

식품 단백질 유발성 직결장염(Food Protein Induced Proctocolitis, FPIP)의 특징과 진단방법

동국대학교 의과대학 소아과학교실, *계명대학교 의과대학 소아과학교실

김 애 숙 · 황 진 복*

The Characteristics and Diagnostic Methods of Food Protein Induced Proctocolitis

Ae Suk Kim, M.D. and Jin-Bok Hwang, M.D.*

Department of Pediatrics, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju,

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

Food protein induced proctocolitis (FPIP) is a non-IgE mediated food allergy. FPIP occurs exclusively among breast-fed infants within the first months of life. FPIP is often diagnosed clinically in normal-conditioned infants with rectal bleeding. But FPIP among infancy with rectal bleeding is less general than conceived. The endoscopic findings reveal an edematous and erythematous mucosa with superficial erosions or ulcerations, bleeding and lymphoid nodular hyperplasia. The prominent eosinophilic infiltrates in the rectosigmoid mucosa are important for the histopathologic diagnosis of FPIP. However, in explaining eosinophilic infiltration within the lamina propria of the mucosa, it is necessary to differentiate whether it is a part of normal findings or occurs due to inflammatory reactions. Oral food challenge and elimination test is performed to identify the same clinical reaction as the symptom of FPIP by the administration of a specific type of food to infants. The most common causal food is cow's milk. Thus oral food challenge and elimination test can be the effective way of confirming FPIP, reducing the possibility of misdiagnosis. The purpose of this report is to identify the characteristics of FPIP, to introduce its diagnostic methods, and to suggest the future direction of research. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 14(Suppl 1): S47~S54**)

Key Words: Food protein induced proctocolitis, Breast-fed infants, Rectal bleeding, Food challenge

서 론

식품 알레르기는 특정 식품을 섭취하였을 때 일어나는 유해한 면역 반응으로 증상 발현 시간과 발병 기전에 따라 IgE형, 비-IgE형, 그리고 IgE-매개형 및 비-IgE

접수 : 2011년 12월 7일, 수정 : 2011년 12월 20일, 승인 : 2011년 12월 22일
책임저자 : 황진복, 770-712, 대구시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 동산병원 소아과
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@kmu.ac.kr

매개형의 혼합형으로 나눌 수 있다. 드물지만 아나필락시스와 같은 중증 반응에서부터 피부 및 호흡기, 소화기에 걸쳐 다양한 증상을 나타낸다. 식품 단백질 유발성 직결장염(Food protein induced proctocolitis, FPIPC)은 비-IgE 매개형, 지연형 알레르기 반응의 면역학적 특성을 보이는 대표적인 소아 위장관 식품 알레르기 질환이다¹⁾.

FPIPC는 주로 어린 영아기에 발병하지만, 생후 수 시간밖에 안된 신생아²⁾, 미숙아³⁾에서도 발현될 수 있다. 혈변이 주 증상으로 선홍색의 혈액이 실처럼 혹은 고춧가루처럼 변에 섞여 있는 양상이다. 그 외 열, 보챌, 체중 감소 등의 다른 질병을 의심할 만한 병적 소견은 보이지 않는다. 모유 수유아에서 호발하고 대개 생후 12개월 이내에 증상이 호전되는 임상경과를 보인다⁴⁾.

FPIPC의 진단적 접근으로는 임상적 추정과 조직 내의 호산구 침윤에 기초한 조직학적 진단 방법이 있지만 유사한 소견을 보이는 다른 질환을 FPIPC로 오진할 수 있다⁵⁾. 최근 FPIPC로 진단되는 사례가 증가하고 있지만, 식품 제거 및 유발 시험 이외에는 확실한 진단 도구가 없기 때문에 FPIPC의 임상적 진단에 신중을 기해야 한다는 보고들이 있다⁶⁾. 이에 FPIPC의 임상적 추정과 진단 과정에서 유의해야 할 사항들을 알아보고, 최근 발표된 문헌들을 통해 향후 연구의 방향을 모색하고자 한다.

