대한소아소화기영양학회지 : 제 13 권 부록 1호 2010
DOI: 10.5223/kjpgn.2010.13.Suppl1.S32 ◇ 최신 지견 ◇

소아 소화기학에서의 식품 알레르기의 진단: IgE-비매개성 알레르기 질환을 중심으로

단국대학교 의과대학 소아과학교실

이 건 송

The Diagnosis of Food Allergy in a Pediatric Gastroenterology: Focusing on Non-IgE-mediated Allergic Diseases

Kun Song Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Food allergy is an adverse immune response to foods. The prevalence of food allergy vary by age, diet, and many other factors. Based on the immunological mechanism, food allergies may be classified in a IgE-mediated diseases, which are the best-characterized food allergy reactions, non-IgE-medicated diseases, and mixed type diseases. In children, the GI tract seems to be the most common target organ. Generally, IgE-mediated reactions have an acute onset, whereas non-IgE-mediated reactions have a late onset. The most food allergy with GI manifestation involve non-IgE-mediated reactions. The evaluation of a child with suspected food allergy includes medical history, physical examination, screening test and the response to elimination diet and to oral food challenge. The diagnosis of non-IgE-mediated food allergies using a screening test is difficult. In this review, investigate the diagnostic criteria and manifestations of several non-IgE-mediated allergic diseases and the diagnostic method in the field of a pediatric gastroenterology. **[Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 13(Suppl 1): S32～S43]**

Key Words: Food allergy, Non-IgE-mediated reactions, Pediatric gastroenterology

서 론[1,2)]

음식 알레르기(food allergy)는 음식에 대한 이상 면역반응을 의미한다[1)]. 음식 알레르기의 유병률은 나이, 지역 등의 많은 요인들에 의해 달라진다[1)]. 북아메리카 소아에서의 음식 알레르기 유병률은 약 5%라고 하였다[1)]. 우유가 2.5%로 가장 높고 다음으로 계란(1.5%), 땅콩(1%)의 순이었다[1)]. 우리나라에서의 음식 알레르기 유병률은 2000년에 Hong 등[2)]에 의하면 초등학생의 경우 4.7%라고 보고하였다. 음식 알레르기는 특정 음식에 대한 면역학적 작용을 바탕으로 하여 널리 알려진 대로 면역글로불린 E (IgE)를 매개로 하는 반응(IgE mediated)과 대부분 위장관을 침범하며 면역세포에 의해 발

접수 : 2010년 11월 24일, 승인 : 2010년 11월 30일
책임저자 : 이건송, 330-715, 충남 천안시 동남구 망향로 359
단국대학교병원 소아청소년과
Tel: 041-550-7672, Fax: 041-550-3905
E-mail: pdlks@hanmail.net
본 논문은 2010년도 대한소아소화기영양학회 제5차 워크숍에서 발표하였음.

생하는 세포연관성 반응, IgE-비매개성(Non-IgE mediated), 그리고 IgE-매개성 반응과 비매개성 반응이 혼합된 경우로 분류된다[3]. 이러한 음식 알레르기는 여러 기관에 영향을 줄 수 있지만 주로 피부와 위장관에 대한 증상을 일으킨다[4]. 특히 IgE-비매개성 반응은 대부분 호흡기 및 피부증상 보다는 위장관 증상으로 나타나기 때문에[5] 소화기학의 관점에서 볼 때 정확한 진단을 통한 증상의 예방과 치료가 필요하다. 따라서 본 글에서는 음식 알레르기 가운데 위장관 증상을 일으키는 질환에 대해 각각 알아보고 진단 방법들에 대하여 알아보고자 한다.

본 론

음식 알레르기에 의한 질환은 여러 증상이 복합되어 나타나거나 단독으로 나타날 수 있다[6]. 가장 흔한 증상으로 설사, 구토 그리고 오심 등이다[6]. 2000년 Sampson 등[7]이 영아 및 소아에서 위장관 증상으로 나타나는 음식 알레르기에 대한 분류를 하였다(Table 1). Hwang 등[8]은 국내 환아를 대상으로 새로운 분류법을 이용하여 위장관 알레르기를 분류하였다(Table 2).

음식 알레르기의 발생은 경구를 통해 들어온 항원(Class 1)에 대한 경구관용(oral tolerance)에 이르지 못하고 이상 면역반응을 일으켜 발생하거나, 호흡기를 통해 감작된 항원(class 2)이 식물에서 기원한 음식 단백에 대한 동종의 항원 결정기(epitope)에 의해 IgE 항체를 생성하여 발생하기도 한다[9]. 영유아 에서는 음식 알레르기 발생률이 높은데 이는 항원에 대한 일차적인 방어막인 장관 장벽(gut barrier)의 미성숙에 기인한다(방어 인자 중 분비성 IgA (secretory IgA)의 경우 4세 경에 성숙이 된다고 한다[1]). 즉 음식 항원들의 공격 인자와 장관 방어 인자의 불균형에 의해 관용에 이르지 않고 알레르기에 감작되어 음식 알레르기가 발생한다고 할 수 있겠다. 경구관용에 기전은 아직 완전하게 밝혀지지 않았지만 조절 T세포(regulatory T cell)가 관용의 유도에 중심적인 역할을 한다[1]. 동물 실험모델에서 알레르기가 있는 생쥐보다 음식에 관용이 생긴 생쥐에서 T 세포에 의해서 분비된 IL-10과 TGF-β의 수치가 증가되어 있었고, 사람에게서도 음식 알레르기에서 탈피한(outgrown) 아이들에서 $CD4^{+}CD25^{+}$ T-regulatory cell의 수가 장의 점막에서 증가되어 있는 것이 관찰되어 이는 조절 T세포가 경구관용의 중심 기전이라는 가설을 뒷

Table 1. Classification of Gastrointestinal Hypersensitivities to Food and Other Dietary Products

IgE ⟶ Non-IgE
Immediate gastrointestinal hypersensitivity Oral allergy syndrome
Allergic eosinophilic esophagitis Allergic eosinophilic gastritis Allergic eosinophilic gastroenterocolitis
Dietary protein enterocolitis Dietary protein proctitis Dietary protein enteropathy Celiac disease

Table 2. The Seven Groups of Gastrointestinal Cow Milk Allergy in Infants

IgE	Mixed	Non-IgE	?
Immediate gastrointestinal hypersensitivity	Allergic eosinophilic gastroenterocolitis	Cow mlik protein Enterocolitis Typical Atypical Cow milk protein proctitis Cow milk protein enteropathy	Gastrophageal reflux-cow milk allergy

받침 하는 것이라 하였다[10]. 이에 장내에서 IL-10을 증가시키는 환경이 음식 알레르기의 예방이나 치료에 한 부분이 될 수 있다. 음식 알레르기 반응 중 위에서도 언급했듯이 위장관 증상으로 주로 발현되는 IgE-비매개성 반응의 질환의 종류와 기전에 대해서 알아보면 다음과 같다.

