대에 더 흔하다.^{10,11} 비셀리악 글루텐 과민성의 증상이 과민성장증후군과 유사하여 과민성장증후군을 대상으로 한 연구에서는 더욱 빈도가 높을 가능성이 있다. 실제로 국내 연구에서 글루텐 음식과 증상이 연관되는 경우가 일반인은 15.2%인 것에 비하여 과민성장증후군 환자는 43.6%로 유의하게 높은 것을 확인하였다.¹² 그러나 이 결과는 자가설문지를 이용하여 연관성만을 확인한 것이고 글루텐 음식은 모두 고평드맵 음식이었기 때문에 객관적 진단기준을 이용한 역학 연구가 필요하다.

2. 병태생리

비셀리악 글루텐 과민성의 병인에 대한 연구는 최근에야 활발하게 진행되어, 글루텐이 셀리악 병의 원인인 것처럼 비셀리악 글루텐 과민성에서도 동일하게 글루텐이 질환을 유발하는 원인으로 확인되고 있다. 그러나 여러 연구에도 불구하고 명확한 병태생리를 입증할 만한 결과는 아직 없다.¹³ 비셀리악 글루텐 과민성은 셀리악 병과 연관된 유전자와는 연관성이 없으며, 유일하게 관찰된 항체는 IgG 항-글리아딘 항체(IgG anti-gliadin antibody)로, 진단된 경우의 50% 정도에서 확인된다.¹⁴ IgG 항-글리아딘 항체는 글루텐 제한 식이 이후

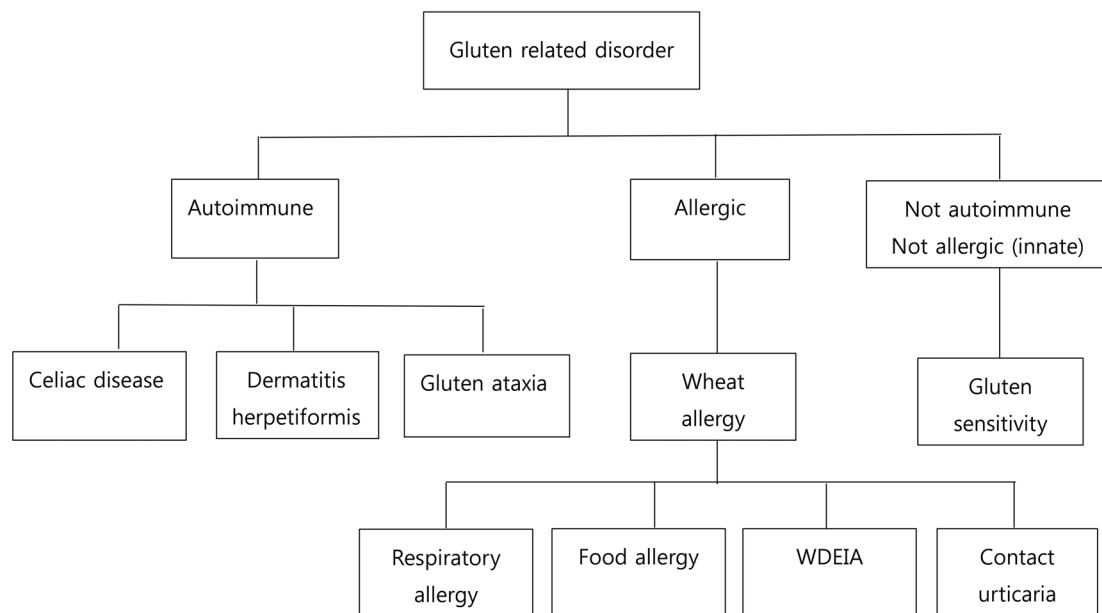


Fig. 1. Celiac disease and gluten-related disorders. WDEIA, wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.

혈청학적 소실을 나타내지만 민감도 및 특이도는 제한적이다.¹⁵

3. 증상

비셀리악 글루텐 과민성의 증상은 글루텐 포함 음식을 먹은 후에 증상이 나타나고, 식이에서 글루텐을 제거하면 증상이 호전되는 것이 특징이다. 증상은 많은 경우에서 수시간 이내에 나타나지만 경우에 따라서는 며칠 이내에 발생하기도 한다.¹⁶ 전형적인 증상은 과민성장증후군 증상과 유사하여 복통, 복부 팽만, 설사, 변비, 명치 통증, 구역, 공기삼킴증, 위-식도 역류 증상, 아프타구내염, 배변 습관 변화 등의 증상이다 (Table 1). 이외에 전신 증상으로 두통, 근육통, 근육 수축, 다리 또는 팔 마비, 만성 피로, 막연한 우울감(foggy mind), 체중 감소 및 빈혈 등이 있으며, 행동 장애나 주의력 결핍, 우울증도 동반될 수 있다(Table 1).^{17,18} 최근에는 비셀리악 글루텐 과민성과 과민성장증후군에 관련된 연구뿐만 아니라 신경정신과 질환, 특히 자폐증과 조현병의 연관성에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다.¹⁹ 비특이적이며, 애매모호한 비셀리악 글루텐 과민성 증상의 특징으로 인하여 다른 질환과 감별하는 것이 어려운 경우도 많다.

