

## 식품 단백질 유발성 장염 증후군: 임상적 접근과 병태생리의 최신 지견

계명대학교 의과대학 소아과학교실

황 진 복

### Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: an Update on Clinical Approaches and Its Pathophysiology

Jin-Bok Hwang, M.D.

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

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non-IgE mediated hypersensitivity disorder, which is associated with mainly gastrointestinal symptoms and has a delayed onset. The vomiting and/or diarrheal symptoms of FPIES typically begin in the first month of life in association with a failure to thrive, metabolic acidosis, and shock. Therefore, the differential diagnosis of FPIES and neonatal or infantile sepsis-like illnesses or gastroenteritis is difficult. The early recognition of indexes of suspicion for FPIES may help in the diagnosis and treatment of this disorder. The diagnosis of FPIES is generally made through clinical practice and food-specific IgE test findings are typically negative in this condition. Therefore, oral cow's milk challenge (OCC) remains the valid diagnostic standard for FPIES. An investigation of positive OCC outcomes helps to find out a diagnostic algorithm of criteria of a positive challenge in FPIES. Moreover, it has not been clearly determined in infantile FPIES when 1<sup>st</sup> follow up-oral food challenge (FU-OFC) should be performed, with what kind of food protein (e.g., cow's milk, soy), and how much protein should be administered. Hence, to prevent the risk of inappropriate FU-OFC or accidental exposure and achieve appropriate dietary management, it is necessary to identify tolerance rates to major foods under the careful follow up of infantile FPIES patients. On the other hand, small intestinal enteropathy with villous atrophy is observed in FPIES and this enteropathy seems to be in part induced by both of epithelial apoptosis and intercellular junctional complex breakdown. The purpose of this report is to introduce an update on diagnostic and therapeutic approaches in FPIES and suggest the possible histopathological evidences in this disorder. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 10: 117~128)

**Key Words:** Food protein-induced enterocolitis syndrome, Food allergy, Oral food challenge, Follow up, Enteropathy, Apoptosis

접수 : 2007년 7월 31일, 승인 : 2007년 8월 24일

책임저자 : 황진복, 700-721, 대구광역시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783, E-mail: pedgi@kmu.ac.kr

## 서 론

식품 단백질 유발성 장염 증후군(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)은 비-IgE 매개형, 지연형 알레르기 반응의 면역학적 특성을 보이는 대표적 소아 위장관 식품 알레르기 질환이다<sup>1~9)</sup>. 전형적 FPIES는 신생아기 혹은 어린 영아기에 구토, 설사를 보이면서 성장 장애와 대사성 산증 등으로 발현하며, 패혈증, 면역 결핍증, 대사성 질환, 외과적 질환 등과 감별하여야 하는 임상적 난제 중 하나이다<sup>2,3,6,7)</sup>. 따라서 이 연령층의 환자에서 어떤 특징적인 임상 소견을 보일 때 FPIES를 의심할 수 있고, 또한, 표준화된 프로토콜을 가지고 식품 알레르기로 확진할 수 있는 지가 중요하지만 이를 위하여 제안된 실전적 임상 기술이 아직은 부족한 실정이다<sup>10)</sup>.

FPIES는 IgE 매개형 식품 알레르기 질환의 중요한 진단 도구인 식품 특이 IgE 항체 즉 알레르기 MAST, RAST, Uni-CAP, 피부 단자 검사(skin prick test) 등은 진단적 효용성이 낮은 것으로 알려져 있다<sup>2,5)</sup>. 최근 이 질환에서 피부 철폘 검사(patch test)의 진단적 활용 가능성이 연구되고 있으나<sup>11)</sup>, 아직은 임상 현장에서 적용되기에는 제한점이 있다. 따라서 FPIES 진단의 가장 중요한 도구는 우유 유발 및 제거 시험에 따른 증상의 발현과 호전을 임상적으로 관찰하는 것이다<sup>3,4)</sup>. 그러나 유발 시험은 약 20%에서 쇼크가 나타날 수 있는 등 위험한 진단적 도구이며<sup>2)</sup>, 또한, 아직은 임상에서 손쉽게 활용될 수 있도록 표준화되지 못하였다는 한계점도 있다.

FPIES는 영아기 만성 설사, 난치성 설사, 식품 불내성 등 다양한 용어의 변천이 있어 왔다<sup>12)</sup>. 소아소화기 영양학의 발달로 내시경하 조직 생검, 특수 분유 등 진단과 치료를 위한 보다 개선된 의학적 기술이 활용되면서 새롭게 규명되고 있는 FPIES의 임상적 특성과 병리적 기전을 바탕으로 용어가 새롭게 정의되고 활용되고 있다<sup>1,10)</sup>.

저자는 FPIES의 보다 개선된 진단 및 치료법과 병태생리의 최신 지견을 소개하고, 최근 밝혀진 이들의 새로운 증거들을 제시하여 향후 연구의 방향을 모색하여 보고자 한다.

## 증례 소개

FPIES의 전형적인 임상 경과를 보이는 증례를 예로 들어, FPIES가 신생아기 혹은 어린 영아기에 어떤 모습으로 발현하며, 일반적인 경과를 어떤 과정을 밟게 되는지를 소개하고자 한다.

**환 자:** 이○○, 남아, 생후 24일

**주 소:** 복부 팽만과 기면 상태로 패혈증에 빠진 신생아

**현병력:** 아침부터 아기가 기력이 없고, 배가 불러 보이고, 잘 먹으려고 하지 않는다고 응급실을 방문하였다. 분유 수유를 하던 환자가 내원 7일 전부터 하루 2~3회의 구토 증상과 하루 5~6회의 묽고 잿은 변을 보였으며, 내원 전날 소량의 혈액이 대변에 섞여 있었다. 대변은 점액이 많고, 상한 계란처럼 역겨운 냄새가 났으며, 내원 2일 전부터 미열이 간헐적으로 있었다. 내원 하루 전 발작적인 보챔 이후 기력 저하를 보였으며, 내원 당일 복부 팽만과 함께 젖병을 빠는 데 힘이 없고 잠만 자려고 하였다. 출생 3일까지는 모유를 수유하였으나, 모유가 부족하다고 판단하여 이후 전적으로 분유만을 수유하였다.

**분만력 및 가족력:** 제태 연령 39 3/7주, 출생 체중 3,450 gm (50~75 백분위수)으로 정상 분만되었으며, 임신력상 특기할 소견은 없었다. 가족력에서 부모나 4세 된 형은 모두 건강한 편이었으며, 식품 알레르기 등 특기할 병력은 관찰되지 않았다.

**이학적 검사:** 입원 당시 체중 2,900 gm (3 백분위수 이하)이었으며, 환자의 전신 상태는 중증 질환에 시달리는 모습으로 신생아 패혈증과 영양 장애를 동반한 모습을 보였다. 얼굴은 창백하고, 입주위에 청색증을 보였으며, 입안 점막은 말라 있었다. 심장과 폐는 특기할 소견이 없었으나, 복부는 팽만 되어 있었다. 자극에 반응이 미약하여 뚜렷한 기력 저하를 보였다.

**검사 소견:** 말초 혈액 검사에서 백혈구수는 21,800/mm<sup>3</sup> (호중구 89%, 띠[band] 호중구 21%), 혈색소 9.4 g/dL, 적혈구 용적치 27.9%, 혈소판 860,000/mm<sup>3</sup>이었다. 간 기능 검사상 혈중 단백질과 알부민 치는 각각 4.5 g/dL, 2.7 g/dL로 낮게 관찰되었고, 소변 단백 배출은 관찰되지 않았으며, 신기능 검사는 정상 범위였다.