1. Non-IgE mediated food allergy (NFA)의 immunopathophysiology

IgE-비매개성 음식 알레르기 기전에 대한 연구는 현재 진행형에 있으며 1940년대에 우유 단백을 제거한 후 혈성 설사가 호전되는 예를 보고 처음으로 NFA에 대해 기술되었다[11]. 이후 우유 단백 및 콩에 IgE-비매개성 면역반응을 보이는 영아에게서 다양한 증상을 보이는 식품 단백질 유발성 장염 증후군(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)이라고 불리우며 NFA의 한 질환으로 분류되었다[11]. 연구에 따르면 소아에서의 우유에 의한 알레르기 증상 중 NFA에 의해 발생하는 경우는 60% 정도라고 하였다[12]. NFA의 발생기전은 첫째 음식 단백에 의한 장관의 염증으로 방어벽의 투과성이 증가되어 많은 양의 음식 항원에 노출된다. 둘째는 음식항원에 특정한 T세포에 의한 면역 반응성으로 이에 생성된 TNF-α는 NFA에 있어 가장 중요한 표지자이다[11]. FPIFS의 영아에서 분변에서 TNF-α가 증가되어 있고, 십이지장의 조직검사에서도 TNF-α가 존재하여 NFA에 중요한 역할을 함을 뒷받침 하였다[11]. TGF-β1은 음식 항원들이 상피세포를 투과하지 못하도록 방어의 기능을 하는 중요한 사이토카인(cytokine)이다. FPIFS가 있던 아이의 십이지장 조직검사에서 TGF-β1의 수용체가 감소 되어 있음을 보였다. Chung 등[13]은 21명의 FPIFS의 진단기준에 맞는 영아들을 대상으로 내시경을 통해 십이지장에서 조직검사를 시행하고 면역조직검사를 통해 TGF-β1, β2 수용체와 TNF-α의 발현유무를 알아본 연구에서 십이지장 점막의 위축과 TGF-β1의 발현은 음의 상관관계가 있었으며, 점막의 위축이 심할수록 TNF-α의 발현은 증가하여 FPIFS의 발생 기전에 중요한 역할을 함을 증명하였다.

NFA에 의해 발생하는 위장관 증상으로 알레르기 직결장염, 식품 단백질 유발성 장염 증후군, 식품 단백질 유발성 장병증으로 분류될 수 있다[12].

1) 알레르기 직결장염(allergic proctocolitis): 알레르기 직결장염은 1940년에 Rubin에 의해 처음으로 기술되었다. 음식 단백에 의해 매개되는 면역반응으로 대장과 직장에 염증성 변화를 일으키며 주로 완전모유수유(exclusively)를 하는 영아에게서 발생한다. 알레르기 직결장염의 특징은 다음과 같다(Table 3).

2) 식품 단백질 유발성 장염 증후군(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES): FPIFS는 음식 단백에 의해 대부분 생후 6개월 이내에 발생하며 설사가 주된 증상이지만 일부에서는 음식 섭취 후 2～3시간 이내에 매우 강한 구토와 설사 그리고 15～20%에서 탈수, 저혈압, 쇼크까지 나타난다[12]. 심한 경우는 저나트륨 혈증, 대사성 산증, methemoglobinemia 등이 나타나기도 하며 기면 등이 동반되어 있을 경우 패혈증으로 의심되기도 한다. 모든 증례에서 반드시 괴사성 장염 및 감염성 장염들과 감별해야 하며 대부분 우유 단백에 의해서 발생하며 지금까지 보고된 바로는 모유 수유아 에서는 나타나지 않아 모유 수유는 FPIFS의 방어인자라 할 수 있다[12]. 우유 단백에 의해 발생한 경우는 약 1세경에 증상이 소실되나 물고기, 쌀, 닭 등이 원인인 경우는 증상 지속될 수 있다[12]. 원인 음식을 재시도 할 때는 반드시 병원에 입원하여 정맥 주사를 확보한 후 증상이 나타날 시 바로 치료가 가능한 상태에서 하여야 한다. FPIFS 특징은 다음과 같다(Table 4).

3) 식품 단백 유발성 장병증(food protein-induced enteropathy, FPIE): FPIE는 생후 2년 이내에 발생하는 경향이 있으나 대부분에서 이환된 환아에서는 12개

Table 3. Principal Characteristics of Allergic Proctocolitis

Key features of allergic proctocolitis
Usually presents by 6 months of life
Blood streaked, loose stools±diarrhea in otherwise well-appearing infants
Usually occurs in breast-fed or cow/soy milk formular-fed infants
Diagnosis is via clinical history; food prick skin tests and serum food-IgE negative
Treatment via protein elimination; resolution of symptoms in 48～72 h
Tolerance to allergen usually occurs by 1 yr of life

Adapted from Pediatr Allergy Immunol 2007;18:360-7.

월 전에 증상이 나타나기 시작한다. 대부분 원인 음식 섭취 후 설사와 구토 증상이 나타나며 흡수 장애를 일으켜 성장지체가 나타난다. 일부 증례에서는 단백소실 창자병증(protein-losing enteropathy)이 관찰되어 저알부민혈증, 부종 등이 나타난다. FPIF는 대개 약 2세경에 증상이 소실되어 celiac 병과 다르며 장관내의 부위의 악성화(malignization)의 위험성이 증가하지 않는다[12].

2. 호산구성 위장관 질환(eosinophilic gastrointestinal disorder)

