

우유 과민성 장병증(cow's milk-sensitive enteropathy)에서 소장 생검조직의 형태학적 계측을 이용한 정량적 분석

대구효성가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, ¹병리학교실

황진복·김용진¹

Quantitative Analysis of Small Intestinal Mucosa Using Morphometry in Cow's Milk-Sensitive Enteropathy

Jin-Bok Hwang, M.D. and Yong-Jin Kim, M.D.¹

Departments of Pediatrics and ¹Pathology, Catholic University of Taegu-Hyosung
School of Medicine, Taegu, Korea

Purpose: To make objective standards of small intestinal mucosal changes in cow's milk-sensitive enteropathy (CMSE) we analyzed histological changes of endoscopic duodenal mucosa biopsy specimens from normal children and patients of CMSE.

Methods: We review the medical records of patients who had been admitted and diagnosed as CMSE by means of gastrofiberscopic duodenal mucosal biopsy following cow's milk challenge and withdrawal. Thirteen babies with CMSE, ranging from 14 days to 56 days of age, were studied. Five non-CMSE patients were used as control, ranging from 22 days to 72 days of age. The morphometric parameters under study were villous height, crypt zone depth, ratio of villous height to crypt zone depth, total mucosal thickness and length of surface epithelium by using H & E stained specimens under the drawing apparatus attached microscope. In addition, the numbers of lymphocytes in the epithelium and eosinophil cells in the lamina propria and epithelium were measured.

Results: In the duodenal mucosal biopsy specimens in CMSE we found partial and subtotal villous atrophy with an increased number of interepithelial lymphocytes. The mean villous height($135\pm 59\ \mu\text{m}$), ratio of villous height to crypt zone depth (0.46 ± 0.28), total mucosal thickness ($499\pm 56\ \mu\text{m}$), length of surface epithelium of small intestinal mucosa ($889\pm 231\ \mu\text{m}$) in CMSE was significantly decreased compared with the control ($p<0.05$). The mean crypt zone depth ($311\pm 65\ \mu\text{m}$) was significantly greater than the control ($188\pm 24\ \mu\text{m}$)($p<0.05$). Infiltration of interepithelial lymphocytes (34.1 ± 10.5) were significantly greater than the control (13.6 ± 3.6)($p<0.05$). The number of eosinophil cells in both lamina propria and epithelium was no significant differences between groups ($p>0.05$). The small intestinal mucosa in treated CMSE showed much improved enteropathy

접수 : 1998년 7월 15일, 승인 : 1998년 9월 8일

책임저자 : 황진복, 705-718, 대구시 남구 대명 4동 3056-6번지, 대구효성가톨릭대학병원 소아과학교실

Tel: 053) 650-4237, Fax: 053) 623-7507

of villous height, crypt zone depth, interepithelial lymphocytes compared with the control as well as untreated CMSE.

Conclusion: Quantitation of mucosal dimensions confirmed the presence of CMSE. It seems to be a limitation in the capacity of crypt cells to compensate for the loss of villous epithelium in CMSE. Specimens obtained by gastrofiberscopic duodenal mucosal biopsy were suitable for morphometric diagnosis of CMSE. Improvement of CMSE also can be confirmed histologically after the therapy of protein hydrolysate. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 1: 45~55)

Key Words: Small intestinal mucosal biopsy, Morphometry, Cow's milk-sensitive enteropathy, Gastrofiberscopic

서 론

위장관 증세 위주로 발현하는 우유 알레르기 질환(cow's milk allergy with predominantly gastrointestinal symptoms, CMA-GI)은 우유의 유발 및 제거 시험에 따른 증상의 악화와 회복의 반응을 관찰하여 진단될 수 있고, 이들 환자의 소장 조직 생검물을 관찰하고 병변 양상을 확인함으로써 장병증(enteropathy)의 유무에 따른 다양한 원인 질환의 감별 진단에 도움을 얻을 수 있다¹⁾.

CMA-GI 중 장병증을 보이는 대표적인 질환의 하나가 우유 과민성 장병증(cow's milk-sensitive enteropathy, CMSE)이며^{2,3)}, 흔히 일컫는 영아기 난치성 설사 질환의 주요 원인으로 최근 단백질 가수분해물(protein hydrolysate) 특수 분유 및 전비경구적 영양법(total parenteral nutrition)의 발달, 소장 점막조직의 생검 등 다양한 진단과 치료 기술의 발달로 그 임상적 실체의 많은 부분이 규명되고 있다^{4~6)}.

CMSE는 글루텐 과민성 장병증(gluten-sensitive enteropathy) 즉 만성 소화 장애증인 celiac 병과는 달리 대개 생후 2세경까지 호전을 보이는 일시적 질환이며, 성장 장애를 동반한 만성 설사, 구토 등 다양한 양상의 위장관 증세를 보일 수 있고, 증상의 발현 및 호전에 따른 소장 점막의 손상과 회복의 상관관계가 특징적이다⁷⁾.

국내에서는 소장 생검의 형태학적 분석을 이용하여 진단과 병리학적 발병 기전을 규명하는데 도움을 얻을 수 있는 염증성 장질환, 글루텐 과민성 장병증 등이 서구에 비하여 드문 질환인 이유로 소장 생검조직의 병리학적 활용이 매우 제한적이었다. 또한, 소장 조직의 생검은 주로 십이지장이나 공장 부위의 맹목 흡인 생검법(blind suction biopsy)으로 이루어졌으나, 상부위장관내시경 검사가 소아는 물론 영유아에서도 활발하게 이루어짐에 따라 십이지장과 공장 초입부의 점막 조직생검이 가능하게 되었다⁸⁾. 최근에는 영유아의 소장 조직생검을 위하여 내시경의 이용도가 급격히 높아지고 있으며, 임상적 유용성에서도 매우 신뢰할 만한 진단적 도구로 각광받고 있다^{9,10)}.