본 론

1. 증례 소개

FPIPC의 전형적인 임상 경과를 보이는 증례를 통해

FPIPC가 신생아기 혹은 어린 영아기에 어떤 모습으로 발현하며 일반적인 경과와 어떤 과정을 겪게 되는지를 소개하고자 한다.

환 자: 김○○, 남아, 생후 50일

주 소: 3일 전부터 시작된 혈변

현병력: 현재 모유 수유 중으로 건강하던 환아가 10일 전부터 대변에 피가 묻어 나온다고 외래를 방문하였다. 실핏줄 같은 선홍색 혈액이 대변에 섞여 있는 양상이었다. 열, 구토, 설사, 기침 등의 증상은 없었으며, 전신 상태는 비교적 양호하였다. 10일 전부터 하루에 두 번 정도 선홍색 점 모양의 피가 섞인 약간 묽은 대변을 보았고, 내원 당일에도 3차례에 걸쳐 혈변을 보았으나, 보채거나 열 등의 소견은 없었다. 출생 이후 모유만 수유하고 있었으며 이유식은 아직 시작하고 있지 않았다.

분만력 및 가족력: 제태 연령 40주, 출생체중 3,400 g (75 백분위수)으로 정상 질식 분만하였고, 특기할 소견은 없었다. 알레르기에 대한 가족력은 없었다.

신체 검사 소견: 현재 체중 6,300 g (25~50 백분위수)이고, 환자의 전신 모습은 비교적 양호하였다. 청진상 심음, 호흡음은 잡음 없이 정상이었으며, 복부 진찰상 간이나 비장, 종물은 촉진되지 않았다. 항문 열상, 기저귀 발진은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사는 정상이었으며, 염색체 이상, 면역학적 이상, 내분비계 이상 등의 징후는 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 $8,200/\text{mm}^3$, 호산구 3.2%, 혈색소 12.5 g/dL, 적혈구 용적치 37.7%, 혈소판 $390,000/\text{mm}^3$, 프로트롬빈 시간 11.5 sec, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 31.6 sec이었다. 혈청 IgE 3.4

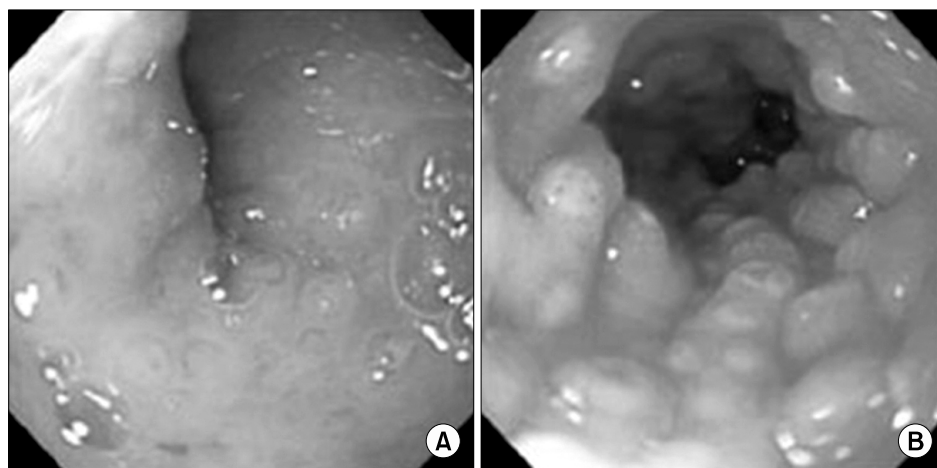


Fig. 1. Typical endoscopic findings in dietary protein induced proctocolitis, (A) nodular hyperplasia with multiple erosions resembling goose pimply appearance. (B) These findings are prominent in endoscopic deflated state⁴⁾.