호산구성 위장관 질환의 병리기전은 아직 완벽하게 밝혀지지 않았으나 유전적 그리고 환경적인 요인이 중요하다[14]. IgE-매개성과 IgE-비매개성 반응이 혼합되어 나타나며 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis, EE), 호산구성 위장관염(eosinophilic gastroenteritis), 호산구성 창자염(eosinophilic enterocolitis) 등이 있다. 호산구성 위장관 질환의 특징으로는 우선 위장관 증상이 있으면서 한 위장관 부위 혹는 여러 위장관 부위에 호산구 침착이 있고, 호산구증가증의 다른 원인이 존재 하지 않는 것 등이다[12]. 호산구는 알레르기 염증반응의 주요 원인 제공자이다. 이는 알레르기 염증반응이 있는 곳 예를 들면 위장관에서 호산구의 수가 증가 되어 있는 것을 알 수 있기 때문이다[15]. 호산구의 동원(recruitment)은 IL-5, IL-3, GM-CSF 등과 chemokine인 CCL-5, CCL-11 (eotaxin)에 의해 이루어진다. TH_2와 연관된 cytokine IL-5는 골수에서 말초혈액으로 호산구의 수송에 가장 중요한 요소이다[16]. 동원된 호산구는 ECP, eosinophil-derived neurotoxin (EDN), eosinophil peroxidase (EPD), major basic protein (MBP) 등의 염증매개체(inflammatory mediator)를 분비하여 장관의 상피 세포에 직접적으로 세포독성을 일으킨다. 또한 신경섬유의 세포 내 조직화의 소실로 축삭의 괴사로 이어져 장관 운동이 소실된다[16]. 호산구에서 유래한 TGF-β는 상피 조직의 성장 및 섬유화와 조직 재형성에 연관된다[17]. 호산구는 많은 양의 cysteinyl leukotriene C4을 생성하여 혈관의 투과성과 점액분비, 평활근의 수축을 일으킨다[17]. 호산구의 위장관 침범의 정도와 질병의 중등도는 연관이 있다고 알려졌으며 호산구성 위장관염이 있는 환자의 80%가 아토피가 있으며 50%는 말초혈액에서 호산구 증가가 관찰된다[15]. 호산구수에 대한 측정은 호산구의 활성화를 평가할 수 있으며 이를 위해 혈청, 대변 및 체액에서 호산구의 표지자인 EDN, ECP 등을 측정하였다. 호산구성 위장관 질환의 50% 정도에서만 말초혈액에서 호산구 증가가 관찰되어 혈액 내 호산구 증가만으로 호산구성 위장관 질환을 진단 할 수 없으며 또한 점막 내 호산구 침윤만으로 근육층이나 장막을 침범한 호산구성 위장관 질환을 배제 할 수 없다[15]. 호산구 활성화의 정도를 EDN, ECP, EPO에서 측정 할 수 있으나 혈액 내에서 측정은 혈액 검사의 시간, 검사 시 온도 등에 영향을 받아 일반적으로 혈액보다는 체내의 다른 부분의 체액에서 측정하는 것이 호산구 염증반응을 더 잘 반영한다[15].

1) 호산구성 식도염: 호산구성 식도염은 1980년경 식도에 현저한 호산구의 침윤을 나타내는 염증반응의 임

Table 4. Principal Characteristics of Food-Induced Enterocolitis Syndrome

Key features of food protein-induced enterocolitis syndrome
Usually occurs in formula-fed infants, not reported in breast-fed infants
Soon after exposure (acute onset), intensive vomiting is seen (after 2～3 hours), with important dehydration and lethargy (15～20%)
Failure to thrive with hypoalbuminemia when chronically exposed
Resolution of symptoms with removal of causal food
Negative prick skin tests and serum food-specific IgE tests
Treatment of acute reactions with vigorous i.v hydration
Reintroduction of the suspected foods under physician supervision with i.v. access
Usual resolution of reactivity with age

Adapted from Pediatr Allergy Immunol 2007;18:360-7.

Table 5. Most common Age-Related Clinical Manifestations of EOE

Infants	Feeding refusal or intolerance, irritability, vomiting, failure to thrive
Children	Abdominal pain, vomiting, GERD-like symptoms, difficulty swallowing, food aversion/. self-limited diet, failure to thrive
Adolescents	Dysphagia, esophageal food impactions, nausea, GERD-like symptoms, self-limited diet
Adults	Dysphagia, esophageal food impactions

EoE: eosinophilic esophagitis, GERD: gastroesophageal reflux disease.

상적, 병리적 양상을 보고 처음으로 인지되었으며 최근 들어 내시경 검사의 발전과 더불어 질환의 보고가 증가하고 있다[18]. 임상증상은 연령에 따라 다르게 나타나며 다음과 같다(Table 5)[19].

음식에 대한 IgE-매개성과 비매개성 반응이 혼합되어 호산구성 식도염 발생에 주된 기전으로 생각되어 진다. Spergel 등[19]이 호산구성 식도염이 있는 26명의 어린이들에게 피부시험(skin prick test)과 아토피 첩포 시험(atopy patch test)를 시행하여 각각 검사에서 평균 2.7개의 양성 반응을 보이는 음식이 있어 제거식이 시행 후 증상 호전 및 조직검사 소견에서 호산구 침윤이 줄어 들음을 관찰하였다. 대표적인 음식은 우유, 계란, 두유, 생선, 땅콩 등이었다. 또한 호산구성 식도염은 음식 항원에 의하여도 발생하지만 흡입 항원에 의하여서도 발생할 수 있으며 연령이 증가 할수록 흡입 항원에 감작률이 증가함에 따라 성인에서 흡입 항원에 의한 호산구성 식도염의 비율이 높다.

호산구성 식도염의 기전은 음식 및 흡입항원이 T세포를 활성화 하고 IL-13과 IL-5의 생산을 촉진하여 호산구의 수송, 활성화, 생존, 그리고 IgE 생성에 영향을 미친다. 그리고 eotaxin-3가 활성화된 상피조직에 의해 생성되어 TNF-α에 의해 생성이 증가된 VCAM-1과 함께 혈관 내로 호산구의 동원이 증가한다. 호산구 과립 내 MBP 염증매개체는 FGF-9 (fibroblast growth factor9)의 생성을 촉진시켜 상피의 과증식을 일으킨다. 또한 호산구에 의해서 생성된 TGF-β1는 상피 하 조직의 섬유화를 일으킨다[19].

Table 6. Classification of Eosinophilic Gastroenteritis

Primary (mucosal, muscular, and serosal forms)
Atopic
Non-atopic
Familial
Secondary
Eosinophilic disorders
Hyper eosinophilic syndrome
Non-eosinophilic disorders
Iatrogenic
Infection
Inflammatory bowel disease
Celiac disease
Connective tissue disease (scleroderma)
Vasculitis (Churg-Strauss syndrome)
Autoimmune disorders
Transplantation stimulation
Tissue injury
Infection
Allergens
Allografts
Tumors

Adapted from Curr Oprin Allegy Clin Immunol 2010;10: 238-45.

2) 호산구성 위장관염[15]: 위나 소장은 정상인 상태에서도 호산구가 관찰될 수 있으나 집중적이고 많은 양의 호산구가 위나 소장에 관찰된 경우 호산구성 위염, 위장관염 등으로 불린다. 호산구성 위장관염은 일차성과 이차성으로 나뉜다. 일차성은 아토피, 비아토피, 가족성으로 나뉘며 이차성은 전신적 호산구 증가증과 비호산구성 질환으로 분류된다(Table 6). 호산구가 침윤된 부위에 따라 증상이 다르며(Table 7) 장관의 운동 이상으로 인한 복통, 출혈, 장관 폐쇄, 혹은 복수 등의 증상으로 나타날 수 있다. 호산구성 위장관염의 가장 흔한 증상으로 오심, 구토, 설사, 혈변, 철분 결핍 빈혈, 성장지연 등이 있다. 또한 호산구가 근육층 까지 침범하여 장벽의 비후로 유문 협착증과 비슷한 위출구의 폐쇄 증상이 나타날 수 있다. 드물지만 장막(serosa)까지 침범한 경우는 복수가 생길 수 있으며 다른 형태의 호산구성 위장관염 보다 말초혈액 내 호산구 증가가 더 현저한다. 드문 예로 대장의 고유판과 근육층 신경얼기(myenteric plexus)를 침범하여 가성 장 폐쇄를 일으킬 수 있다.