저자들은 우유 유발 및 제거 시험을 통하여 진단된 CMA-GI 환자들 중 상부위장관내시경을 이용한 십이지장부 소장 조직생검을 시행하여 CMSE로 진단된 환자에서 장병증을 정량적으로 분석하고, 이를 정상적인 점막 조직 및 회복기의 생검 조직과 비교하여 병변의 형태학적 변화를 분석, 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

1994년 3월부터 1996년 6월까지 대구효성가톨릭 대학병원 소아과에 입원한 환자에서 성장 장애와

함께 설사, 구토 등 위장관 증세를 주소로 보이면서 직접적인 원인 질환으로 우유에 의한 알레르기가 의심되어 우유 유발에 대한 유해반응과 제거에 따른 임상 증상의 회복을 통하여 CMA-GI로 진단된 환자중 소장 조직생검 소견의 관찰 후 CMSE로 진단된 생후 30.4±11.7(14~56)일의 13명의 환아를 대상으로 병력 기록지를 후향성으로 조사하였다.

금식 및 보조적인 치료로 전신 상태의 안정을 보일 때 우유 유발시험을 시행하고 이때 유해반응을 보인 경우 내시경하 소장 조직생검을 시행하였다. 외경 7.9 mm의 소아용 상부위장관내시경 GIF XP20(Olympus, Japan)을 이용하여 2 mm 내경의 생검 통로(FB 21K)를 통하여 1.7 mm의 폭(open cup)을 가진 생검겸자를 이용하였다. 전례에서 전치치 없이 시행되었으며, 생검은 바터씨 팽대부의 하부

인 십이지장 제 2 혹은 3부위에서 3조각의 조직을 채취하였고, 고정하기 전 여과지 위에서 대물 렌즈를 이용하여 향후 조직학적으로 수직 절편이 될 수 있도록 방향을 보정하였다. 염색후 점막근육관(muscularis mucosa)에 수직이 되게 절단된 절편만을 연구 대상으로 하였다(Fig. 1).

소장 생검조직의 형태학적 계측은 헤마톡실린-에오신으로 염색된 조직을 100배의 배율 하에서 그림 장치(drawing attachment, Olympus, Japan)를 광학 현미경에 연결하여 1칸이 5 mm인 모눈종이에 그려서 실측하였고, 곡선 부는 만곡기(area-curvimeter, Ushikata, Japan)를 이용하여 계측하였다.

Phillip 방법¹¹⁾, Rosekrans 방법¹²⁾을 이용하여 정량적 형태학적 계측을 시행하였다. 융모 높이(villous height), 음와 영역 깊이(crypt zone depth), 점막

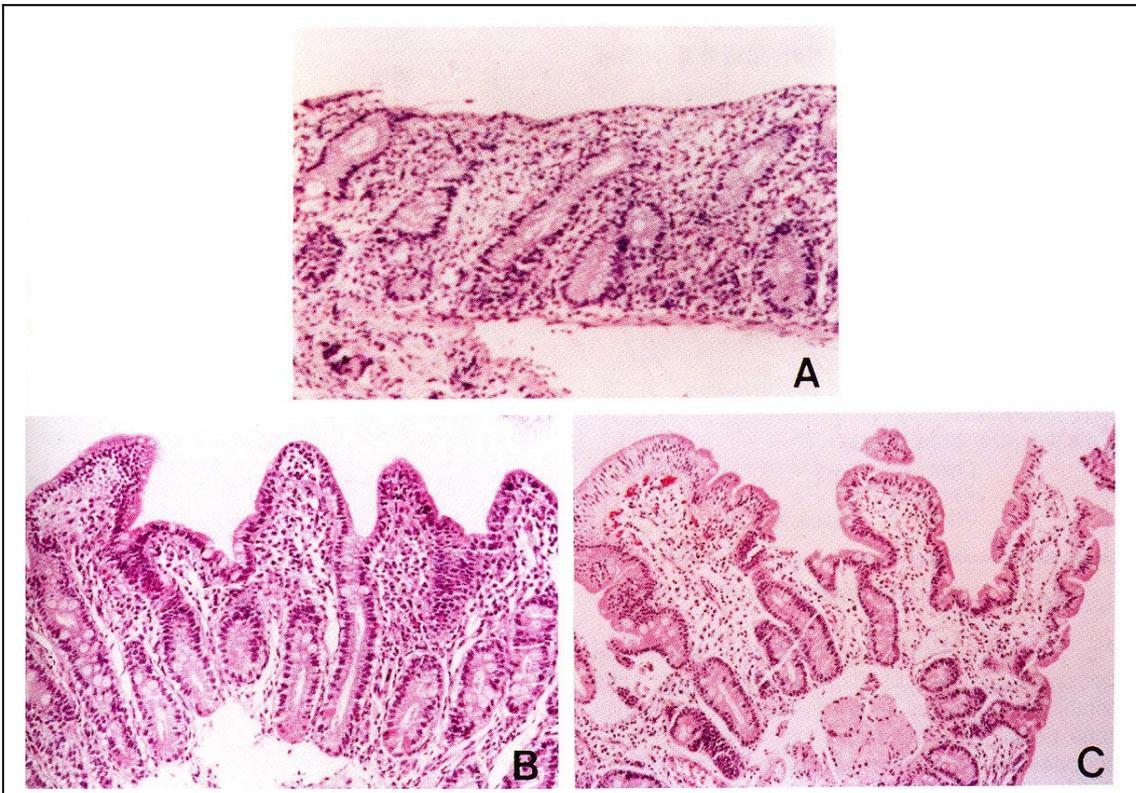


Fig. 1. Subtotal villous atrophy with elongation of crypt zone depth in duodenal mucosa from a patient with cow's milk sensitive enteropathy(CMSE)(A) compared with improved enteropathy in treated CMSE(B) and control(C)(H&E, ×100).