동맥혈 가스분석에서  $\text{HCO}_3^-$ 가 10 mEq/L로 대사성 산증 소견을 보였다. 혈중 암모니아는 정상 범위였으며, 아미노산 대사 이상 검사는 정상 소견이었다. 혈중 면역 글로불린치, T 세포 아형 검사는 모두 정상 범위의 소견을 보였으며, 염색체 검사는 정상 남아였다. 항핵 항체(antinuclear antibody)는 음성이었다. 복부 엑스선 검사에서 장관벽내 기포(pneumatosis intestinalis)가 관찰되었다.

**진단 검사:** 식품 특이 IgE 항체를 확인하기 위하여 시행한 알레르기 MAST, Uni-CAP은 우유에서 모두 음성 소견을 보였으며, 내시경하 십이지장 생검 조직상 염증 세포의 일부 침윤은 관찰되었으나, 호산구의 침윤은 정상 범위였으며, 융모(villi)의 아전 위축(subtotal atrophy)과 음와(crypt)의 비후(hypertrophy)가 관찰되었다.

**경구 우유 유발 시험:** 일주일간의 금식, 광범위 항생제의 사용, 알부민 정주, 총정맥영양법 등으로 전신 상태의 안정을 보일 때 표준화된 방법을 이용하여 경구 우유 유발 시험을 시행하여, 양성 반응을 확인하였다. 수유 후 2시간에 자지러질 듯한 보챔과 함께 3차례의 발작적인 구토가 발생하면서 기면 상태를 보였고, 시험 약 8시간 경에 고름과 피가 섞인 변을 보였다. 유발 시험 전보다 시험 후 6시간에 검사된 말초 혈액 검사 절대호중구수(absolute neutrophil count)는  $9,400/\text{mm}^3$ 의 증가를 보였다.

**치료 및 경과:** 단백질 가수분해물을 수유하였으며, 유해 반응(adverse reaction)없이 체중의 증가가 원활하였다. 생후 6개월까지 전적인 단백질 가수분해물을 수유하였으며, 이유식은 물론 모든 식품을 제한하였다. 생후 6개월에 분유를 이용한 2차 경구 우유 유발 시험을 정맥 주사를 확보한 상태에서 진료실에서 시행하였으며, 시험 약 2시간 후 발작적인 구토가 나타나고, 창백한 기면 상태와 청색증이 나타나 하트만액과 전해질 용액을 이용하여 수액 요법을 시행하였다. 생후 10개월경 대두 분유를 이용하여 유발 시험을 시행하여 유해 반응이 관찰되지 않았다. 대두 분유로 수유하던 중 고형식의 섭취 목적으로 쌀, 야채, 과일, 닭고기, 두부, 감자로 유발 시험을 시행하여 유해 반응을 보이지 않았으나, 생후 11개월경에 쇠고기로 유발 시험을 시행하여 구토와 기면 증상이 발생하여 응급실을 방문하여 수액 요법을 실

시하였다. 유발 시험을 통하여 내성을 보인 식품들로 고형식을 지속하였다. 추적 관찰 및 추가적인 유발 시험을 시행하여, 생후 18~20개월경 불내성을 보이던 분유, 쇠고기로 유발 시험을 시행하였으나 무증상으로 내성이 생긴 것으로 판단하였고, 생후 24개월 이후 특기할 식품의 제한 없이 연령에 어울리는 모든 식품을 섭취할 수 있었다. 생후 24개월에 체중 11.9 kg (25 백분위수)을 보였다. 2세까지 아토피 피부염은 관찰되지 않았다.

## 역사적 배경

1967년 Gryboski<sup>13)</sup>는 21예의 위장관 증상을 보인 환자에서 이들이 우유 알레르기에 의하여 발생하였음을 보고한 바 있다. 이들은 생후 6주 이내에 증상이 발현하였으며, 약 50%는 1세까지, 대부분의 환자는 3세까지 내성이 생겼다고 보고하여 FPIES의 가장 초기 임상적 보고로 알려져 있다. 1976년 Powell<sup>6)</sup>은 우유 수유 후 구토, 설사, 혈변을 어린 영아기에 보인 2예의 미숙아를 보고한 바 있다. 1978년 Powell<sup>3)</sup>은 우유 혹은 대두에 의하여 신생아 혹은 어린 영아기에 장염이 발생한 9예를 보고한 바가 있으며, 1986년 이들을 근거로 FPIES의 증상 발현 양상과 진단을 위한 유발 시험의 구체적 방법과 진단 기준을 소개한 바 있다<sup>4)</sup>. 표준화된 유발 시험에 의한 진단 기준을 제안하여 FPIES의 임상 연구에서 중요한 이정표가 되는 보고로 인정되고 있다.

1998년 Sicherer 등<sup>2)</sup>은 존스 홉킨스 대학병원 소아 식품 알레르기 클리닉을 방문한 22예를 대상으로 16예의 전형적인 FPIES와 6예의 비전형적 FPIES를 보고하였으며, Powell의 진단 기준<sup>4)</sup>을 바탕으로 보다 효율적으로 진단적 접근이 가능한 임상적 진단 기준을 제시한 바 있다.

국내에서는 Chang과 Seo<sup>14)</sup>에 의하여 영아기 만성 설사 질환의 원인들 중 하나로 FPIES가 처음으로 보고된 바 있으며, 저자 등<sup>12)</sup>의 조사에 의하면 2004년까지 FPIES와 관련하여 총 10여편이 보고되었다. 전형적인 FPIES 질환의 구체적인 기술은 1992년 노 등<sup>15)</sup>에 의하여 ‘우유 및 두유의 불내성과 동반된 신생아 피사성 장염 1례’로 증례 보고된 바 있으며, 1993년 박 등<sup>16)</sup>에 의하여 원저로 보고되었으며, 김과 정<sup>17)</sup>에 의하여 만성

설사의 임상 증상으로, 1995년 영아기 난치성 설사의 소견으로 신 등<sup>18)</sup>이 보고한 바 있다. 비전형적인 FPIES는 국내에서 1편이 보고되어<sup>19)</sup> 위장관 증상으로 발현하는 우유 알레르기의 3가지 유형 중 즉시 및 지연형으로 발현된 증례들로 전형적인 증례보다는 다소 발현 시기가 늦어져 후기 영아기에 주로 발병하며 피부 발진 등 피부 점막 증상과 구토와 설사 등 위장관 증상이 동시에 나타나는 것으로 보고되었다.

### 진단적 실마리

FPIES는 전신 상태가 위중한 신생아 혹은 어린 영아에서 패혈증, 감염성 질환, 면역 질환, 대사성 질환 등과 감별을 요하는 질환이므로<sup>2,3,6,7)</sup>, 관련 환자를 처음 진찰하고 일차 검사를 시행하여 어떤 진단적 실마리를 보일 때 FPIES를 의심할 수 있는가를 알아채는 것은 중요하다. 이는 더 이상의 육체적 손상 없이 조기에 빠르고, 안전하게 식품 알레르기의 진단적, 치료적 접근을 이끄는 시발점이 되기 때문이다. FPIES는 임상적으로 진단되는 질환이며<sup>2~8)</sup>, 식품 특이 IgE 항체 검사들은 진단적 가치가 낮은 것으로 알려져 있기 때문이기도 하다<sup>2,5)</sup>.