3) 호산구성 창자염[15]: 호산구성 창자염은 호산구의 침범으로 대장의 심한 염증반응의 증상으로 나타나며 영아에서 주로 나타나며 사춘기 등의 고연령의 소아에서는 드물다. FPIFS같은 증상과 비슷하게 나타날 수 있

Table 7. Major Symptoms of Eosinophilic Gastroenteritis Depending on the Localization of Disease

Mucosal EGE	Diarrhea, malabsorption, etc
Muscular EGE	Motility disorders
Serosal EGE	Eosinophilic ascites
Eosonophilic gastritis	Nausea, vomiting
Eosonophilic enteritis	Malabsorption, diarrhea
Eosinophilic colitis	Diarrhea, blood on stool
Eosinophilic proctitis	Blood in stool, incontinence

EoE: eosinophilic esophagitis. Adapted from Curr Oprin Allegy Clin Immunol 2010;10:238-45.

으나 FPIFS는 호산구성 창자염의 큰 범주에 속해 있다고 보면 된다. 설사와 의미있는 장관 출혈이 가장 흔한 증상이다. 이중 20%은 허탈 및 쇼크 증상까지 나타날 수 있다.

3. 알레르기성 위장관 운동 질환(allergic gastrointestinal motility disorder)[20)]

위-식도 역류 질환, 변비, 영아 산통은 영아 및 이른 유년기 아이들에게 있어 흔한 기능성 질환으로 특정 음식의 단백을 제거한 후 증상이 호전되는 증례가 있음이 밝혀졌다. 지속적인 역류 및 변비, 보챔 증상이 있고 보편적인 치료에도 호전이 없을 경우는 위장관 알레르기 질환을 감별하여야 한다. 위장관 증상 중 IgE-매개성 반응에 의한 경우는 구토 및 설사의 증상이 특정 음식을 제거한 후에는 몇 분안에 증상이 호전됨을 보이고 IgE-비매개성 반응의 경우는 음식 섭취 후 48시간 이후에 증상이 나타나 특징적으로 지속적인 구토/역류, 만성 설사, 식욕 부진, 성장 장애의 증상으로 나타나기도 한다. 이러한 운동 질환의 기전은 비만세포, 호산구, 림프구들이 직접 점막하층의 신경섬유에 작용하여 enteric nervous system (ENS)에 사이토카인 및 신경독성의 매개체를 통해 영향을 주어 장관의 운동에 영향을 미친다.

1) 음식단백유도 위-식도 역류 질환(food protein-induced GERD): 어린 영아의 경우는 위 질환의 진단 전에 유문 협착증이나 장 회전 이상 등의 해부학적인 이상이 없는지를 감별하여야 하고 위 내시경 및 조직검사를 통해 호산구성 식도염 등의 감별도 필요하다. 이 질환의 진단은 제거 및 유발 시험을 통해 진단하며 대부분의 영아들은 완전가수분해 분유나 amoino acid based 분유 섭취 후 2주 이내 증상 호전을 보인다.

2) 음식단백유도 변비(food protein-induced constipation, FPIC): 음식 알레르기에 의한 변비에 대한 임상적 기준은 아직까지 확립이 되어 있지 않고 유병률도 잘 알지 못한다. 최근 한 연구에 따르면 호산구성 직결장염의 환아에서 변비 증상을 나타내는 경우가 있다고 하였다. 위에서 언급한 음식 알레르기에 의한 역류성 질환처럼 우유-단백에 의한 변비의 진단을 위한 명확한 진단적 표지자가 없다. 선천성 거대 결장증이나 다른 해부학적 이상을 먼저 감별하고 우유단백 제거식이를 하여 증상이 호전됨을 보임으로 진단을 할 수 있겠다. 일반적으로 FPIC는 예후가 좋으며 유발 음식의 제한은 관용(tolerance)이 이루어질 때까지 필요하다.

3) 음식단백유도 영아산통(food protein-induced

Table 8. Clinical Features Suggestive of Food Protein-Induced Gastrointestinal Motility Disorders In Infants and Young Children

Over arching features
Early onset of symptoms within the first weeks of life
Failure to respond to standard medical therapy
Significant clinical improvement after cow's milk protein elimination from infant's (hypoallergenic formula) or mother's diet (maternal elimination diet)
Relapse of symptoms after re-introduction of offending food protein
Co-existence of infantile colic, gastro-oesophageal reflux symptoms and constipation points to possible underlying non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies
Gastro-oesophageal reflux disease
Frequent regurgitation, often large in volume
Commonly associated with aversive feeding behaviours and distress during feeding
Histological evidence of reflux oesophagitis with minor tissue eosinophilia (＜5 eosinophils/HPF), basal layer hyperplasia, tissue neutrophilia and epithelial erosions
Significant improvement of symptoms within 2～4 wk on hypoallergenic formula (often incomplete response)
Differential diagnosis: eosinophilic oesophagitis
Constipation
Moderate-to-severe constipation
Worsening of symptoms after first dietary introduction of cow's milk protein
Excessive straining despite apparently soft stool consistency
Irritability before defaecation (tenesmus?)
Need for high-dose laxatives or bowel wash-outs in first 12 months of life
Rectal biopsy reveals mucosal eosinophilia (eosinophilic proctocolitis)
Manometry: high internal and sphincter resting tone
Differential diagnosis: Hirschsprung's disease, anorectal malformation, slow transit constipation
Infantile colic
Onset within first week of life in breast-fed infants
Persistent crying for more than 3 hours per day beyond 3 months of age
Commonly associated with GOR symptoms and frequent regurgitation
Aversive feeding behaviours and distress during feeding
Slow weight gain and failure to thrive
Irritability may fluctuate according to mother' s diet (e.g. cow's milk intake)
Differential diagnosis: neuro-developmental disorders

Adapted from Pediatr Allergy Immunol 2008;19:383-91.

infantile colic): 설명할 수 없는 보챔 및 울음이 하루에 3시간 이상이고 일주일에 3회 이상이며 성장지연이 없는 경우 영아 산통으로 정의 될 수 있다. 매우 다양한 원인에 의하여 발생하며 예후는 양호하고 보통 3～4개월 정도에 대부분 호전된다. 저알레르기 분유나 수유모의 음식제한에 의한 아기의 반응을 보고 영아 산통이 IgE-비매개성 위장관 알레르기 질환의 임상적 발현의 하나라고 여겨지나 위장관 운동이나, 투과성, 영아 산통이 있는 환아에게서 혈청 motilin의 증가 등이 이에 대한 간접적인 증거이다. 일부 환아에서는 persistent infant-mother distress syndrome으로 발현하기도 하며 지속되는 음식 알레르기와 연관되어 있다는 보고가 있다. 최근 모유수유를 하는 6주 이하의 산통을 가진 환아를 대상으로 시행한 무작위 연구에서 수유모가 1주 이상 알레르기 유발음식에 대한 제거식이를 함으로써 증상이 호전에 도움이 되었다는 보고가 있다.