Table 1. Classification of Gastrointestinal Hypersensitivities to Food and Other Dietary Products¹⁾

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

U/mL였고, 혈중 단백질과 알부민 농도를 비롯해 간기능 검사는 정상 범위였으며, 신기능 검사도 정상이었다. 대변 도말 검사에서 분변 혈액소 검사는 양성이었으며, 분변 배양 검사에서 배양되는 균은 없었다. 혈중 면역글로불린, T cell subset은 모두 정상 범위의 소견을 보였다. 단순 복부 촬영에서는 특이 소견이 없었다.

진단 검사: 식품 특이 IgE 항체를 확인하기 위하여 시행한 알레르기 MAST, Uni-CAP 검사는 모두 음성이었다. 대장 내시경 검사에서 직결장 부위에 결절성 비후(nodular hyperplasia)와 미란(erosion)에 의한 점막 출혈이 함께 관찰되었으며(Fig. 1) 조직 생검에서는 점막 고유층에 10개의 고배율 시야당 40~60개의 호산구 침윤이 관찰되었다.

식품 제거 및 유발 검사: 어머니의 식단에서 고 알레르기 식품으로 알려진 우유 및 유제품, 계란, 견과류 및 콩류, 어패류, 그리고 밀가루 및 메밀 등의 식품군을 7일 동안 일차 배제하고, 식이 일기를 기록하도록 하였다. 그 결과 2일 만에 혈변이 사라졌다. 일주일 뒤 5가지 식품군에 해당하는 음식을 3일 간격으로 하나씩 어머니의 식단에 추가하였는데, 우유와 밀가루를 첨가하였을 때 혈변이 다시 관찰되었다.

치료 및 경과: 어머니의 식단에서 유제품과 밀가루를 배제하였더니 더 이상의 혈변은 관찰되지 않았고 체중 증가 및 발달은 정상이었다. 생후 8개월에 어머니의 식단에 유제품과 밀가루를 첨가하였을 때 혈변이 없어 어머니의 식이 제한은 더 이상 하지 않았고, 환아에게도 유제품과 밀가루로 유발 시험을 했을 때 혈변이 관찰되지 않아 이후 연령에 맞는 이유식을 공급하였다. 현재 25개월로 체중은 12 kg (25 백분위수)이다.

2. 임상적 특징

식품 알레르기에 의한 위장관 질환의 새로운 분류가 2000년 발표되었으며¹⁾, 이에 따르면 FPIPC는 비-IgE형 위장관 식품 알레르기 질환군으로 분류되었다(Table 1). 국내에는 알레르기성 대장염(allergic colitis)으로 명명하여 Kim 등이 13예의 임상적 특징을 분석하여 처음으로 보고하였다⁷⁾. 모유 혹은 분유를 수유하는 어린 영아들 중에서 혈변을 보는 경우로 소량의 선홍색 혈액이 실처럼 혹은 고춧가루처럼 변에 섞여 있는 양상이다. 설사변은 아니지만 점액이 많고 묽은 변을 자주 본다. 그러나 열, 보챔, 체중 감소 등의 증상 없이 안정된 전신 상태를 보이는 것이 FPIPC의 임상적 특징으로 알려져 있다⁸⁾.

신생아나 어린 영아에서 혈변이 관찰되면 항문 열창(anal fissure) 혹은 어머니의 혈액을 삼킨 경우(swallowed maternal blood)와 같은 경한 질환에서부터 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis), 감염성 질환, 중장 염전증(malrotation with midgut volvulus), 장 중첩증(intussusceptions) 등 내과적, 외과적 질환들을 감별해야 한다. 그러나 FPIPC는 신생아나 어린 영아기에 관찰되는 장출혈의 한 원인이 될 수 있지만 타 외과적, 내과적 질환에 비하여 전신 증상은 비교적 양호한 상태로 심각한 경과를 보이지 않는다.