저자 등은 최근 3년간 계명대학교 동산의료원 소아과

병동에 입원한 생후 15일에서 45일까지의 신생아 및 어린 영아를 대상으로 FPIES의 발병율과 임상적 특성을 조사한 바 있다<sup>20)</sup>. 연구 기간 동안 총 402명의 환자가 입원하였으며, 210명이 구토 및/혹은 설사를 주소로 내원하였으며, 이들 중 FPIES가 발생하지 않는 것으로 알려진<sup>10)</sup> 전적인 모유 수유아 66명과 이미 타 병원에서 FPIES의 진단을 의심하여 전원된 2명을 제외한, 142명을 대상으로 연구하였다. 이들을 원인에 따라 3군으로 분류하였을 때, FPIES군 16명(11.3%), 감염군 102명(71.8%), 비감염군 24명(16.9%)이었다(Table 1). 이들 FPIES군의 임상적 소견을 감염군 혹은 비감염군과 비교 관찰하여 조기에 추정할 수 있는 진단적 실마리를 알아 보았다. 입원 당시 소견 중 체중 증가 실패(입원 당시 체중[g]-출생 체중[g]/나이[일]<10 g), 저알부민혈증(<3.5/dL), 백혈구증가증(>19,500/mm<sup>3</sup>), 대사성 산증(혈중 중탄산염치<22 mEq/L)이 FPIES에서 보다 의미 있는 관련 인자로 확인되었다(Table 1). 추가적인 임상 소견상의 특성으로는, 혈중 알부민치가 입원 당시 평균 3.3 g/dL에서 입원 후 평균 6.1일에 평균 2.6 g/dL로 급속히 감소하는 소견이 관찰되었으며, 메트헤모글로빈혈증(methemoglobinemia)이 FPIES 중 3예(18.8%)에서 관찰되었다. 패혈증을 의심하게 되는 입원 당시의 비슷한 임상적 소견 때문에 특히 감별이 어려운 FPIES

**Table 1.** Clinical Data and Indexes of Suspicion of Typical Cow's Milk Protein-induced Enterocolitis (CMPIE) Compared with Infection and Non-infection Group<sup>20)</sup>

	CMPIE group	Infection group	Non-infection group	
Data of patients				
No. of patients (n=142)	16 (11.3%)	102 (71.8%)	24 (16.9%)	
Age (day)	27.0±8.8 (18~42)	24.7±8.7 (15~44)	27.9±9.5 (16~44)	
Symptom duration (day)	4.5±2.4 (1~9)	3.7±2.5 (1~11)	4.7±2.7 (1~9)	
Sex (M : F)	7 : 9	45 : 57	15 : 9	
Family history of atopy	12.5%	8.8%	16.7%	
Clinical parameters				p-value*
Daily weight gain (g/day)	-3.7±12.2	17.2±21.5 <sup>†</sup>	21.2±12.7 <sup>†</sup>	0.003
Serum albumin level on admission (g/dL)	3.3±0.9	3.8±0.5 <sup>†</sup>	3.7±0.4	0.035
Peripheral blood leukocyte count (/mm <sup>3</sup> )	18,311±4,901	12,010±5,984 <sup>†</sup>	10,125±2,930 <sup>†</sup>	0.012
Serum bicarbonate level (mEq/L)	15.2±6.1	18.3±5.5 <sup>†</sup>	23.4±4.6 <sup>†§</sup>	0.015
Peripheral blood eosinophil count (/mm <sup>3</sup> )	312±211	288±190	375±242	0.313
Peripheral blood platelet count (/mm <sup>3</sup> )	634,321±210,162	532,129±200,212	472,674±117,233	0.130
Stool occult blood and/or WBC (+)	26.9%	22.4%	11.7%	0.995 <sup>¶</sup>

\*by ANOVA (analysis of variance), <sup>†</sup>p<0.05 (vs. CMPIE group) by Turkey's test for all pairwise comparison, <sup>‡</sup>No.=62, <sup>§</sup>p<0.05 (vs. Infection group) by Turkey's test for all pairwise comparisons, <sup>||</sup>No.=14, <sup>¶</sup>by Fisher's exact test.

군과 감염군의 비교 관찰에서, 로지스틱 회귀분석 결과 FPIES군에서 체중 증가 실패(OR, 10.75 [95% CI, 1.53 ~ 66.12])( $p=0.014$ )와 저알부민혈증(OR, 9.53 [1.62 ~ 49.01])( $p=0.010$ )이 의미 있는 인자로 밝혀졌다.

본 연구에서 중요한 결과 중 하나는 구토 및/혹은 설사를 주소로 입원하는 분유 혹은 혼합 수유 신생아 및 어린 영아의 11.3%에서 FPIES로 진단되어, FPIES는 드물지 않은 질환이라는 점이다. FPIES는 분유 혹은 혼합 수유를 하는 신생아 혹은 어린 영아에서 구토나 설사 등 감염성 장염과 감별이 어려운 임상적 양상으로 내원하게 되며<sup>2,10)</sup>, 입원 당시 소견상 체중 증가 실패가 뚜렷한 경우 및/혹은 저알부민혈증이 뚜렷한 경우 FPIES를 강력히 의심하여야 한다. 입원 당시 말초 혈액 백혈구 증가증이나 대사성 산증도 주요한 FPIES의 특성으로 밝혀졌으나, 일반적인 감염성 질환의 흔한 임상적 소견이기도 하여 FPIES의 진단적 실마리로 단정 짓기는 어려울 것이다. 그러나 체중 증가 실패, 저알부민혈증의 임상 소견들과 함께 관찰되거나, 특히 메트헤모글로빈혈증이나 입원 중 급격한 알부민의 감소 등이 동반되어 관찰된다면 FPIES를 보다 강력히 의심할 수 있을 것이다.

본 연구에서 제안된 중요한 FPIES의 초기 진단 프로토콜 중 하나는 상기의 관련 인자로 FPIES를 의심하게 되면, 수유가 가능한 시점부터 유발 시험에 의하여 FPIES로 확진되거나, 배제될 때까지는 전적인 모유 수유 혹은 단백질수분해물 수유를 우선 진행하는 것이 추가적인 전진 상태의 손상을 막고, 보다 안전하게 FPIES의 진단을 유도할 수 있다는 점이다. 만일 FPIES가 잠복된 질병 상황이라면 분유 수유 지속 상태에서는 점진적으로 혹은 급격히 전진 상태의 악화를 유발할 뿐 아니라, 이러한 임상 상황이 회복되지 않은 감염에 의한 것인지 우유에 의하여 유발되었는지를 감별하기가 쉽지 않은 것이 즉시형 피부 점막 증상을 보이지 않는 비-IgE 매개형, 지연형 면역 반응을 보이는 FPIES의 임상적 속성이기 때문이다.

## 표준화 경구 유발 시험

FPIES의 우유 유발 시험에 의한 진단적 기준은 Powell<sup>4)</sup>에 의하여 처음 소개된 바 있다. 유발 시험 전 금식, 혈

액 검사, 대변 검사, 에피네프린 준비 등의 구체적인 준비 사항이나, 유발 시험 후 증상 발현의 관찰 방법, 혈액 검사 시간 등이 상세히 기술되어 최근까지 FPIES 유발 시험의 표준화된 방법으로 사용되어 왔다. 유발 시험 전에는 없던 구토나 설사 증상의 출현, 대변 검사상 혈변, 대변 검사상 호중구나 림프구의 출현, 대변 검사상 호산구의 출현, 시험 후 말초 혈액 절대호중구수가  $3,500/\text{mm}^3$  이상으로 증가의 5가지 진단 기준 중 3개 이상의 기준을 만족할 때 양성 유발 시험으로 제안하였다. Powell의 진단 기준<sup>4)</sup>은 유발 시험 6시간에 검사된 말초 혈액 검사상 절대호중구수가 유발 전에 비하여 증가한다는 임상 소견을 발견한 것이 중요한 객관적 진단 기준으로 인정, 활용되고 있다. 그러나 5가지 진단 기준 중 3가지가 대변 검사에 주로 의존하고 있는데, 대변의 이상은 유발 시험 후 증상 발현 시간이 6~10시간으로 늦어져 유해 반응의 판단이 늦어질 수 있다는 점과 대변내 호산구의 검출 등 임상적으로 쉽게 활용하기가 어려운 진단 기준이 포함되어 있다는 비판도 있다.