지금까지 언급한 위장관 알레르기에 의한 운동 질환에 대한 내용이 Table에 정리되어있다(Table 8).

음식 알레르기의 진단

음식 알레르기의 진단적 순서는 먼저 병력 청취가 가장 중요하며 이후 IgE-매개성 알레르기 질환 혹은 IgE-비매개성 질환에 따라 검사를 시행한다(Fig. 1).

1. 피부시험(skin prick test, SPT)

알레르기 피부시험은 항원의 감작 여부를 빠르게 알려준다. 피부시험에서 음성일 경우는 특이 IgE 항체가 존재하지 않는, 즉 IgE-매개성 알레르기 반응이 없다는 것을 의미한다(음성 예측도 >90%). 그러나 검사에 양성이라고 하여 그 음식이 알레르기 반응의 원인 항원이라고 증명하기는 어려워 병력과 발병기전 등을 같이 고려하여야 한다. 예를 들어 피부반응에 특이 음식 항원이 양성이고 최근에 그 음식에 알레르기 반응이 있는지를 살펴보아야 한다. 식품 알레르기에서는 피부시험의 진단적 가치가 호흡기 알레르기에 비해 떨어진다. 이는 피부반응 검사가 위양성 반응을 보이는 경우가 많기 때문이다[21]. 피부반응의 판독은 단순히 알레르겐에 의한 반응의 크기(팽진, 홍반)에 따라 나누거나, 알레르겐과 양성 대조액에 의한 직경의 상대적 비율(allergen/histamine ratio)에 근거하여 판정하는 방법이 있다. 영유아기에는 홍반이 상대적으로 크게 나타나기 때문에 피부시험 판정 시에 양성 대조액과의 상대적인 크기에 근거하여 판정하는 방법을 적용하는 것이 바람직하다. 팽진과 홍반의 가장 넓은 직경과 그 직선에 양측을 2등분하여 직각으로 그은 좁은 직경을 둘을 측정하여 합한

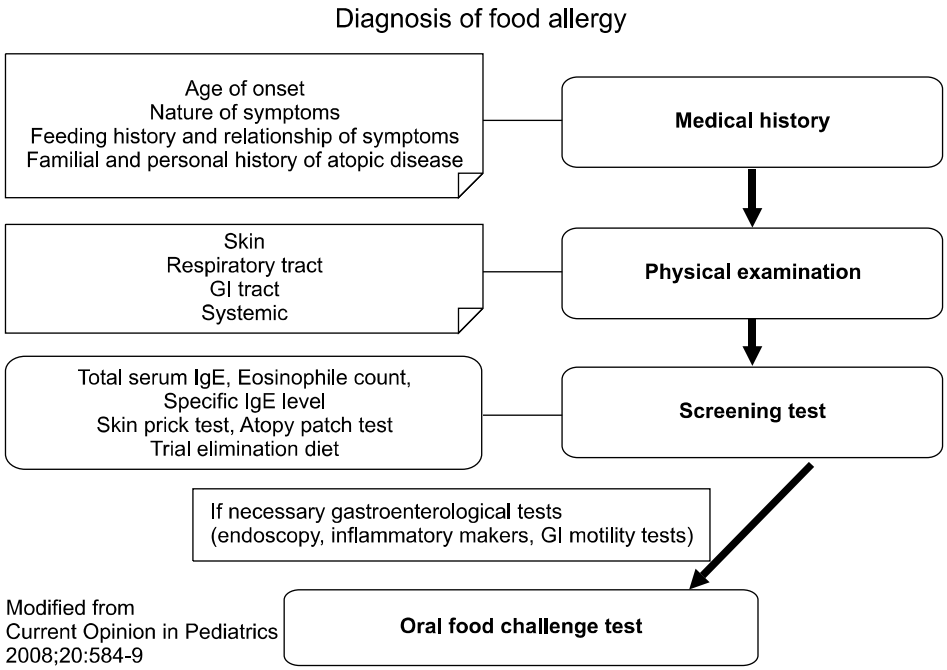

Fig. 1. Evaluation of a child with suspected food allergy.

후 2로 나눈다(Fig. 2). 팽진 반응과 히스타민에 대한 팽진 반응의 비(A/H 비)를 구하여 0부터 6+까지 반정량적으로 등급을 부여하여 등급 판정을 내린다(Table 9). 피부시험 검사는 민감도가 매우 높기 때문에 검사 결과가 음성인 경우는 95%의 증례에서 IgE 연관성 음식알레르기의 배제가 가능하다.

2. 혈청 알레르기검사

혈청에 존재하는 특정 음식에 대한 IgE 항체를 측정하는 혈청 알레르기 검사는 검출방법에 따라 RAST (radioallergosorbent test), MAST (multiple antigen simultaneous test), ImmunoCAP (capsule allergen product)이란 명칭으로 상용화 되어 있다. 최근에는 Pharmacia CAP (Pharmacia Diagnosis, Uppsala, Sweden), 국내에서는 ImmunoCAP system (Phadia Korea)가 가장 널리 사용되며 특이 IgE 항체를 개별 항원별로 농도를 측정할 수 있는 정량 검사법으로 정성검사인 MAST나 RAST와 차이점이 있다. 최근 보고에 따르면, 계란, 우유, 땅콩, 메밀 등 몇 가지 식품에 대해서는 CAP 검사와 유발시험 결과 사이의 상관관계가 매우 높아서 특이 IgE 항체의 농도가 일정 기준(diagnostic decision point) 이상될 경우에는 이중맹검 식품 유발시험(double blind placebo controlled food challenge, DBPCFC)을 실시하지 않고 식품 알레르기로 진단 할 수 있다[22]. 특히 IgE 수치와 유발검사의 결과와의 상관성은 환자의 나이에 영향을 받으며 나이에 따른 95% 이상의 양성 예측도를 설정하여 복잡한 유발 검사를 피할 수 있게 하였다(Table 10)[22].

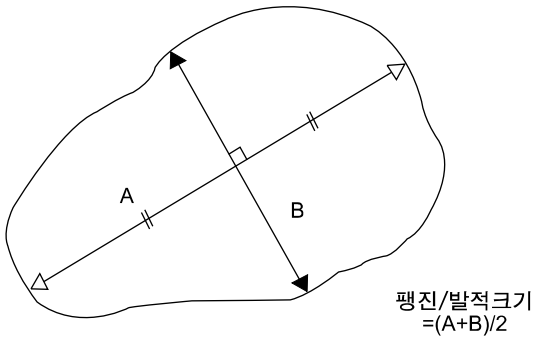

Fig. 2. Measurement for skin prick test.