4. 진단

비셀리악 글루텐 과민성의 진단을 위해서는 진료 과정에서 복통, 복부 팽만감, 설사 및 변비와 같은 과민성장증후군 유사 증상이나 피로감, 두통, 관절 등의 장외 증상이 글루텐 제거 식이에 개선되는 경우 임상 의사가 비셀리악 글루텐 과민성의 가능성을 의심하는 것이 중요하다. 진단에는 글루텐 유발반응 검사(gluten challenge)가 흔히 사용되고 있었다. 이는 비셀리

악 글루텐 과민성에 대한 특별한 생체지표(biomarker)가 없으므로 다른 글루텐 관련 질환들과 감별이 어렵기 때문이다. 즉, 증상이 있는 경우에 자기 보고 증상(self-reported symptom)을 이용하여 글루텐 섭취 전후의 증상의 정도를 점수로 평가한 후, 글루텐이나 위약(알약이나 스낵)을 환자들에게 섭취하게 하여 증상이 재발하는지 여부를 확인하는 방법이다.²

진단을 위한 또 다른 방법으로 살레르노(Salerno) 진단기준이 제시되었다. 진단을 위해서는 첫 번째, 글루텐 포함 음식을 먹는 기간 동안 증상이 있고, 두 번째, 혈액 검사, 십이지장 조직 검사와 IgE 검사 등을 통하여 셀리악 질환과 밀가루 알레르기 등이 배제되어야 하고, 세 번째, 6주 간의 엄격한 글루텐 제거 식이에 증상의 호전이 있으며, 네 번째, 이중 맹검으로 글루텐 포함 혹은 제거 음식을 일주일 간격으로 투여하는 방식을 사용하여 30% 이상 증상에 차이가 있으면 비셀리악 글루텐 과민성으로 진단할 수 있다(Fig. 2).⁷ 하지만 새로운 진단 방법은 아직까지 각 나라에 따라 검증이 되지 않았으며, 진단 방법이 복잡하고 진단까지 장기간이 필요하여 비셀리악 글루텐 과민성 연구에는 적합하지만 임상적인 유용성은 떨어질 가능성이 높다.

5. 과민성장증후군과의 관계

비셀리악 글루텐 과민성과 과민성장증후군의 증상은 매우 혼하며, 두 질환의 관계는 복잡하다(Fig. 3). 비셀리악 글루텐 과민성에서 과민성장증후군의 특징을 가질 수 있고, 과민성장증후군의 일부는 비셀리악 글루텐 과민성과 동반되어 있을 수 있다는 것이다. 과민성장증후군 유사 증상으로는 복통, 메스꺼움, 팽만감, 설사 또는 변비 등의 증상이 있다.²⁰ 과민성장증후군과 유사한 증상의 빈도가 높아서 실제로 두 가지를 구별

Table 1. Clinical Symptoms of Non-celiac Gluten Sensitivity

Frequency	Intestinal symptoms	Extra-intestinal symptoms
Very common	Bloating	Lack of wellbeing
	Abdominal pain	Tiredness
Common	Diarrhea	Headache
	Epigastric pain	Anxiety
	Nausea	Foggy mind
	Aerophagia	Numbness
	Gastroesophageal reflux	Joint/muscle pain
	Aphthous stomatitis	Skin rash/dermatitis
	Alternating bowel habits	
Less common	Constipation	
	Hematochezia	Weight loss
	Anal fissure	Anemia
		Depression
		Rhinitis/asthma
		Oligo or polymenorrhea
		Sensory symptoms
		Disturbed sleep pattern
		Autism/schizophrenia