Sicherer 등<sup>2)</sup>은 전형적 FPIES의 경우 진단 기준은, 첫째, 진단 당시 연령이 생후 9개월 이내이며, 둘째, 특정 식품을 섭취한 후 24시간 이내에 구토나 설사 등이 다른 원인 없이 발생할 때, 셋째, 특정 식품에 의한 증상이 위장관 증상 이외에는 없을 것, 넷째, 특정 식품을 식단에서 제거하였을 때 증상이 호전을 보이거나 혹은/그리고 유발 시험 후 다시 증상이 24시간 이내에 나타날 것이다. 특히 유발 시험 중 Powell의 진단 기준<sup>4)</sup>에서도 객관적이고, 신뢰성 있는 지표인 절대호중구수의 변화가  $3,500/\text{mm}^3$  이상이면 진단에 더욱 도움이 된다고 제안하였다. 연령이 9개월 이상이면서 상기의 진단 기준을 만족하고, 식품 특이 IgE 항체가 양성을 보이는 경우 비전형적 FPIES로 명명하였다<sup>2)</sup>. Sicherer 등<sup>2)</sup>의 진단 기준도 비판의 여지가 있는데 구토나 설사가 명확하지 않을 경우 유해 반응의 판단이 애매 모호하여 부적절하게 유발 시험을 반복할 위험이 있다는 것이다.

저자 등은 Powell과 Sicherer 등의 경구 유발 시험을 근거로 보다 효율적인 진단 기준을 개발하여 보고자 16명의 FPIES 환자에서 표준화된 방법의 경구 유발 시험을 개방식으로 시행하여 그 결과를 연구한 바 있다<sup>21)</sup>. 유발 시험 후 3가지 증상 즉 발작적 구토, 자극에 반응이 떨어지는 기면, 혈변 혹은 고름변과 3가지 검사 소

전 즉 절대호중구수 증가(>3,500/mm<sup>3</sup>), CRP 증가(>1 mg/dL), 대변 도말 검사상 양성(잠혈 양성 혹은 백혈구 수>5/고배율시야)을 유발 시험 전과 비교하여 관찰하였다(Table 2). 구토 양성은 게우기 정도를 벗어나 분출성이고 2회 이상일 때, 기면은 수면 등으로 기력이 다소 없어 보이는 수준을 벗어나 자극에 반응이 떨어지고 혹은 창백하거나 청색증을 보일 때로 판정 기준을 설정하였으며, 기초 검사 수치를 확인하기 위하여 유발 시험 전 혈액 및 대변 검사를 시행하였다. 결과는 Table 2에서 처럼 CRP 이외에는 모두 의미 있는 변화를 보였으며, CRP를 제외한 5가지 기준 중 2가지 이상이 양성일 때를 진단 기준으로 설정하여 모든 환자에서 만족스러운 진단 결과를 확인할 수 있었다. 특히 임상적으로는 발작적인 구토나 절대호중구수의 증가가 높은 진단 기준으로 확인되어 타 보고<sup>2,4)</sup>와 유사한 결과를 확인할 수 있었다.

한편, FPIES에서 유발 시험은 약 15~20%에서 쇼크를 동반할 정도로 위험한 임상 검사이며<sup>2)</sup>, 특히 전신 상태가 위중한 신생아나 어린 영아에서는 더욱 그러하다. 특히, 이러한 환자에서 상기의 진단 기준을 모두 관찰하려면 대개 6~10시간이 소요되어 전신 상태의 악화를 초래할 수 있고, 명확하지 않고 애매한 증상 발현을 보이는 경우 확진을 위하여 반복적인 유발 시험이

필요하여 전신 상태의 악화를 초래할 수 있다. 따라서 유발 시험을 통하여 조기에 진단적 기준을 충분히 만족 시킴으로서 즉각적인 수액 요법 등으로 전신 상태의 회복을 유도하는 것이 가장 바람직하겠다. 물론, Sicherer 등<sup>2)</sup>은 유발 검사 후 전례에서 발작적인 구토가 발생하여 유발 시험 후 조기에 발생하는 중요한 진단 기준으로 구토를 설정하였으나, Powell<sup>3)</sup>은 약 28.6%에서 구토가 발생하지 않았다고 보고한 바 있다. 또한, 저자의 경험에 의하면 구토가 발작적이지 않고 게우는 양상의 가벼운 구토를 보일 때 이것이 유해 반응인지를 판단하는 것이 까다로운 경우가 임상에서 드물지 않다. 유발 시험 4시간 이내에 조기 진단하고, 상기의 불명확성을 보완하려는 저자 등의 연구에서 발작적인 구토와 기력 저하를 동시에 만족하는 경우를 진단 기준으로 설정하였을 때 62.5%만이 기준을 만족하였다. 결론적으로 유발 시험 후 약 4시간 이내의 발작적인 구토가 중요한 진단 기준인 것은 확실하지만 이는 모든 증례에서 발현하는 것은 아니어서 임상적인 한계를 가지는 기준이라는 점을 염두에 두어야 한다.

저자 등은 유발 시험 후 조기에 발현하고, 보다 객관적인 진단 기준을 보완하기 위하여 위액 검사(gastric juice analysis)를 이용하는 연구를 시행한 바 있다<sup>21)</sup>. FPIES의 유발 시험 후 발작적인 구토가 유발되고, 이

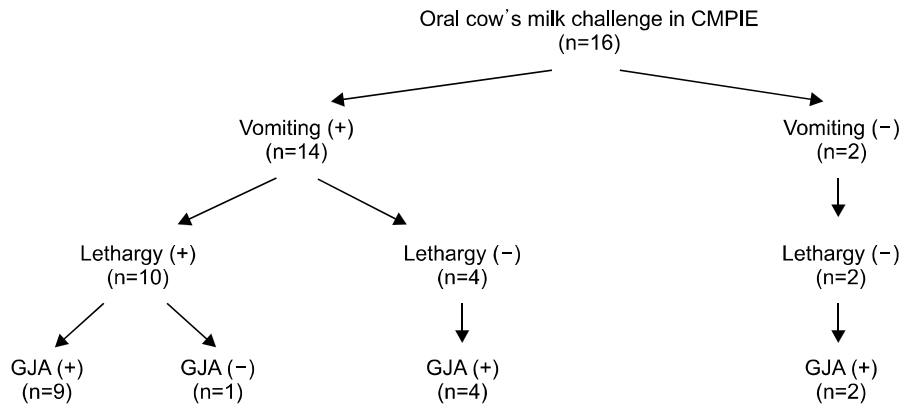
**Table 2.** Protocol and Criteria for a Positive Challenge of Oral Cow's Milk Challenge in Typical Cow's Milk Protein-induced Enterocolitis<sup>21)</sup>