3. 아토피 첩포 검사(atopy patch testing)

아토피 첩포 검사는 항원을 피부에 노출 시킨 후 세포-연관성 반응에 의해 나타나는 피부 변화를 관찰하는 방법으로 아토피 피부염, 호산구성 식도염, 음식 알레르기 연관성 위장관 증상 등의 진단에 주로 사용되어 왔다[22]. 첩포 검사는 알레르기 후기반응의 임상적 반응에 대한 진단적 효능이 높으며 피부시험 검사와 혈청 알레르기 검사를 동시에 시행하면 예측도를 높일 수 있다[22]. 음식을 이용한 대부분의 검사는 우유, 계란, 밀 등에 국한 되어 있으며 검사 방법이 표준화가 되어 있지 않고 준비된 검사 재료 등에 의해 검사 결과가 달라지는 등의 문제점이 있다.

4. 위장관 검사(gastroenterological tests)

음식 알레르기의 진단에 있어 위장관 검사의 종류로는 내시경을 통한 조직학적 검사, 식도 PH 검사와 더불어 장관의 투과성 및 염증의 상태를 알 수 있는 비침습

Table 9. Grading System for Skin Prick Test

Grade	Wheal	Flare
Negative	0	0
1+	R*<1	<21 mm
2+	R<1	≥21 mm
3+	1≤R<2	≥21 mm
4+	2≤R<3	≥21 mm
5+	3≤R<4	≥21 mm
6+	R≥4	≥21 mm

A: allergen, H: histamine, R: ratio of wheal of allergen and histamine (1 mg/ml). Adapted from ref. 21.

Table 10. Predictive Values of Food Allergen-Specific Immunoglobulin E Levels

Allergen	95% PL (kU/L)	PPV (%)
Hen's egg	7	98
Hen's egg*	2	95
Cow's milk	15	95
Cow's milk*	5	95
Peanuts	14	100
Fish	20	100
Soybean	30	73
Wheat	26	74

PL: prodictive level, PPV: positive predictive value. *Infants<2 years. Adapted from ref. 22.

성 표지자(histamine, eosinophilic cationic protein, tryptase and fecal calprotectin)들이 있다. 소아에서 비침습성 표지자를 이용한 음식 알레르기의 진단은 정확도 등에 대한 결론적인 연구가 아직 없는 상태이다[22]. 내시경을 통한 조직검사는 감별진단 및 가장 정확한 진단적 방법이다. 식도 및 소장 점막에 호산구 침윤이 정상보다 많이 관찰되며 특히 호산구성 식도염의 경우는 고배율 시야에서 호산구가 15～20개 이상 관찰된다. 음식 알레르기 연관성 위장관 질환들에 대한 진단적 기준들에 대하여 알아보면 다음과 같다.

1) 호산구성 식도염: 호산구성 식도염의 진단적 기준에 대해 Furuta 등[23]에 의해 2007년 합의된 내용을 발표하였다. 진단적 기준은 다음과 같다(Table 11). 그러나 식도 조직에서의 호산구 증가는 위-식도 역류, 크론병, 결체조직질환, 헤르페스 및 캔디다 감염, 약물연관성 식도염, hypereosinophilic syndrome, 호산구성 위장관염 등에서도 관찰되어 질환들을 감별하여야 한다.

소아에서는 위-식도역류질환의 증상 있으면서 수유시 문제점 등이 있는 경우, 성인에서는 위-식도 역류질환과 더불어 삼킴곤란(dysphagia) 혹은 음식에 의한 막힘 등의 증상이 있을 때 호산구성 식도염을 의심해야 한다[23]. 진단을 위한 검사로는 내시경 소견, 조직학적 소견, 식도 내 산도 검사, 피부반응검사, 혈청 특이 IgE 검사, 첩포 시험, 호산구 과립 단백에 대한 혈청 검사 등을 이용하여 진단 할 수 있다. 첫째, 내시경 소견에서는 육안적 소견으로만 확진할 수 있는 특징적 소견은 없으나 세로 방향의 고랑(longitudinal furrowing), 부종, 하얀색 삼출물(whitish exudates), 일시적 혹은 고정되어 있는 원형의 링 모양(circular ring), 협착 등 중에서 역류증상이 있고 위에서 언급한 내시경 소견 중 1가지 이상이 존재할 시 강력하게 호산구성 식도염을 의심할 수 있다고 하였다[23]. 둘째, 조직학적 검사소견에서는 식도 점막의 육안적 이상소견에 상관없이 근위부 및 원위부에서 5개 이상의 조직을 얻는 것이 민감도를 높일 수 있고 염증성 장질환 및 호산구성 위장관염을 감별하기 위해 위와 십이지장에서도 조직검사를 시행하라고 권유하였다[23]. 역류에 의한 식도염과 감별이 어려울 때는 6～8주 동안 고용량의 PPI제재 투여 후 내시경을 시행하면 식도의 호산구 증가에 대한 감별에 도움을 줄 수 있다[23]. 호산구성 식도염의 진단을 위한 호산구 수의 최소 개수는 고배율 시야에서 15개 이상으로 정의한다[23]. 그리고 유문, 십이지장에서의 조직 검사에서는 호산구 침착 소견이 관찰되지 않는 정상소견 이어야 한다. 호산구성 식도염의 조직학적 특징은 다음과 같다(Table 12). 셋째, 알레르기에 대한 검사는 호산구 식도염이 있는 환자는 아토피 병력이 있으며 피부시험이나 IgE 특이 항체 검사에서 항원에 감작되어 있는 천식, 비염이 같이 존재하는 경우가 50～80%여서 Total IgE, 흡입항원에 대한 특이 IgE 항체, 말초 혈액 호산구수 등의 검사를 시행하라고 권하였으며 음식에 대한 특이 IgE 항체 측정은 체외 검사 보다는 피부반응 검사를 시행하라고 권하였다[23]. 말초혈액 내 사이토카인 검사는 IL- 13이 호산구성 식도염에서 대조군 보다 증가되어 있고 eotaxin-3의 경우는 식도 내 호산구 수와 연관되어 증가함이 관찰되어 eotaxin-3 level과 eotaxin-3 유전자의 단일염기다형성(SNP 2496GG)에 대한 검사는 다른 식도염과 감별할 수 있는 표지자이다. 호산구성 식도염의 진단 방법을 정리하여 도식화 하였다(Fig. 3).