전체 두께(total mucosal thickness), 음와 영역에 대한 용모의 상대적 높이(villous height/crypt zone depth), 용모 1 mm당 상피세포간 림프구의 수, 0.5 mm의 점막근육판에 해당하는 상피 표면의 길이(length of surface epithelium), 상피층의 호산구 수, 점막고유층의 호산구 수를 측정하였다(Fig. 2).

대조군은 같은 연령군에서 잦은 구토, 체중 증가 실패, 빈혈 증상을 보여 원인 질환의 감별을 위하여 내시경을 시행한 환자로, 생검 당시 위장관 계통의 관련 질환을 발견할 수 없었고 음식물에 대한 알레르기 없이 정상적인 수유를 하며, 정상적인 소장 조직소견을 보였던 5례를 대상으로 하였다.

CMSE로 진단되어 단백질 가수분해물을 수유하고, 5일 동안 100 g 이상의 체중 증가를 보이면서 전신 증상의 안정을 보이는 회복의 경과를 보일 때⁹⁾, 수유 후 10일경에 내시경 조직생검을 5례에서 다시 시행하여 조직 소견의 형태학적 계측에 따른 회복기 변화를 관찰하였다.

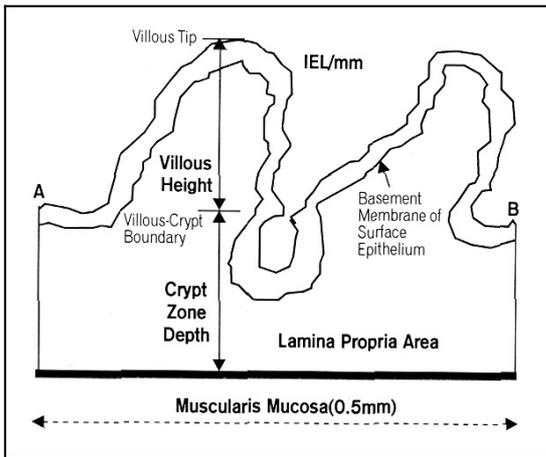


Fig. 2. Morphometric parameters of duodenal biopsies: VH/CD= ratio of villous height to crypt zone depth; Total mucosal thickness=villous height+crypt zone depth; IEL/mm=number of interepithelial lymphocytes per mm surface epithelium; Length of surface epithelium per 0.5 mm stretched muscularis mucosa=A-B; Lamina propria area=lamina propria cross-sectional area per 0.5 mm stretched muscularis mucosa.

통계치는 평균±표준편차로 기술하였으며, 통계적 방법은 Student's t-test, Mann-Whitney U test로 검증하여 유의수준을 $p < 0.05$ 로 하였다.

2. 용어의 정의

CMA-GI는 위장관 증세 즉 급성 증상인 구토, 설사, 구토나 설사를 동반한 속, 복통(colic) 혹은 만성 증상인 만성 설사, 성장 장애를 동반한 만성 설사, 상하부 위장관 출혈을 주소로 내원하여 우유에 의한 유발 및 제거 시험에 따른 증상의 악화 및 호전을 관찰하여 진단된 경우로 정의하였다¹⁾.

CMSE는 CMA-GI로 진단된 환자에서 우유 유발 및 제거 시험에 따라 소장 생검조직의 임상 증상 발현의 유무와 형태학적 손상과 회복이 직접적인 상관관계가 있는 경우로 정의하였다³⁾.

결 과

1. 대상 환자

대상 환자 13명(남 7명, 여 6명)은 재태연령 37~41주, 출생 체중 2800~3850 g로 임신력 및 분만력 상 특기할 만한 소견이 없었으며, 입원 당시 나이는 30.4 ± 11.7 (14~56)일이었고, 체중은 1례에서 3~10 percentile, 12례(92%)에서 3 percentile 이하로 성장 장애를 보였다. 십이지장 점막 생검조직의 정량적 형태학적 계측의 결과는 Table 1과 같다.

2. 용모 높이

용모 높이는 CMSE 환자군에서 $135 \pm 59 \mu\text{m}$ 으로 대조군 $408 \pm 48 \mu\text{m}$ 에 비하여 유의하게 낮았다($p < 0.001$). 용모 높이가 50~150 μm 인 아전용모위축(subtotal villous atrophy)이 9례, 150~250 μm 인 부분(partial) 용모위축이 4례로 전례에서 용모위축의 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

3. 음와 영역 깊이

음와 영역 깊이는 CMSE 환자군에서 $311 \pm 65 \mu\text{m}$ 으로 대조군 $188 \pm 24 \mu\text{m}$ 에 비하여 유의하게 깊었다($p < 0.05$)(Fig. 4).