Challenge protocol	
Early weekday, 9 a.m. under physician supervision	
Emergency therapies in place and an intravenous line inserted	
Gradual (over 1 hour) administration of food protein at 0.15 g/kg body weight	
Positive challenge require fluids resuscitation	
Criteria for a positive challenge	No (%) (n=16)
Symptoms	
Vomiting (1~3 hours)	14 (87.5)
Lethargy (1~3 hours)	10 (62.5)
Blood or pus-like stool (6~10 hours)	7 (43.8)
Laboratory findings	
Gastric juice analysis >10 leukocyte cells/HPF (3 hours)	15 (93.8)
Peripheral ANC increase >3,500 cells/mm <sup>3</sup> (6 hours)	15 (93.8)
CRP increase >1 mg/dL (6 hours)	0 (0.0)
Fecal WBC >5 cells/HPF or OB (+) (6~10 hours)	12 (75.0)

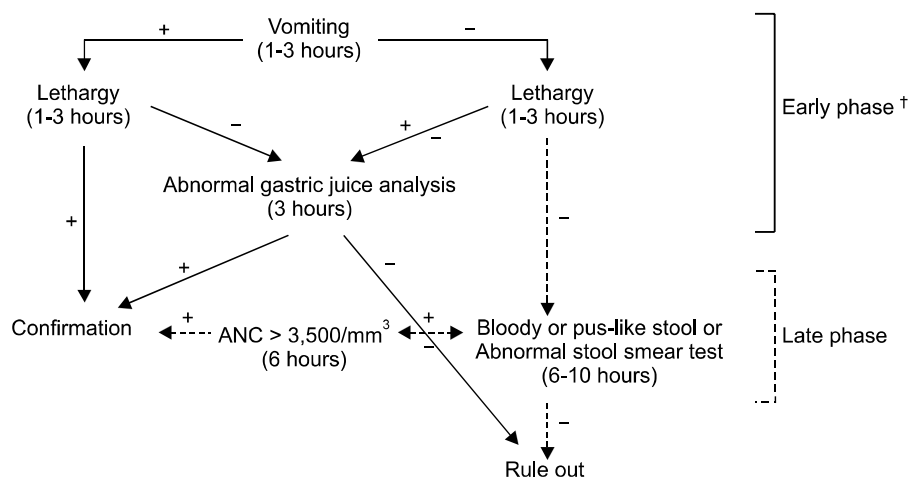
HPF: high power field, ANC: absolute neutrophil count, OB: occult blood.

때 시행한 십이지장 조직 생검에서  $\text{TNF-}\alpha$ 가 증가되며<sup>9)</sup>, 소장 점막내의 강력한 염증 반응을 시사하는 메트 헤모글로빈혈증이 FPIES에서 흔히 동반된다는 점<sup>7)</sup> 등에 착안하여 유발 시험 후 위액 검사에서 십이지장부의 염증 반응을 확인할 수 있지 않을까 추정하게 되었다. 저자는 1996년부터 1999년까지 FPIES 환자에서 유발 시험 후 30분(n=4), 1시간(n=10), 2시간(n=7)에 위액 검사를 시행하여, 각각 0%, 20%, 0%에서 위액 검사 양성 소견을 확인한 바 있다(저자의 미발표 자료). 따라서 FPIES 16명에서 유발 시험 후 3시간에 위액 검사를 시

행하여 백혈구수를 관찰하기로 계획하였으며, 고배율 상 10개 이상을 보일 때(잠혈이나 적혈구수는 튜브 삽입에 의한 외상의 가능성이 있어 배제됨) 양성으로 정의하였다. 결과는 Table 2에서처럼 의미 있는 진단 기준이 될 수 있음을 확인할 수 있었다. 특히 위액 검사는 유발 시험 후 초기에 관찰할 수 있는 진단 기준으로서 그 의미가 높았으며(Fig. 1), 이를 활용하여 Fig. 2와 같은 FPIE의 유발 시험에 따른 진단적 알고리즘을 그릴 수 있었다. 또한, 위액 검사는 시험 전 검사에서 모든 예에서 음성으로 판정되어, 혈액 검사나 대변 검사와



**Fig. 1.** Results of the early phase diagnosis\* evaluated with 3 parameters composed of vomiting, lethargy, and gastric juice analysis (GJA) in typical cow's milk protein-induced enterocolitis (CMPIE)<sup>21)</sup>. \*When either vomiting and lethargy or GJA was positive within 4 hours after oral cow's milk challenge, we defined it the early phase diagnosis.



**Fig. 2.** Algorithm after oral cow's milk challenge for the diagnosis\* of typical cow's milk protein-induced enterocolitis<sup>21)</sup>. \*We defined a positive challenge as the presence of two or more positive results of the six parameters and <sup>†</sup>the early phase diagnosis as a diagnosis made within 4 hours of an oral cow's milk challenge using the early phase diagnostic criteria defined as when either vomiting and lethargy or gastric juice analysis was positive, ANC, absolute neutrophil count.

달리 유발 시험 전 기초 검사를 시행하지 않아도 양성을 판정할 수 있다는 장점이 있어 임상적 활용도가 높을 것으로 판단되었다.

특히 본 연구에서 강조되어야 할 점은 유발 시험에 필요한 우유 단백질의 양을 0.15 g/kg으로 저용량으로 진행하였으나 유발 시험에 따른 결과가 만족스럽고, 가음성의 증례는 관찰되지 않았다는 점이다. 일반적으로 유발 시험의 단백질은 0.6 g/kg<sup>3,5,8)</sup> 혹은 초기 유해 반응이 강하였던 경우는 0.15~0.3 g/kg을 이용하도록 추천되고 있으나<sup>2,10,22)</sup> 본 연구에서는 지금까지 보고된 유발 시험들 중 가장 낮은 용량의 우유 단백질을 사용하였으나 만족스러운 유발 시험이 진행되었다. 또한 본 연구에서는 Sicherer 등<sup>2)</sup>의 추천 방식에 따라 정맥 수액로를 확보하고 증상 발현시 즉각적인 수액 요법으로 쇼크 등이 관찰되지는 않았으나, 이는 저용량 유발 시험에 의하여 유해 반응이 보다 미약하게 발현하였던 이유도 있을 것으로 추정된다. 유해 반응을 보인 모든 환자에서 수액 요법만으로 만족할 회복을 보였으며, 스테로이드, 에피네프린 등을 이용한 경우는 없었다. 수액 요법은 하트만 수액제 30 mL/kg를 한시간 이내에 주입하고, 이어서 전해질 용액을 유지 요법으로 4~5시간 가량 정주하였다.

### 조직 병리적 특성

FPIES는 임상적으로 유발 시험을 거쳐 진단되는 것이 일반적이므로<sup>2~8)</sup>, FPIES의 조직학적 특성에 대한 연구는 아직 미미한 수준이다. 대장 조직 생검에서 음와 농양(crypt abscess), 염증 세포의 침윤이 보고된 바 있으며, 소장 조직 생검에서 부종, 염증, 경미한 용모 위축 등이 보고된 바 있고, 위염과 식도염 등이 호산구의 침윤과 함께 보고된 바 있다<sup>10)</sup>.