분유 수유아와 모유 수유아 모두에서 관찰될 수 있는데, Choi 등의 보고에 따르면 전적인 모유 수유아가 93.3%를 차지할 정도로 모유 수유아에서 더 빈번하게 일어난다고 한다⁴⁾. 생후 6개월 미만의 영아기에 주로 발병하지만 생후 12주 미만의 어린 영아가 대부분을 차지한다⁹⁾. 신생아인 경우에는 주로 만삭아에서 진단되

지만, 드물게 미국아에서도 발현될 수 있다¹⁰⁾. 특히 생후 수시간 만에 증상이 나타나는 경우도 있는데²⁾, 이는 자궁 내에서 태반을 통한 알레르겐의 감작이 선행되었음을 보여주는 중요한 의학적 증거가 될 수 있다¹⁰⁾.

식품 알레르기의 정확한 빈도는 아직 알 수 없으나 선진국일수록 높게 보고되고 있다. 식품 알레르기를 보이는 경우 약 30~50%는 위장관 증상을 동반하며, 소아에서 성인에 비하여 유병률이 높은 편이다¹¹⁾. 가장 최근에 발표된 미국의 보고를 보면 성인에서는 4%, 3세 이하의 소아에서는 8% 정도로 짧은 기간에 빠르게 증가하고 있다¹²⁾. 이 중 우유 알레르기가 가장 흔한 질환이며 영아의 약 2~3%에서 발병한다고 한다¹³⁾.

FPIPC의 정확한 발병 기전은 아직 규명되어 있지 않지만, 원인으로 추정되는 식품 유발 항원이 모유 수유아의 모유에서도 확인되어 이로 인한 면역반응으로 이해되고 있다¹⁴⁾. 신생아 시기에는 장관 보호벽 기능이 미성숙하여 장 점막 세포로 항원의 침투가 상대적으로 용이하게 일어나고, 섭취된 음식물에 대한 대장의 면역학적 관용(tolerance)이 부족하여 이중 단백 항원으로 작용하게 되어 호산구를 비롯한 염증 세포의 침윤을 가져와 장 점막 표피 세포를 파괴하여 직장 출혈과 설사 등을 야기한다¹⁵⁾. 유발 식품에 따른 증상의 발현은 대개 6~12시간 이내에 일어나지만, 약 72시간까지도 증상이 발현한다는 보고가 있어 식품 제거 및 유발 시험 등의 임상 관찰 시 주의를 요한다¹⁾.

예후는 비교적 양호한 편으로 생후 1년이 되면 원인 항원에 대해 대부분 내성을 가지게 된다. 하지만 그 동안 가급적 증상 유발 식품을 피하여 출혈 증상이 지속되지 않도록 주의하여야 한다. 일정 기간의 간헐적인 혈변은 아기에게 빈혈도 일으키지 않고, 성장 장애도 일으키지 않는 것으로 알려져 있지만, 영유아기의 우유 알레르기 반응은 염증성 장 질환의 발병과 일정 정도 관련이 있다는 보고^{16,17)}가 있어 가급적 조속한 증상의 호전이 바람직하다. 또한, 모유를 함부로 끊는다든지, 양이 부족한 모유를 계속 수유한다든지, 이유식을 너무 늦춘다든지, 어머니의 식단을 지나치게 제한하는 등 아기의 영양 공급에 차질을 주고 어머니 생활에 불편을 유발하는 정도의 식품 조절은 피하여야 한다.

3. 진단방법

1) 문제점: FPIPC의 진단적 접근으로는 자세한 문진과 병력 검사를 바탕으로 한 임상적 추정, 대장 내시경을 통한 특징적인 소견과 조직학적 검사에 의한 병리학적 진단, 그리고 식품 제거 및 유발 검사가 있다. 임상 소견과 병리학적 진단 소견은 FPIPC 이외의 질환에서도 관찰될 수 있는 특징이다. 최근 보고된 신생아기 일시적인 호산구성 대장염(neonatal transient eosinophilic colitis)이 유사한 소견을 보이는 대표적인 질환이다⁵⁾. 식품 제거 및 유발 검사는 임상들이 시행방법과 시행 시기에 따른 구체적인 방안을 제대로 알지 못하기 때문에 선호하지 않는 경향이 있다.