Table 1. Results of Quantitative Morphometry of Small Intestinal Mucosa in Cow's Milk-Sensitive Enteropathy

Group	Mucosal dimensions				Involvement			
	Villous height(μm)	Crypt zone depth(μm)	VH/CZD ratio	Total mucosal thickness (μm)	Length of surface epithelium (μm)	Lymphocytes interepithelium	Eosinophils lamina propria	inter-epithelium
Untreated CMSE [†] (n=13)	135±59	311±65	0.46±0.28	449±56	889±231	34.1±10.5	2.6±3.7	0.4±0.8
Treated CMSE (n=5)	320±34	194±19	1.41±0.25	514±21	1840±210	10.8±2.3	5.4±3.3	0.8±1.3
Control (n=5)	408±48	188±24	2.17±0.12	596±71	2547±378	13.6±3.6	4.0±2.5	0.8±0.8

*Mean±SD

[†] CMSE: cow's milk-sensitive enteropathy; VH: villous height; CZD: crypt zone depth

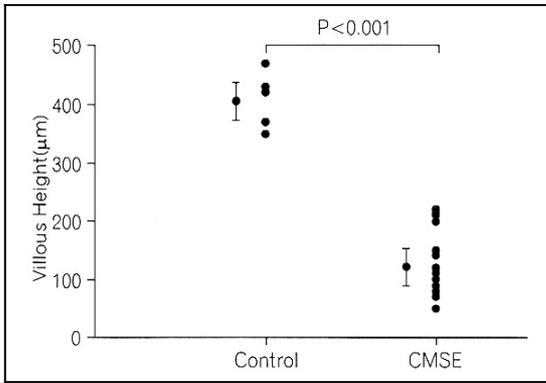


Fig. 3. Villous height in duodenal biopsy specimens from the control and patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

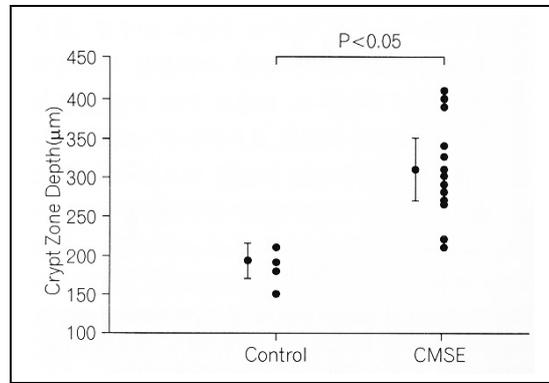


Fig. 4. Crypt zone depth in duodenal biopsy specimens from the control and patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

4. 점막전체 두께

점막전체 두께는 CMSE 환자군에서 499±56 μm으로 대조군 596±71 μm에 비하여 유의하게 낮았다(p<0.001)(Fig. 5).

5. 음와 영역에 대한 용모의 상대적 높이

음와 영역에 대한 용모의 상대적 높이는 CMSE

환자군에서 0.46±0.28로 대조군 2.17±0.12에 비하여 유의하게 낮았다(p<0.001)(Fig. 6).

6. 점막근육판 0.5 mm에 해당하는 상피 표면의 길이

상피 표면의 길이는 CMSE 환자군에서 889±231 μm으로 대조군 2547±378 μm에 비하여 유의하게 낮았다(p<0.001)(Fig. 7).

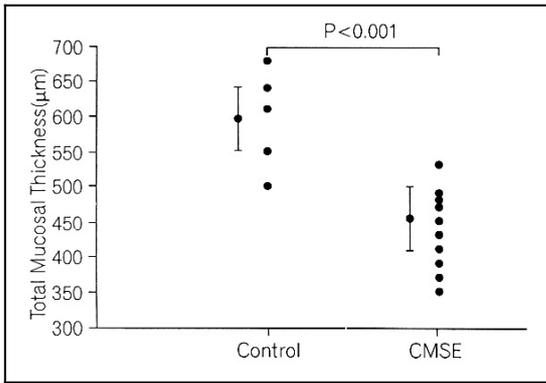


Fig. 5. Total mucosal thickness in duodenal biopsy specimens from the control and patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

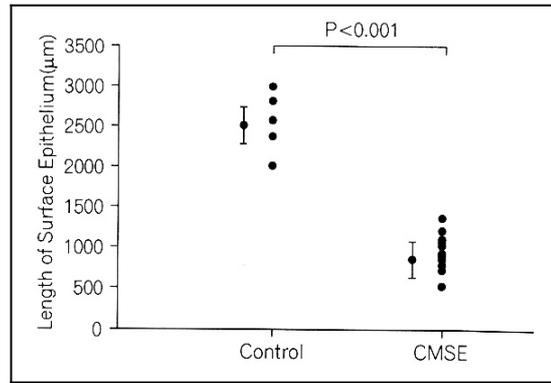


Fig. 7. Length of surface epithelium in duodenal biopsy specimens from the control and patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

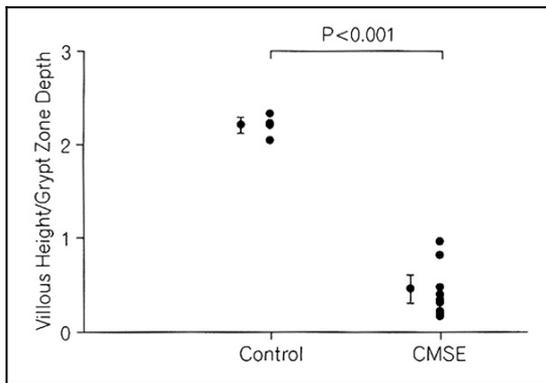


Fig. 6. Ratio of villous height to crypt zone depth in duodenal biopsy specimens from the control and patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

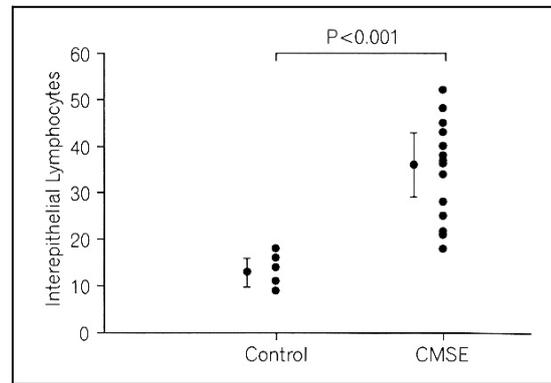


Fig. 8. Interepithelial lymphocytes in duodenal biopsy specimens from the control and patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

7. 용모 1 mm당 상피세포간 림프구의 수

상피세포간 림프구의 수는 CMSE 환자군에서 34.1 ± 10.5 개로 대조군 13.6 ± 3.6 개에 비하여 유의하게 많았다($p=0.001$)(Fig. 8).