저자 등은 십이지장 부위의 내시경하 조직 생검을 통하여 FPIES의 조직 병리를 연구한 바 있으며, 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

첫째, FPIES 환자들은 모든 증례에서 대조군에 비하여 완전 혹은 부분 용모 위축을 동반하며, 호산구의 침윤은 관찰되지 않는다<sup>23)</sup>. 표준화된 유발 시험에서 양성 반응을 보여 FPIES로 진단되고, 조직학적인 분석이 가능하였던 18예(남 12, 여 6)를 대상으로 하였다. 생검은

내시경을 이용하여 십이지장의 바터씨 팽대부 이하에서 3조각을 생검하였으며, 형태학적 계측은 헤마톡실린-에오진으로 염색된 조직을 100배의 배율하에서 계측 장치를 이용하여 시행하였다. 대조군은 같은 연령대에서 생검 당시 위장관 계통의 질환을 발견할 수 없었고, 식품 알레르기의 소견을 관찰할 수 없었던 8예를 대상으로 하였다. 연구 결과 용모의 높이는 환자군 108±57  $\mu$ m로 대조군 364±40  $\mu$ m에 비하여 유의한 위축이 전례에서 관찰되었다( $p=0.0001$ ). 음와는 환자군에서 310±41  $\mu$ m로, 대조군 170±15  $\mu$ m에 비하여 유의한 증가를 전례에서 보였다( $p=0.0001$ ). 음와 영역에 대한 용모의 상대적 높이는 환자군 0.37±0.23으로 대조군 2.16±0.23에 비하여 유의한 저하를 보였다( $p=0.0001$ ). 점막의 전체 두께는 환자군 375±45  $\mu$ m로 대조군 537±50  $\mu$ m에 비하여 유의한 감소를 보였다( $p=0.000$ ). 점막 근육층 0.5 mm에 해당하는 상피층의 호산수는 0.6±0.7개로 대조군 0.9±0.6개와 유의한 차이를 보이지 않았다. 점막 근육층 0.5 mm에 해당하는 점막 고유층의 호산구수는 4.6±2.83개로 의미있는 침윤을 보이지 않았고, 대조군 3.3±4.2개와 유의한 차이를 보이지 않았다. 결론적으로 FPIES 환자의 소장 점막 조직의 형태학적 특성은 용모의 위축과 음와의 비후가 전례에서 관찰되며, 그러나 점막의 전체 두께는 유의한 감소를 보인다. 이는 용모의 위축에 따른 이차적인 음와 비후의 결과로 판단되며, 향후 용모 위축의 병리 과정을 이해하는 것이 FPIES의 병인을 밝히는 중요한 연구 과제가 될 것으로 예측된다. 특히 FPIES가 전례에서 장병증(enteropathy)을 보인다는 점은 Walker-Smith<sup>24)</sup>에 의하여 연구된 우유 과민성 장병증(cow's milk-sensitive enteropathy) 질환과 동일한 질환으로 유추할 수 있으며, FPIES가 장병증 질환군의 일부분으로 추정할 수 있다. 과거의 장병증에 대한 연구 자료를 향후 FPIES의 조직 병리의 연구에서 활용할 수 있는 중요한 연결 고리를 찾은 것으로 임상적 의의가 크다고 판단된다.

둘째, FPIES의 용모 위축의 기전은 장내 상피세포의 TNF- $\alpha$ 의 발현 증가, TGF- $\beta$ 1의 발현 저하와 관계가 있으며, 용모 위축 정도와 비례해서 나타난다<sup>9)</sup>. 우유 알레르기에서는 순환하고 있는 우유 단백질 특이 T 세포에 의하여 분비되는 TNF- $\alpha$ 가 장내 투과성을 증가시키고, 이때 점막하층으로 항원의 유입이 이루어지며,



이는 항원 특이 림프구의 활성화를 보다 촉진하게 된다고 보고된 바 있다<sup>25)</sup>. 또한 대변의 TNF- $\alpha$ 가 우유 유발 시험 후 증가한다고 보고된 바 있다<sup>26)</sup>. 본 연구에서도 FPIES의 용모의 위축은 TNF- $\alpha$  발현과 상관 관계가 있다는 것이 밝혀졌으며, 특히 항원 투입에 대한 장 상피 세포의 방어 기능 능력이 뛰어난 TGF- $\beta$ 의 저하가 용모 위축과 밀접한 관계가 있다는 병리 기전을 밝힌 중요한 연구 결과이다.

셋째, FPIES의 용모 위축은 T 세포 활성화에 의하여 이루어지며, 이는 장 상피세포의 세포 자멸(apoptosis)과 상관 관계가 있다<sup>27)</sup>. 표준화된 경구 우유 유발 검사를 이용하여 FPIES로 진단된 15예와 대조군 5예의 십이지장 점막 조직 생검을 대상으로 용모(villi)와 음와(crypt)의 형태학적 정량 계측을 시행하여 장병증을 확인하고, T 림프구 활성화를 보기 위하여 CD3, 전반적인 세포 자멸을 관찰하기 위하여 dUTP Nick End-Labeling (TUNEL), 상피 세포의 자멸을 확인하기 위하여 Clone M30 CytoDEATH antibody (M30)을 염색하였다. CD3 결과의 판독은 염색 강도와 범위에 따라 0~3점으로 점수화하였으며, TUNEL, M30는 5개의 고배율 시야(high power field, HPF)의 세포 자멸 수를 평균하여 산출하였다. CD3 염색은 FPIES군이  $2.7 \pm 0.5$  (2~3)점으로 대조군  $1.2 \pm 0.4$  (1~2)점에 비하여 의미 있게 높게 관찰되었다( $p < 0.05$ ). TUNEL 염색은 FPIES군이  $7.8 \pm 1.9$  (5~11)/HPF로 대조군  $1.4 \pm 1.1$  (0~3)/HPF에 비하여 의미 있게 높게 발현되었다( $p < 0.05$ ). M30 염색은 FPIES군이  $5.1 \pm 1.9$  (3~8)/HPF로 대조군  $0.4 \pm 0.5$  (0~1)/고배율시야에 비하여 의미 있게 높게 발현되었다( $p < 0.05$ ). 따라서 FPIES의 장병증 즉 용모의 위축은 T 림프구의 활성화와 장세포의 세포 자멸이 중요한 조직 병리로 판단된다.

넷째, FPIES의 장병증은 세포 자멸이 DR4 경로를 이용하여, 세포 결합 장치(intercellular junctional complex)의 claudin-1, claudin-4, occludin의 파괴와도 관련이 있다<sup>27)</sup>. 표준화된 경구 우유 유발 검사를 이용하여 FPIES로 진단된 15예와 대조군 5예의 십이지장 점막 조직 생검을 대상으로 하였다. 생검 조직에서 DR4, DR5, Fas, FasL를 염색하고, 세포 결합 장치에서 claudin-1, claudin-4, occludin을 염색하였다. 연구 결과 DR4 ( $p=0.003$ )가 환자군에서 의미 있게 발현이 증가되었다. 또한,

claudin-1 ( $p=0.01$ ), claudin-4 ( $p=0.001$ ), occludin ( $p=0.003$ )이 환자군에서 의미 있게 낮게 발현되었다. 따라서 FPIES의 장병증은 장 상피세포의 세포 자멸시 TRAIL의 DR4 경로를 통하여 이루어지며, 세포 연결 장치의 손상에 의해서도 발생하는 것으로 관찰되었다.

#### 추적 경구용 식품 유발 시험 및 내성 발현

신생아기 혹은 어린 영아기에 시행하는 유발 시험은 진단을 위하여 시행하지만, 추적 관찰 중 유발 시험은 관련 식품에 대한 내성이 생겨 더 이상의 유해 반응이 남아 있지 않는지를 증명하는데 중요하다.

전형적인 FPIES는 신생아 혹은 어린 영아에서 주로 우유 단백질에 의하여 진단된 후 대두 단백질로는 유발 시험을 시행하지 않으며, 모든 식품 단백질을 식단에서 제거하고 전적인 모유 수유나 단백가수분해물 혹은 아미노산 특수 분유를 수유하는 것이 원칙이다<sup>10)</sup>. 우유 단백질 FPIES 환자는 대두 단백질에도 FPIES를 유발하는 것으로 알려져 있으며, 영아기에는 미숙한 장 방어벽의 특성으로<sup>22)</sup> 어떤 단백질에도 노출이 되면 유해 반응의 위험이 있는 것으로 알려져 있기 때문이다.