2) 호산구성 위장관염(Eosinophilic gastroenteritis, EE): EE의 진단은 아직까지 표준화 되어 있지 않고 임상적 양상을 확인하고 의심하는 것이 중요하다[24]. 확실한 진단을 위해서는 위장관 조직검사에서 증가된 호산구의 존재가 중요하다. 혈액학적 소견으로는 말초혈액 내 호산구 증가가 50% 이상 관찰되고, total IgE와 음식과 흡입항원에 대한 특이 IgE level도 측정하여야 한다. 영상의학적 검사 소견은 EE 진단에 있어 특징적인 소견은 없으나 소장에 호산구가 침범할 경우 원형 주름과 벽이 두꺼워 지고 초음파 상에서는 복수가 관찰

Table 11. Diagnostic Guideline of Esosinophilic Esophagitis

Clinical symptoms of esophageal dysfunction
≥15 eosinophils in 1 high-power field
Lack of responsiveness to high-dose proton pump inhibition (up to 2 mg/kg/day) or
Normal pH monitoring of the distal esophagus

Adapted from ref. 23.

Table 12. Histologic Features Associated with EE

≥15 intraepithelial eos/HPF (peak count)
Eosinophil microabscess
Superficial layering of eosinophils
Basal zone hyperplassia

None of the features are pathognomonic of EE. Adapted from ref. 23.

되기도 한다. CT에서는 위와 소장의 주름이 두꺼워 지고 불규칙 하게 관찰되며 결절(nodular)처럼 관찰될 수 있다[24]. 내시경적 소견은 비특이적으로 관찰되어 발적만 관찰되기도 하고 비특이성 위염이나 대장염처럼 보이거나 얕은 위궤양 및 십이지장 궤양이 관찰되기도 한다. 조직검사에서는 호산구 침윤이 고배율 시야에서 20개 이상 관찰되고 드문드문 분포하며 다른 부분은 정상이고 장벽의 염증반응도 관찰되지 않는다. 따라서 여러 군데에서 다수의 조직검사가 필요하다.

3) 식품 단백질 유발성 장염 증후군(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES): FPIFS의 진단은 병력, 임상적 특징, 다른 질환의 배제가 필요하며 그리고 경구 유발검사를 통해 이루어진다[25]. 환자의 90% 이상이 피부반응과 음식 특이 IgE 항체 검사 결과가 음성이기 때문에 가장 정확한 진단의 도구는 경구유발검사이다[25]. 경구유발검사는 FPIFS의 진단뿐만 아니라 추후 식품 알레르기 반응에서 탈피여부를 확인하는 것에 있어서도 중요한 검사이다. FPIFS에서 경구 유발검사로의 진단 기준은 다음과 같다(Table 13). 또한 국내에서는 Hwang 등[26]에 의해 전기 반응과 후기반응 임

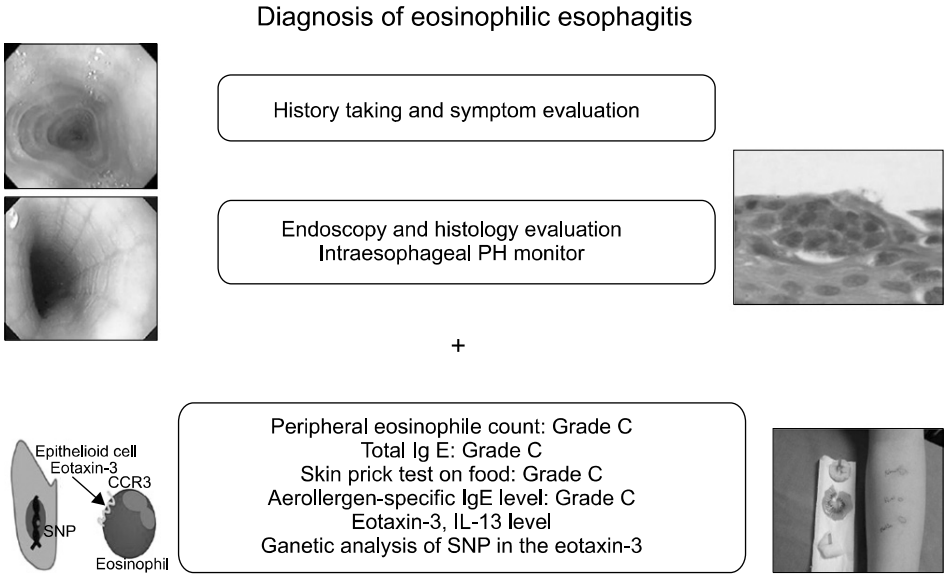

Fig. 3. Procedures for diagnosis of eosinophilic esophagitis.

Table 13. Oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome

Challenge protocol
High-risk procedure, requires immediate availability of fluid resuscitation, secure intravenous access
Baseline peripheral neutrophil count
Gradual (over 1 h) administration of food protein 0.06*～0.6 g/kg body weight, generally not to exceed total 3 g protein or 10 g of total food for an initial feeding
If no reaction in 2～3 h, administer a regular age appropriate serving of the food followed by several hours of observation
Majority (＞50%) of positive challenges require treatment with intravenous fluids and steroids
Criteria for a positive challenge
Symptoms
Emesis (typically in 2～4 h)
Diarrhea (typically in 5～8 h)
Laboratory findings
Fecal leukocytes
Fecal eosinophils
Increase in peripheral neutrophil count〉3,500 cells/μl peaking at 6 h
Gastric juice leukocytes ＞10 cells/hpf
Interpretationof the challenge outcome
Positive challenge - three of five criteria positive
Equivocal - two of five criteria positive

*Lower dose recommended in children with history of previous severe reaction. Adapted from ref. 25.

상양상에 따라 진단적 알고리즘을 제시하였다(Fig. 4). 또한 임상증상에서 분유 수유를 하는 환자에서 체중 증가가 되지 않고 저알부민혈증이 뚜렷한 경우는 FPIFS를 강력히 의심하여야 한다고 하였다[26].

내시경 검사는 FPIFS에서 항상 시행하지 않으나 전에 FPIFS로 진단되었던 영아 중 우유, 두유 혹은 두 음식 모두에 FPIFS가 있는 환아에서 직장에 궤양과 점막의 연약함으로 출혈이 관찰되기도 한다. 십이지장에서의 조직검사는 융모의 위축, 부종, 림프구, 호산구, 비만세포의 증가가 관찰된다고 하였다. FPIFS의 병리기전으로 TGF-β, TNF-α의 불균형이 중요하다고 알려졌으며 최근에는 TNF-α가 점막 상피에서 세포 자멸사를 유도하는 것으로 알려져 있다.