8. 점막근육층 0.5 mm에 해당하는 상피 및 고유층에서 호산구의 침윤

상피층에서는 CMSE 환자군에서 0.47 ± 0.83 개로 호산구의 의미 있는 침윤은 관찰되지 않았으며, 대조군 0.80 ± 0.84 개와 유의한 차이도 보이지 않았

다. 고유층에서도 환자군에서 2.67 ± 3.72 개로 호산구의 의미 있는 침윤은 관찰되지 않았으며, 대조군 4.0 ± 2.5 개에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았다.

9. 회복기의 형태학적 변화

회복기 조직생검에서 용모 높이는 $320 \pm 34 \mu\text{m}$ 으로 CMSE 환자군 $135 \pm 59 \mu\text{m}$ 에 비하여 용모 위축의 빠른 회복을 보였으나, 대조군 $408 \pm 48 \mu\text{m}$ 에 비하여 낮았다(Fig. 9). 음와 영역 깊이는 $194 \pm 19 \mu\text{m}$ 으로 CMSE 환자군 $311 \pm 65 \mu\text{m}$ 에 비하여 회복

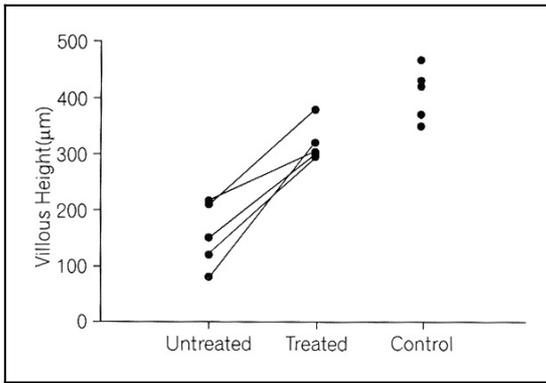


Fig. 9. Villous height in duodenal biopsy specimens from the control and untreated and treated patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

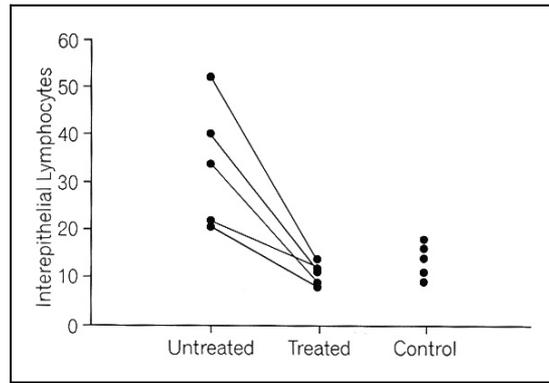


Fig. 11. Interepithelial lymphocytes in duodenal biopsy specimens from the control and untreated and treated patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

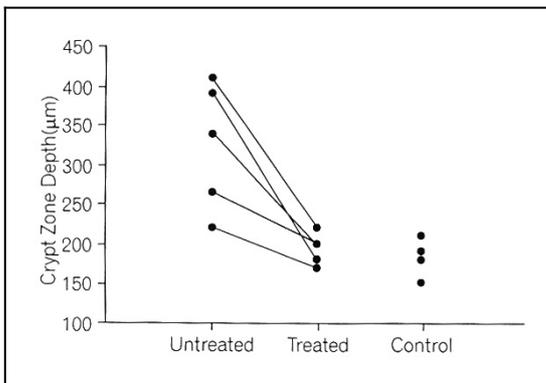


Fig. 10. Crypt zone depth in duodenal biopsy specimens from the control and untreated and treated patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

을 보여 대조군 $188 \pm 24 \mu\text{m}$ 의 수준으로 관찰되었으며(Fig. 10), 용모위축에 비하여 보다 빠른 회복을 보였다. 상피세포간 림프구의 수는 10.8 ± 2.3 개로 CMSE 환자군 34.1 ± 10.5 개에 비하여 림프구 침윤의 감소를 보여, 대조군 13.6 ± 3.6 개의 수준으로 빠른 회복을 보였다(Fig. 11).

고 찰

조직생검을 이용한 소장 점막의 형태학적 계측은 점막 손상을 일으키는 질병의 진단은 물론 손

상의 병리학적 기전을 밝히는데 이용되는 중요한 의학적 접근 방법이다⁹⁻¹⁶. 국내에서는 염증성 장 질환, 글루텐 과민성 장병증 등 소장 조직생검을 이용하여 진단이나 원인 규명에 도움을 얻을 수 있는 질환이 매우 드물어 그 이용이 제한적이었으나, CMSE는 국내에서도 드물지 않는 질환의 하나로 알려져 있으며 진단과 병리생리의 연구를 위하여 소장 생검조직의 관찰이 필수적인 요건으로 간주되고 있다^{6,7}.