그러나 FPIES 환자에서 어느 정도의 기간이 지나야 식품 단백질에 대한 과민성이 사라지는 지는 명확히 알려져 있지 않다. 따라서 FPIES 환자의 추적 관찰 중 언제 첫 번째 유발 시험을 시행할 것인가? 어떤 단백질 즉 우유 혹은 대두 단백질을 사용할 것인가? 단백질의 양은 어느 정도로 결정할 것인가? 등은 밝혀져 있지 않다. 이러한 불명확한 임상 상황은 부모의 불안감, 특수 분유에 대한 고비용, 특수 식이에 따른 불가피한 사회적 격리 등을 유발할 수 있으며, 부적절한 식품 단백질에 노출되는 사고가 발생할 수 있어 쇼크 등의 돌발적인 위험이 발생할 수 있다.

따라서 FPIES 환자의 추적 관찰시 부적절한 유발 시험이나 사고의 위험을 방지하기 위하여, FPIES 환자에서 우유 단백질, 대두 단백질 등의 주요 식품 단백질의 내성률이 연령에 따라 어떻게 변하는지를 알고 있는 것이 중요하다. Powell은 FPIES 환자에서 생후 5.5개월경에 우유로 유발 시험을 시행하여 약 22.2%에서 내성을 보였고, 생후 1년까지 약 50.0%에서 내성을 보였다고 보고한 바 있다<sup>3)</sup>.

저자 등은 신생아기 혹은 어린 영아기에 진단(평균 연령,  $36 \pm 14$  [13~58]일)된 후 2년 이상 추적 관찰이 가능하였고, 2회 이상의 식품 단백질 유발 시험이 가능하였던 23예의 FPIES 환자를 대상으로 추적 관찰에 따른 주요 식품의 내성률을 연구한 바 있다<sup>28)</sup>. 진단 후 단백질 가수분해물을 전적으로 생후 6개월경까지 수유하고 1차 유발 시험은 생후 6개월에 우유 단백질이나 대두 단백질로, 2차, 3차 시험은 생후 8개월, 10개월에 각각 서로 다른 단백질로 교차하여 유발 시험을 시행하였다. Fig. 3은 유발 시험에 따른 우유 단백질과 대두 단백질의 내성률을 보여주고 있다. 이처럼 FPIES는 영아기 후기에 들면서 급속한 내성이 발생하며, 대두 단백질이 보다 조기에 높은 내성률을 보이는 특성을 발견하였다. 따라서 저자들은 FPIES 환자의 추적 관찰시 90% 이상의 내성률을 가지기 위하여는 생후 8개월 이후 1차 유발 시험을 대두 단백질로 시행하고, 우유 단백질은 생후 16~18개월 이후에 시행하는 것이 바람직할 것으로 제안하고자 한다. 그러나 부모의 불편함을 최소화하고, 환자에게 적절한식이 습관을 보다 이른 시기에 시작할 수 있도록 하기 위하여, 1차 유발 시험을 6~8개월경에 대두 단백질로 시행하고, 우유 단백질은 생후 12개월 이후에 시행하면 내성률이 약 70%를 넘어설 수 있을 것으로 판단된다. 단 이러한 조기 유발 시험의 경우 유해 반응의 발생 가능성이 30%를 차지하므로 정맥로 확

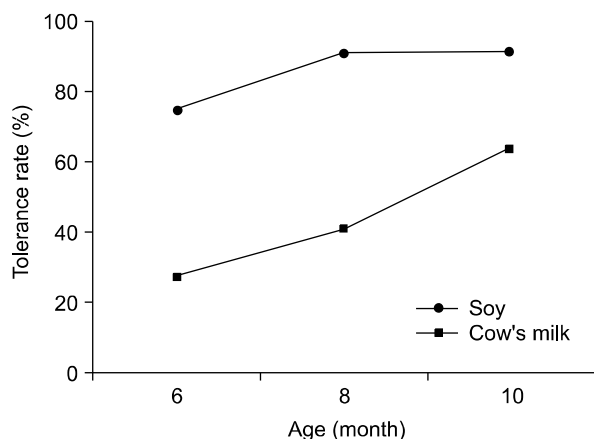


Fig. 3. Each tolerance rate to cow's milk and soy based on the results of three prospective follow up-oral food challenges conducted at age 6, 8, 10 months in infantile food protein-induced enterocolitis syndrome<sup>28)</sup>.

보 등 반드시 응급 상황에 대비한 제반 장비를 갖춘 후 의사의 직접 관찰 하에서 주의 깊게 시행되어야 할 것이다. 또한, 2예(8.7%)에서 이유식 식품에 불내성(한 환자에서 쇠고기 닭고기, 계란에, 다른 환자에서는 생선, 조개에 유해 반응을 보임)을 보여, 고형식을 진행하는 과정에서도 FPIES가 유발될 수 있어 주의를 요한다.

그러나 FPIES의 추적 관찰에 대한 본 연구와는 다른 결과를 보인 연구 논문이 있어 소개하고자 한다. Sicherer 등<sup>2)</sup>은 생후 9개월 이내에 발생한 전형적 FPIES 환자에서 생후 2세까지 60%에서 우유 단백질에, 25%에서 대두 단백질에 내성을 보인다고 보고하였다. 또한, 이러한 임상 관찰을 근거로 진단 후 매 18~24개월 마다 내성을 확인하기 위한 추적 유발 시험을 시행할 것을 제안한 바 있어 저자 등의 연구와는 많은 차이를 보이고 있다. 이러한 내성률의 차이는 FPIES가 하나의 임상적 특성만으로는 모든 임상 상황을 설명할 수 없는 다양한 질병 속성들을 내포하고 있을 가능성을 시사하고 있으며, 따라서 FPIE를 증후군(syndrome)인 FPIES로 명명하는 경우가 많다<sup>10)</sup>. 특히, 최근에는 FPIES의 증상 발현이 생후 6~12개월 이후에 시작되고, 생후 2~3세 이후까지 불내성이 지속되는 것으로 비전형적인 FPIES 질환군들이 보고되고 있다<sup>10)</sup>. 이 질환군은 저자의 연구 대상군처럼 신생아 혹은 어린 영아기에 발현하는 전형적인 FPIES군과는 상당한 임상적 속성에서 차이를 보인다. FPIES에서는 식품 특이 IgE 항체가 진단적 가치가 낮은 것으로 알려져 있으나, 이들 FPIES군에서는 식품 특이 IgE 항체 양성률이 높고, 이러한 항체 양성은 불내성 기간의 장기화를 암시하는 예후 인자로 제시된 바 있다<sup>10)</sup>. 본 연구에서는 추적 관찰 상 식품 특이 IgE 항체를 확인하지는 못하였다. 또한 이들은 높은 아토피 피부염의 발생이 훨씬 높게 관찰된다고 하지만<sup>10)</sup>, 본 연구 23예에서는 2세까지 추적 관찰 상 의미 있는 아토피 피부염을 보인 증례는 없었다. 다양한 고형식 식품 단백질에 대한 FPIES도 저자 등<sup>28)</sup>의 연구에서는 2예(8.7%)에서 관찰되었으나, Nowak-Węrzyn 등<sup>22)</sup>의 보고에 따르면 영아기의 FPIES 환자의 약 32%에서 고형식 식품 단백질에 대한 FPIES가 발현되었다고 한다. 그러나 본 연구에서는 생후 6개월까지는 전적인 단백질 가수분해물 수유를 시행하고 대개 생후 6~12개월에 고형식에 대한 유발 시험이 시행되었으