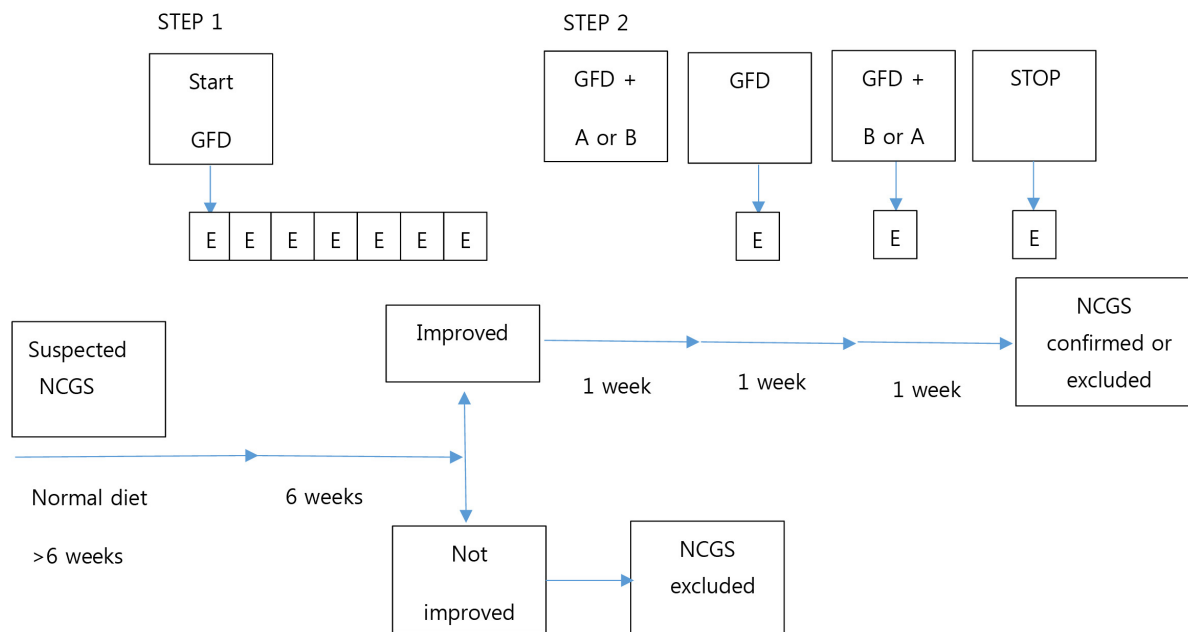


Fig. 2. Salerno diagnosis algorithm of non-celiac gluten sensitivity. GFD, gluten free diet; A, product A (gluten or placebo); B, product B (placebo or gluten); E, evaluation (questionnaire); NCGS, non-celiac gluten sensitivity.

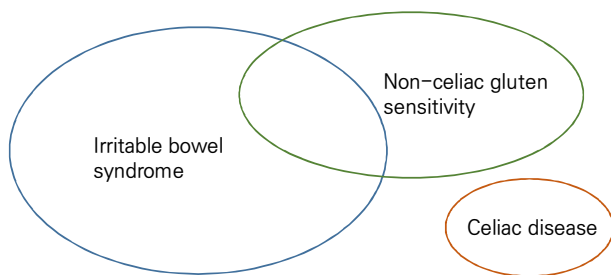


Fig. 3. Correlation of non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome.

하는 것이 쉽지 않으며, 특히 설사 우세형 과민성장증후군에서 글루텐의 섭취는 증상의 유발과 악화에 관여한다고 알려져 있고, 설사 우세형 과민성장증후군 환자의 37%에서 셀리악 병과 연관 있는 혈청 IgG를 확인한 연구도 있었다.²¹ 과민성장증후군 중에서 특히, HLA DQ2/8 유전자형을 가진 경우에서 글루텐 포함 식이를 먹었을 때 장내 운동이 더욱 활발해지고 소장의 장점막 투과도가 상승한다고 알려져 있어,²² 이런 증례에서는 글루텐 제거 식이로 증상의 호전을 기대할 수 있지만 글루텐 제거 식이의 효과에 대한 추가적인 연구가 더 필요하다.

과민성장증후군 환자에서 저 글루텐 식이로 증상이 호전된다고 하더라도 글루텐 과민성이라고 할 수 없는 이유는 포드맵(fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides, and Polyols,

FODMAPs) 성분 때문이다. 포드맵은 사람의 장내에서는 쉽게 흡수되지 않아서 삼투압을 증가시키고, 장내 세균에 의하여 쉽게 분해되어 가스를 발생시키는 당류이다. 포드맵이 높은 음식에는 밀, 특정과일, 채소, 우유 등이 포함되며 저 포드맵 식이는 과민성장증후군의 증상을 호전시킨다.²³ 그런데 밀가루도 포드맵에 포함되기 때문에 저 글루텐 식이로 증상이 호전된 경우에 실제로는 글루텐과 관계없이 저 포드맵 효과로 좋아진 것일 수도 있다. 그러므로 이러한 식이가 비셀리악 글루텐 과민성과 과민성장증후군에서 증상의 발현에 얼마나 기여를 하는지는 논쟁의 여지가 있다.²⁴

6. 치료

비셀리악과 글루텐 과민성의 치료를 위해서는 진료 의사 및 영양사 등의 다학제적 접근이 필요 하며, 적절한 진단 후에는 식이 치료를 시작하게 된다. 비셀리악 글루텐 과민성으로 진단하면 글루텐 함량이 충분히 감소된 식이(low gluten diet)를 권고하게 되며, 증상의 정도에 따라 일부의 경우에는 글루텐 제거 식이(gluten free diet)를 하게 된다.²⁵⁾