CMSE는 글루텐 과민성 장병증과 유사한 병리생리를 보인다¹⁷. 글루텐 과민성 장병증은 곡물 단백질 구조의 완전성에 그 병인이 연관되어 있어 파파인(papain)으로 부분 소화를 유도하면 활성을 잃어 증세가 소실될 수 있다. 즉, 고분자(macromolecule)의 병리적 성질이 그들 항원의 구조 내에 속해 있다고 할 수 있다. CMSE가 이러한 이유로 발병되는 또 하나의 질환인데, 우유 단백질의 가수분해를 통하여 증세를 완화시킬 수 있다. 그러나, CMSE는 만성 소화 장애 질환인 글루텐 과민성 장병증과는 달리 생후 2세경까지 호전을 보이는 일시적 질환이며, 대두단백, 계란, 생선, 닭고기, 쇠고기, 돼지고기, 새우 등 해산물, 감자 등도 영유아기에 일시적으로 소장 점막의 손상을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다⁷. 소장 생검조직의 관찰을 통하여 용모의 위축, 음와(crypt)의 비후와 함께

만성 염증 세포의 침윤 등을 확인하는 것이 진단 조건이다¹⁸⁾. 본 연구에서 용모 높이는 대조군에 비하여 의미 있는 소실을 보여, CMSE 전례에서 부분 혹은 전반적인 용모의 위축이 관찰되었다. 이러한 용모 높이의 소실과 함께 음와 영역 깊이가 상대적으로 깊어지는 양상을 관찰할 수 있었는데, 이는 손실된 용모를 보상하기 위한 음와 세포의 증식에 의한 것으로 생각되며, CMSE의 진단을 위한 가장 특징적인 소견의 하나로 알려져 있다¹¹⁾. 점막전체 두께는 대조군에 비하여 CMSE 군에서 유의한 위축 소견이 관찰되었다. 글루텐 과민성 장병증 환자에서는 전체 점막 두께의 감소는 보이지 않으며, 이러한 특징이 글루텐 과민성 장병증과 CMSE를 감별하는 주요한 소견으로 보고된 바 있다¹¹⁾. 따라서, 점막의 변화는 질병 그 자체에 관련된 어떤 요인에 의하여 발생하는 것으로 이해되며, 점막이 위축되어 얇아지는 다른 이유로는 연령, 심각한 영양 부전, 질병 등의 요인들을 고려해 볼 수 있다.

용모 높이와 음와 영역 깊이의 비율은 CMSE 환자군에서 대조군에 비하여 극히 낮은 결과를 보였다. 용모의 소실과 함께 상대적 음와의 비후에 의하여 유발되는 것으로 점막 손상 중 용모의 상대적 소실이 더욱 심하였으며, 상피 표면의 길이 또한 CMSE 환자군에서 유의하게 짧아져 이를 뒷받침하고 있다. 이는 CMSE가 어떤 병리 기전에 의하여 용모의 상실이 유발된다는 증거가 될 수 있다¹¹⁾. 상피세포간 림프구의 수는 CMSE 군에서 대조군에 비하여 유의하게 높은 침윤이 관찰되었는데, 이 림프구의 침윤에 의하여 용모의 위축이 발생하는 것으로 추정할 수 있으며, 이 림프구의 속성을 밝힘으로서 CMSE의 병리학적 기전을 밝힐 수 있는 실마리가 될 수 있을 것으로 생각된다.

글루텐 과민성 장병증에서 침윤된 림프구에 대한 다양한 면역조직화학적 검사가 이루어졌으나^{16,19,20)}, CMSE에서 점막 손상의 정확한 기전에 관한 연구는 많지 않다. Nagata 등¹⁴⁾은 음식물 과민성 장병증 환자의 소장 생검조직에서 이러한 림프구에 대한 면역조직화학적 검사를 이용하여 고

유층에서 CD4⁺, 상피층에서 CD8⁺의 침윤을 증명하고, 고유층의 활성화된 CD4⁺가 사이토카인을 분비하면서 점막 손상의 주역할을 하는 것으로 설명하였다. MacDonald는 이러한 점막고유층의 활성화된 T세포에 의하여 유발되는 위장관계 질환들로서 글루텐 과민성 장병증, 우유 과민성 장병증, 염증성 장질환 등을 설명하였으며²¹⁾, 용모의 위축, 음와 층의 비후, 상피층의 림프구 침윤, 증가된 HLA-DR 표현, 대식 세포의 활성화 등의 공통적인 병리 소견이 관찰된다고 하였다²²⁾.

Withrington 등²³⁾은 우유 알레르기 환자에서 소장 점막고유층에서 호산구 수를 정량적으로 측정하여 증가된 침윤을 확인함으로써 진단에 도움을 얻을 수 있다고 보고하였다. 그러나, Maluenda 등¹¹⁾, Savilahti 등²⁴⁾은 우유 과민성 장병증 환자에서 점막고유층에서의 호산구 수는 대조군, 환자군 모두에서 의미 있는 침윤이 관찰되지 않았다고 하였으며, 또한, 상피층의 호산구 수도 의미 있는 침윤이 관찰되지 않았고, 우유 유발 검사후 일부례에서만 호산구 수의 증가가 관찰되었다고 하였다. 본 연구의 대상 환자에서는 호산구의 침윤은 상피, 고유층 모두에서 의미 있는 침윤이 관찰되지 않았으며, 대조군과의 유의한 차이도 보이지 않았다. 말초 혈액에서 호산구증다증(eosinophilia)을 보였던 1례에서 점막고유층의 호산구 침윤이 다소 관찰되었으나, 이는 호산구증다증을 유발할 만한 다른 요인이 소장 점막에도 영향을 준 것으로 생각된다. 따라서, 상피층 혹은 점막고유층의 호산구 침윤에 대한 정량적 측정은 CMA-GI 즉 CMSE의 진단적 도구 및 병리생리의 해석을 위하여 의미가 없을 것으로 판단된다.

단백질 가수분해물의 수유후 다시 시행된 조직 생검에서 침윤되었던 림프구의 빠른 소실이 관찰되었으며, 음와가 정상 대조군 수준으로 알아졌고, 용모의 위축도 빠른 회복을 보였다. 따라서, 유발 시험에 의한 증상의 발현과 함께 관찰되던 조직학적인 병변과 제거 시험에 따른 임상 증상의 소실 및 조직학적 장병증의 호전이 서로 상관관계가 있음을 알 수 있으며 이는 CMSE를 확진하는데 필요

한 판정 기준을 만족하는 것이다³⁾. 또한, CMSE 환자에서 일반적으로 알려진 회복기간과는 달리 우유의 제거 후 빠른 시간 내에 상당한 수준으로 회복되는 점막의 형태학적 정량적 소견이 관찰되었다.