나, Nowak-Wegrzyn 등<sup>22)</sup>의 연구는 대개 증상 발현이 6개월 이내에 발생하여 어린 영아기에 고형식 FPIES가 발생한 즉 상대적으로 어린 영아기에 다양한 식품 단백질에 노출되어 증상이 발현한 차이를 보이고 있다. 단백질에 감작되어 과민 반응을 보이는 조기 영아기는 거의 모든 단백질에 유해 반응을 보일 수 있는 위험 시기(a sensitive window)이므로<sup>22)</sup> 이러한 조기 노출이 높은 불내성을 보이는 이유로 짐작하여 볼 수 있다. 본 연구의 Fig. 3에서도 알 수 있듯이 연령이 증가하면서 내성률이 급격히 높아지는 속성이 있으며, 이는 장 성숙에 따른 완전한 장 방어벽이 형성되어 대개 2~3세까지 모든 단백질에 대한 과민성이 사라진다고 추정할 수 있다. 따라서 조기 영아기에, 미성숙한 장 방어벽의 상황에서, 부적절한 단백질에 반복 노출되는 경우 장기적인 불내성을 유도할 수 있는 것으로 판단된다. 특기할 사항은 고형식 FPIES를 보인 본 연구의 2예에서 위장관 증상 발현과 함께 초기 진단 당시에는 관찰되지 않던 피부 발진이 항상 동반되어 나타나는 특성을 보였다는 점이다.

본 연구에서는 생후 24개월까지 전례에서 연령에 어울리는 모든 식품 단백질에 내성을 보이는 것으로 관찰되었다. Nowak-Wegrzyn 등<sup>22)</sup>은 생후 28개월까지, Gryboski<sup>13)</sup>는 생후 3세까지 내성을 보이는 것으로 관찰하여 본 연구와 유사한 결과를 보였다.

본 연구에서 특기할 사항은 유발 시험에 이용된 우유 혹은 대두 단백질은 0.03~0.05 g/kg의 극소량으로 시행되었다는 점이다. 그 이유는 아직 밝혀지지 않았으나 FPIES의 초기 진단 이후 일정 시간이 지난 영아기 후기에 유발 시험시 유해 반응은 보다 강력하게 발생한다고 관찰된 바 있어<sup>10)</sup>, 저자들은 지금까지 보고된 용량 중 가장 최소량을 적용하여 보기로 결정하였다. 유발 시험 후 임상 증상은 진단 기준을 만족할 만큼 뚜렷이 관찰되었으며, 유발 시험에서 음성을 보인 45건의 추적 관찰에서도 가음성이 관찰되지 않았던 점으로 보아 이러한 극소량의 단백질로도 영아 후기의 유발 시험은 가능할 것으로 판단된다.

## 결 론

소아 위장관 식품 알레르기의 대표적 질환인 FPIES

는 분유 혹은 혼합 수유를 하는 신생아 혹은 어린 영아에서 패혈증 양상의 임상 증상으로 발현하며, 성장 장애, 저알부민혈증을 보일 때 조기에 의심하여야 한다. 식품 유발 및 제거 시험에 의한 증상의 발현과 소실을 관찰하는 것이 가장 중요한 진단 도구이며, 조기 진단을 위하여 위액 검사를 활용하여 볼 수 있다. 병태생리에 대한 연구가 부족하여 명확한 임상적 실체가 규명되지 않고 있으며, 어린 영아기에 발생하는 전형적인 경우와 후기 영아기에 발생하고, 식품 특이 IgE 항체에 양성을 보이는 비전형적인 경우로 관찰되고 있어 향후 다양하게 내포된 임상 유형에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다. FPIES는 T 세포 매개에 의한 장병증의 조직 병리를 보이며, 이는 세포 자멸과 세포 연결 장치의 손상에 의하여 발생하는 것으로 추정된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 (Suppl):87S-94S.
- 2) Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
- 3) Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
- 4) Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- 5) Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Williams LW, Pumphrey CL. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:40-5.
- 6) Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4.
- 7) Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr* 1993;122:90-2.
- 8) McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, Powell GK. Food protein-induced enterocolitis: altered antibody response to ingested antigen. *Pediatr Res* 1984;18:751-5.
- 9) Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of

- transforming growth factor  $\beta 1$ , transforming growth factor type I and II receptors, and TNF- $\alpha$  in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:150-4.
- 10) Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.
  - 11) Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17: 351-5.
  - 12) 황진복, 최선운, 권태찬, 오훈규, 감 신. 새로운 분류법에 따른 소아 위장관 우유 알레르기 질환에 관한 임상적 고찰. *대한소아소화기영양학회지* 2004;7:40-7.
  - 13) Gryboski J. Gastrointestinal food allergy in infancy. *Pediatrics* 1967;40:354-62.
  - 14) Chang CH, Seo JK. Chronic diarrhea in infancy: Analysis of 68 cases with particular reference to differential diagnosis and management. *Seoul J Med* 1991;32:239-51.
  - 15) 노상수, 박영일, 이상일. 우유 및 두유의 불내성과 동반된 신생아 괴사성장염 1례. *소아과* 1992;35:862-865.
  - 16) 박승희, 이명익, 안돈희, 손근찬. 신생아기에 발생한 우유 알레르기에 관한 고찰. *소아과* 1993;36:1383-8.
  - 17) 김희수, 정기섭. 영유아의 만성 설사에 대한 임상적 연구. *소아과* 1994;37:212-20.
  - 18) 신종원, 황경원, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리 등. 생후 3개월내에 발생한 영아기 난치성 설사 환자의 임상 소견 및 치료방침에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1995;38: 936-45.
  - 19) 이정진, 이은주, 김현희, 최은진, 황진복, 한창호 등. 위장관 증세 위주로 발현하는 영유아기 우유 알레르기 질환의 3가지 임상 유형에 관한 고찰. *대한소아소화기영양학회지* 2000;3:30-40.
  - 20) Hwang JB, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci*. In press 2007.
  - 21) Hwang JB, Song JY, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S, et al. The significance of gastric juice analysis for a positive challenge by a standard oral challenge test in typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci*. In press 2008.
  - 22) Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003 111: 829-35.
  - 23) 황진복, 강유나, 김상표. 우유 단백질 유발성 장염의 소장 점막 조직의 형태학적 정량적 분석. 제 55차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집; 2005년 10월 21-22일; 서울. 서울: 대한소아과학회, 2005.
  - 24) Walker-Smith JA. Cow milk-sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment. *J Pediatr* 1992;121: 111S-5S.
  - 25) Heyman M, Darmon N, Dupon C, Dugas B, Hirribaren A, Blaton MA, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor  $\alpha$ , altering intestinal function. *Gastroenterology* 1994;106: 1514-23.
  - 26) Madara JL, Stafford J. Interferon- $\gamma$  directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* 1989;83:724-7.
  - 27) Hwang JB, Kim SP, Suh SI. Analysis of enteropathy in cow's milk protein-induced enterocolitis and the role of TNF-family and tight junction in its pathogenesis. Program and Abstracts, the 2nd Congress of Asian Society for Pediatric Research; 2006 Dec 8-10; Yokohama. Tokyo: Asian Society for Pediatric Research, 2006.
  - 28) Hwang JB, Sohn SM, Kim SP, Suh SI, Kim AS. Prospective follow up-oral food challenge and cow's milk and soy tolerance rates in infantile food protein-induced enterocolitis syndrome. Program and Abstracts, the 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research; 2007 Oct 6-8; Tokyo. Tokyo: Asian Society for Pediatric Research, 2007. In press.