글루텐이 많은 식이는 기본적으로 모든 종류의 밀과 보리, 엽록소가 많이 들어 있는 곡류가 속하며, 글루텐의 함량이 적은 곡류에는 쌀, 퀴노아, 수수, 타피오카, 호밀, 테프(teff) 등이 있고, 신선한 과일과 채소, 다양한 콩류(콩, 땅콩, 완두콩, 렌틸), 다양한 육류(소고기, 돼지고기, 양고기, 닭고기, 칠면조), 다양한 유제품(우유, 버터, 치즈, 요거트), 두부 등도 글루텐

제거 식이에 포함이 된다.^{23,24}

글루텐 제거 식이에는 비타민이나 미네랄의 부족이 있을 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하며, 특히 장기간의 글루텐 제거 식이의 처방에는 발생 가능한 부작용에 대한 충분한 설명을 하여야 한다.²⁶ 이외에도 발생할 수 있는 글루텐 제거 식이의 문제점은 글루텐 성분을 줄이기 위하여 상대적인 지방 성분 함유량의 증가 및 식비의 증가, 제한 식이로 인한 사회생활의 어려움 등이 있을 수 있다.^{27,28} 글루텐 제한 식이로 인한 영양 결핍이나 비용의 증가 및 사회생활 등에 미치는 영향을 잘 고려하여, 필요한 경우에서 글루텐 제거 식이를 하는 것이 중요하겠다. 최근 우리나라에서도 식생활에 대한 높은 관심으로 글루텐 제거 식이가 다양하게 많이 개발되고 있고, 실제 요리법도 많이 소개되고 있다.

지금까지의 연구에서는 비셀리악 글루텐 과민성이 영구적인 질환인지 일시적인 상태의 변화인지에 대하여 명확한 정의가 없다. 따라서 일부 전문가들은 환자를 정기적으로 평가하고 6-12개월마다 글루텐을 다시 시도해보는 방법을 쓰기도 한다.²

결 론

비셀리악 글루텐 과민성은 아직은 생체지표가 없어 진단에 어려움이 있으며, 병리생태에 대한 이해도 부족하다. 우리나라에서도 점차 밀가루의 섭취량이 늘어나고 있어 글루텐과 연관된 증상이 늘어날 것으로 예상되지만, 식이 관련 질환의 치료에 대한 의사들의 인식은 아직 많이 부족한 실정이다. 하지만 최근에는 다행히 많은 의사들이 점차 이에 대한 필요성과 중요성을 인식하고 있다. 향후 비셀리악 글루텐 과민성의 표준화된 진단 방법의 정립과 다양한 치료를 위한 전향적 연구들이 필요한 실정이다.

REFERENCES

1. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007;24:115-119.
2. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-1204.
3. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009;373:1480-1493.
4. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet* 2018;391:70-81.
5. Gweon TG, Lim CH, Byeon SW, et al. A case of celiac disease. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:338-342.
6. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:807-820.
7. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-4977.
8. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1:1358-1359.
9. Jonas A. Wheat-sensitive—but not coeliac. *Lancet* 1978;2:1047.
10. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:75-80.
11. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:921-925.
12. Lee HJ, Kim HJ, Kang EH, et al. Self-reported food intolerance in Korean patients with irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2019;25:222-232.
13. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011;9:23.
14. Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012;46:680-685.
15. Caio G, Volta U, Tovoli F, De Giorgio R. Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity. *BMC Gastroenterol* 2014;14:26.
16. Carroccio A, Giambalvo O, Blasca F, Iacobucci R, D'Alcamo A, Mansueto P. Self-reported non-celiac wheat sensitivity in high school students: demographic and clinical characteristics. *Nutrients* 2017;9:E771.
17. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - a new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr* 2015;34:189-194.
18. Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:516-526.
19. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839-3853.
20. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): an update. *Nutrients* 2017;9:E1268.
21. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903-911.e3.
22. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Carlson P, et al. HLA-DQ genotype is associated with accelerated small bowel transit in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:481-487.
23. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510-1518.
24. Volta U, Pinto-Sanchez MI, Boschetti E, Caio G, De Giorgio R, Verdu EF. Dietary triggers in irritable bowel syndrome: is there a role for gluten? *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:547-557.

25. Diez-Sampedro A, Olenick M, Maltseva T, Flowers M. A gluten-free diet, not an appropriate choice without a medical diagnosis. *J Nutr Metab* 2019;2019:2438934.
26. Niland B, Cash BD. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2018;14:82-91.
27. Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res* 2008;69:147-150.
28. Zarkadas M, Cranney A, Case S, et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet* 2006;19:41-49.