4) 경구 식품 유발검사(oral food challenge test, OFC): OFC 검사는 의료진에 의해 알레르기 반응을 일으키는 것으로 의심되는 음식물 점차적으로 양을 늘려가며 섭취 후 알레르기 반응이 일어나는 지를 몇 시간 혹은 몇일을 두고 관찰하는 검사이다[22]. 개방형 식품 유발검사(open food challenge), 단일맹검 식품 유발검사(single-blind food challenge, SBFC), 이중맹검 위약대조 식품유발 검사(double-blind, placebo-controlled food challenge, DBPCFC) 등의 검사가 있으며 가장 정확한 식품 알레르기 진단의 도구는 DBPCFC 검사이다[27]. 그러나 DBPCFC는 많은 시간과 노력이 필요하고 식품 알레르기의 증상이 매우 다양하게 나타남으로 정확한 결과를 판단하기가 어렵고 검사의 시행의 기간 및 정확한 음식의 양을 측정하기가 어렵기 때문에 실제 임상적으로 시행하기가 어렵다[22,27]. 최근에 아나필락시스 증상이 있었던 환아에게는 DBPCFC를 시행하지 말아야 한다. 임상적으로 많이 사용하며 FPIFS 진단 및 추후 관용의 평가에도 사용되어지는 개방형 식품 유발검사는 대부분 음식에 의한 알레르기 반응이 객관적이고 즉각적인 경우 유용하게 사용되고 3세 미만의 소아에게 있어 시행되는 OFC검사이다. DBPCFC 검사는 3세 이상이거나 증상의 발현이 늦게 나타나고 주관적인 증상을 보일 때 사용된다(Fig. 5).

결 론

최근 들어 천식 및 아토피 등의 알레르기 환자의 유병률이 증가함과 동시에 알레르기 위장관 질환의 발생도 증가하고 있다. 음식 알레르기의 정확한 진단은 환자들에게 적절한 시기에 올바른 치료를 제공하기 위해서 매우 중요하다. 음식 알레르기 진단의 가장 근본적인 진단 도구는 경구식품 유발검사이나 이는 알레르기 전문가 등에 의해서만 한정적으로 사용되고 있는 실정이다. 알레르기 위장관 질환에 관한 발생 기전들이 과학의 발달과 더불어 많이 밝혀지고 있고 계속 연구 중에 있다. 이에 위장관 알레르기 질환의 정확한 진단 및 치료에 있어 소화기학을 전공하는 의사들은 내시경을 통한 위장관 점막의 관찰 및 조직 검사를 통한 진단이 가능함으로 정확한 진단에 있어 보다 근접해 있다고 할 수 있다. 따라서 알레르기 발생의 기본적인 기전 및 면역학적 지식의 습득과 비침습적 검사 및 경구 식품유발검사에 대한 검사 방법 등을 습득하고, 앞으로 식품에 의한 위장관 알레르기 질환의 정확하고 실용적인 진단

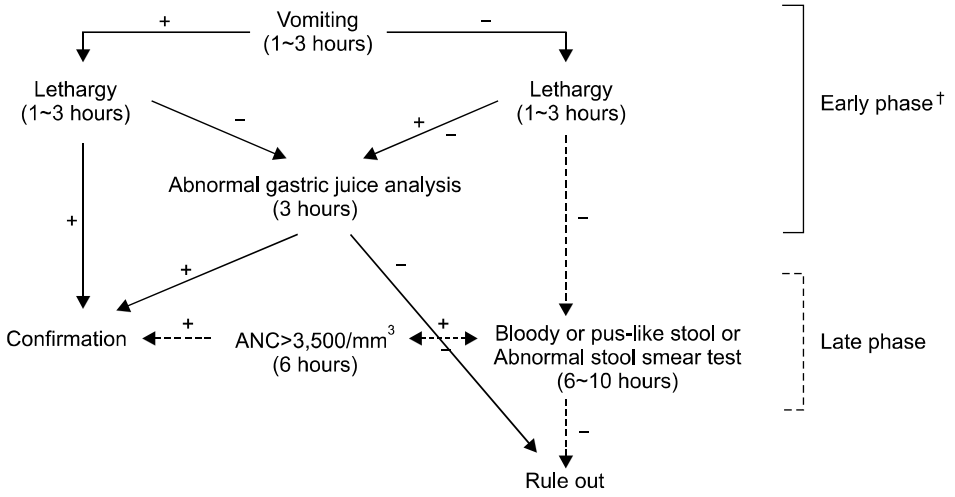

Fig. 4. Algorithm after oral cow's milk challenge for diagnosis of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. Adapted from ref. 26.

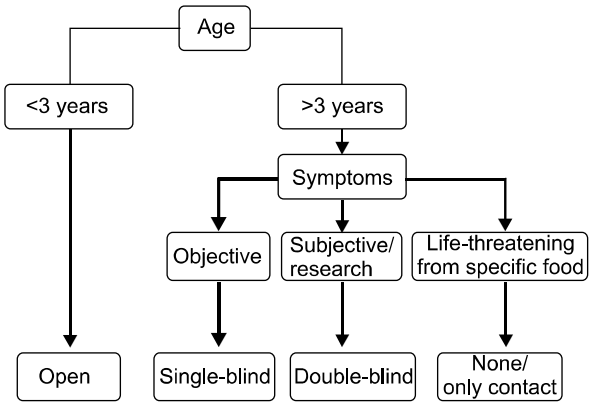

Fig. 5. Selection of type of food challenge according to age and symptoms. Adapted from ref. 22.

적 가이드라인을 제시하기 위해 보다 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1) Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S116-25.
2) Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. Pediatr Allergy Respir Dis 2008;18:15-25.
3) Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. Allergol Int 2009;58:457-66.
4) Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47(Suppl 2):S49-52.
5) Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:264-8.
6) Garcia-Careaga M Jr, Kerner JA Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. Nutr Clin Pract 2005;20:526-35.
7) 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):S87-94.
8) Hwang JB, Choi SY, Kwon TC, Oh HK, Kam S. Clinical observations of gastrointestinal cow milk allergy in children according to a new classification. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;7:40-7.
9) Mansueto P, Montalto G, Pacor ML, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C, et al. Food allergy in gastroenterologic diseases: review of literature. World J Gastroenterol 2006;12:7744-52.
10) Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:5-11.
11) Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. Inflamm Allergy Drug Targets 2008;7:173-80.
12) Bone J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. Allergol Immunopathol (Madr) 2009;37:36-42.
13) Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, 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.
14) Pratt CA, Demain JG, Rathkopf MM. Food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders: guiding our diagnosis and treatment. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2008;38:170-88.
15) Bischoff SC. Food allergy and eosinophilic gastroenteritis and colitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10: 238-45.
16) Furuta GT, Forbes D, Boey C, Dupont C, Putnam P, Roy S, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:234-8.
17) Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol 2004;113:11-28; quiz 9.
18) King J, Khan S. Eosinophilic esophagitis: perspectives of adult and pediatric gastroenterologists. Dig Dis Sci 2010; 55:973-82.
19) Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10: 231-7.
20) Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:383-91.
21) Son BK, Lim DH. Allergic skin test. Korean J Pediatr 2007;50:409-15.
22) Berni Canani R, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. The diagnosis of food allergy in children. Curr Opin Pediatr 2008;20:584-9.
23) Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology 2007;133:1342-63.
24) Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. J Gastroenterol 2008;43:741-50.
25) Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:371-7.
26) Hwang JB. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on clinical approaches and its pathophysiology. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;10:117-28.
27) Nam SY. Food allergy; diagnosis and treatment. Pediatr Allergy Respir Dis 2004;14:119-26.