소장 조직의 생검은 주로 Crosby-Kugler 캡슐을 이용한 십이지장과 공장 부위의 맹목 흡입 생검법으로 이루어지고 있다. 최근 내시경 기구의 소형화와 더불어 소아 소화기학 수기의 발달에 힘입어 상부위장관내시경 검사가 소아는 물론 영유아에서도 활발하게 이루어짐에 따라 십이지장부와 공장 초입부의 점막조직 생검이 가능하게 되었다^{9,10)}. 맹목 흡입 생검법의 단점은 환자의 불편도가 높고, 시술 시간이 대개 10~90분 정도로 길어질 수 있으며, 한 장소에서만 생검이 가능하며, 방사능에 노출이 되고, 약 1%에서는 시술이 실패할 수도 있다는 것이다. 또한, 기구의 오작동을 기구가 체외로 제거되기 전까지는 알아챌 수가 없다는 단점도 있다. 장점으로는 공장부까지 깊게 들어 갈 수 있으며, 가장 중요한 장점의 하나인 조직이 점막근육판 층까지 전층(full thickness) 생검이 용이하여 용모 상피를 잘 보존할 수 있다는 것이다. 내시경하 생검의 장점은 시술 시간이 대개 1.5~10분으로 짧으며, 시술중 식도, 위, 유문부, 십이지장 및 공장 초입부를 눈으로 관찰할 수 있어 동반된 병변부를 확인하고, 병변부에서 필요한 생검을 할 수 있다는 것이 가장 큰 장점이다¹⁹⁾. 단점으로는 적절한 조직의 확보를 위하여 여러 장소에서 생검을 시행하여야 하며, 또한 생검부가 대개 십이지장부에 국한될 수밖에 없으며, 생검조직의 보존이 적절하지 못한 경우가 많다는 것이다. 두 검사의 조직 병리학적 평가를 위한 효용성에 관하여 십이지장부의 조직 생검이 상부 공장부의 병리형태학적 이상을 대변해 줄 수 있을지, 생검 조직의 보존이 적절한지의 측면을 신중하게 고려하여야 한다. 일반적으로 십이지장부의 점막은 공장부에 비하여 용모가 짧고, 엽상(leaflike)을 보이는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

소장 조직의 생검은 상부위장관내시경을 이용하여도 그 임상적인 유용성이 높은 것으로 판단되

며, 소장 점막 조직생검의 정량적 형태학적 계측을 통하여 CMSE의 장병증을 확인하였다. 용모의 위축과 함께 이를 보상하기 위한 음와층 영역이 깊어지며, 단백질 가수분해물의 수유후 빠르게 회복되는 소견이 관찰되었으며, 유발 및 제거 시험에 따라 침윤과 소실을 반복하는 림프구의 병리적 의미를 밝힘으로서 CMSE의 병리생리를 규명할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

목적: 우유 과민성 장병증(cow's milk-sensitive enteropathy, CMSE)은 우유를 식이 하였을 때 유해 반응과 함께 발생하는 상부 소장 점막의 손상이 병리적 특징으로 관찰되며, 이러한 점막의 손상은 우유를 제거하면 회복될 수 있고, 다시 유발시험을 하면 재발될 수 있다. CMSE 환자에서 소장 점막 손상의 정도를 형태학적 계측을 이용하여 정량적으로 분석하여 보고, 이를 이용한 CMSE의 진단적 가치 및 병리적 특성에 관하여 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 1994년 3월부터 1996년 6월까지 만성 설사와 성장 장애를 주소로 대구효성가톨릭대학병원 소아과에 입원한 환자에서 우유에 대한 유발, 제거시험에 따른 임상적 반응 및 상부위장관내시경을 시술하여 얻게 된 십이지장부의 생검조직 소견을 통하여 CMSE로 진단된 생후 30.4±11.7(14~56)일된 13명의 환아를 대상으로 하였다. 소장 생검조직의 형태학적 계측을 이용하여 용모 높이(villous height, VH), 음와 영역 깊이(crypt zone depth, CZD), 점막전체 두께(total mucosal thickness, TMT), 음와 영역에 대한 용모의 상대적 높이(VH/CD), 용모 1 mm당 상피세포간 림프구의 수(inter-epithelial lymphocytes, IEL), 0.5 mm의 점막근육판(muscularis mucosa)에 해당하는 상피 표면의 길이(length of surface epithelium, LSE), 상피층의 호산구 침윤(EOS-EP), 고유층(lamina propria)의 호산구 침윤(EOS-LP)을 측정하고, 대조군 및 회복기 생검조직과 비교하였다.

결 과:

1) VH는 CMSE 환자군에서 $135 \pm 59 \mu\text{m}$ 으로 대조군 $408 \pm 48 \mu\text{m}$ 에 비하여 유의하게 낮았으며($p < 0.001$), 전례에서 용모 위축의 소견이 관찰되었다.

2) CZD는 CMSE 환자군에서 $311 \pm 65 \mu\text{m}$ 으로 대조군 $188 \pm 24 \mu\text{m}$ 에 비하여 유의하게 깊었다($p < 0.05$).

3) TMT는 CMSE 환자군에서 $449 \pm 56 \mu\text{m}$ 으로 대조군 $596 \pm 71 \mu\text{m}$ 에 비하여 유의하게 낮았다($p < 0.001$).

4) VH/CD는 CMSE 환자군에서 0.46 ± 0.28 로 대조군 2.17 ± 0.12 에 비하여 유의하게 낮았다($p < 0.001$).

5) LSE는 CMSE 환자군에서 $889 \pm 231 \mu\text{m}$ 으로 대조군 $2547 \pm 378 \mu\text{m}$ 에 비하여 유의하게 낮았다($p < 0.001$).

6) IEL은 CMSE 환자군에서 34.1 ± 10.5 개로 대조군 13.6 ± 3.6 개에 비하여 유의하게 높았다($p = 0.001$).

7) EOS-EP는 CMSE 환자군에서 0.47 ± 0.83 개로 의미 있는 침윤은 관찰되지 않았으며, 대조군 0.80 ± 0.84 개와 유의한 차이는 보이지 않았다. EOS-LP는 환자군에서 2.67 ± 3.72 개로 의미 있는 침윤은 관찰되지 않았으며, 대조군 4.0 ± 2.5 개와 유의한 차이를 보이지 않았다.

8) 회복기의 형태학적 변화는 VH $320 \pm 34 \mu\text{m}$, CZD는 $194 \pm 19 \mu\text{m}$, TMT $514 \pm 21 \mu\text{m}$, VH/CD 1.41 ± 0.25 , LSE $1840 \pm 210 \mu\text{m}$, IEL 10.8 ± 2.3 개로 관찰되었다.

결 론: 소장 조직의 생검은 상부위장관내시경을 이용하여도 그 임상적 유용성이 높으며, CMSE 환자에서 소장 점막의 손상은 형태학적 계측을 통하여 정량적으로 평가할 수 있으며 진단적 민감도가 높다. CMSE에서 점막의 손상은 빠른 용모 상피의 손상에 대한 음와 세포의 충분한 보상의 실패로 사료되며, 단백질 가수분해물의 수유후 빠른 회복이 관찰되었다.

참 고 문 헌

- 1) Savilahti E, Heyman M, MacDonald TT, Navarro J, Stern M, Strobel S, et al. Diagnostic criteria of food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 108-12.
- 2) Walker-Smith J, Harrison M, Kilby A, Phillips A, France N. Cow's milk sensitive enteropathy. *Arch Dis Child* 1978; 53: 375-80.
- 3) Walker-Smith JA. Diagnostic criteria for gastrointestinal food allergy in childhood. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(Suppl): 20-2.
- 4) Lo CW, Walker WA. Chronic protracted diarrhea of infancy: A nutritional disease. *Pediatrics* 1983; 72: 786-800.
- 5) 신종원, 황경원, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리 등. 생후 3개월 내에 발생한 영아기 난치성 설사 환자의 임상 소견 및 치료 방침에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1995; 38: 936-45.
- 6) 권영락, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리, 권영대. 영아기 난치성 설사 환자의 추적 관찰에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1995; 38: 1515-24.
- 7) Walker-Smith JA. Cow milk-sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment. *J Pediatr* 1992; 121(Suppl): 111-5.
- 8) 신원정, 신종원, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리 등. 영유아기 상부위장관 내시경 시술의 임상적 유용성에 관한 고찰. *소아과* 1996; 39: 1280-7.
- 9) Granot E, Goodman-Weil M, Pizov G, Sherman Y. Histological comparison of suction capsule and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 397-401.
- 10) Branski D, Faber J, Shiner M. A comparison of small-intestinal mucosal biopsies in children obtained by blind suction capsule with those obtained by endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 194-6.
- 11) Maluenda C, Phillips AD, Briddon A, Walker-Smith JA. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in food-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 349-56.
- 12) Rosekrans PCM, Meijer CJLM, Cornelisse CJ, Wal AM, Lindeman J. Use of morphometry and immunohistochemistry of small intestinal biopsy specimens in the diagnosis of food allergy. *J Clin Pathol* 1980; 33: 125-30.
- 13) Fontaine JL, Navarro J. Small intestinal biopsy in

1) Savilahti E, Heyman M, MacDonald TT, Navarro

- cow's milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child* 1975; 50: 357-62.
- 14) Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, Shioya T, Oguchi S, Shimizu T, et al. Quantitative analysis and immunohistochemical studies on small intestinal mucosa of food-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 44-8.
 - 15) Perkkio M, Savilahti E, Kuitunen P. Morphometric and immunohistochemical study of jejunal biopsies from children with intestinal soy allergy. *Eur J pediatr* 1981; 137: 63-9.
 - 16) Risdon RA, Keeling J. Quantitation of the histological changes found in small intestinal biopsy specimens from children with suspected coeliac disease. *Gut* 1974; 15: 9-18.
 - 17) Sanderson IR, Walker WA. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders(an update). *Gastroenterology* 1993; 104: 622-39.
 - 18) Manuel PD, Walker-Smith JA, France NE. Patchy enteropathy in childhood. *Gut* 1979; 20: 211-5.
 - 19) Odera G, Forni M, Morra I, Tavassoli K, Pellegrino P, Ansaldi N. Endoscopic and histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 172-7.
 - 20) Spencer J, Isaacson PG, MacDonald TT, Thomas AJ, Walker-Smith JA. Gamma/delta T cells and the diagnosis of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 109-13.
 - 21) MacDonald TT, Spencer J. Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *J Exp Med* 1988; 167: 1341-9.
 - 22) MacDonald TT. The role of activated T lymphocytes un gastrointestinal disease. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 247-52.
 - 23) Withrington R, Challacombe DN. Eosinophil counts in duodenal tissue in cow's milk allergy. *Lancet* 1979; I: 675.
 - 24) Savilahti E, McCalla R, Perkkio M, Kuitunen P, Backman A. Eosinophils in cow's milk allergy. *Lancet* 1979; I: 1198.