2) 임상적 접근: 임상적으로 비교적 건강하였던 어린 영아가 선홍빛, 소량의 점액성 혈변을 보이거나 열, 보챔, 성장 장애 등의 다른 질병을 의심할만한 병적 소견을 보이지 않는 경우 의심하여 볼 수 있다. 식품 알레르기 질환의 유발 항원(offending antigen)을 조기에 확인하여 식품 제거 및 유발 시험의 중요한 근거로 활용하고 있는 식품 특이 IgE 항체 검사(food specific IgE antibody test)는 IgE 매개형과 IgE-매개형 및 비-IgE 매개형의 혼합형 식품 알레르기 질환에서 그 임상적 유용성이 잘 알려져 있으나, 비-IgE 매개형의 식품 알레르기 질환에는 관련 항원 예측도가 미약한 것으로 보고되고 있다¹⁸⁾. 식품 특이 IgE 항체 검사는 일반적으로 음성 예측율(negative predictive value)은 높으나, 즉 가짜 음성이 드물지만, 양성 예측율(positive predictive value)이 낮은 즉 가짜 양성률이 높은 특성이 있다.

FPIPC는 비-IgE 매개형 질환이지만 조직 내 호산구 침윤이 특징적이고 혈중 호산구 증가증이 있는 경우가 많아 IgE-매개형 혹은 혼합형 식품 알레르기 질환으로 오인하여 식품 특이 IgE 검사의 유용성을 제기하기도 하였다⁹⁾. 하지만 식품 제거 및 유발 시험의 결과로 얻어진 증상 관련 추정 식품과 초기 방문에서 시행된 알레르기 MAST 검사, Uni-CAP 검사로 얻어진 양성 항원을 비교한 결과, FPIPC에서 식품 특이 IgE 항체 검사인 알레르기 MAST와 Uni-CAP은 관련 식품에 대한 진단적 예측 지표로는 부적합한 것으로 판단되었다¹⁹⁾. FPIPC에서 식품 특이 IgE 항체 검사의 진단적 가치가 높지 않은 이유는 FPIPC의 병태 생리적 특성이 뚜

렷하게 밝혀져 있지 않고, 소아과 영역에서 보다 흔하고 익숙한 두드러기나 아토피 피부염처럼 FPIPC가 IgE 혹은 혼합형으로 오인되기 때문이다. 그리고, 증상 관련 식품을 추정해 낼 수 있는 표준화된 임상적 수기가 아직 개발되어 있지 않아 기존의 식품 특이 IgE 항체 검사를 통하여 원인 식품을 찾으려 하기 때문이다.

그러면 모유를 수유하는 어린 영아의 선흥색 소량 혈변 등 특이한 임상적 정황만 맞으면 이것만으로 FPIPC를 진단할 수 있을까? 혈변을 보이는 생후 6개월 이내의 영아 40명을 대상으로 2년간 추적 관찰하면서 알레르기, 감염 등 관련 원인을 확인한 결과 우유 알레르기 진단된 경우는 18%에 불과하고 그 외 일시적 바이러스 감염, 세균성 감염 혹은 원인 불명이 더 많았다고 한다²⁰. 한편, 미국 소아소화기영양학회에서 실시한 한 설문문에 의하면 소아소화기 전문가들은 약 84%에서 FPIPC를 임상적 경험으로 진단하지만, 직장 내시경을 통한 병리적 검사를 이용하여 검증하였을 때 이들 중 64%만이 FPIPC로 진단할 수 있었다고 한다⁶. 국내에서는 드문 경우로, 2세 미만에 혈변 등의 첫 증상이 발생되어 추적 관찰한 결과 염증성 장 질환으로 진단된 환아들 중 50%는 처음에 임상적 특징만으로 알레르기성 대장염이라고 진단하고 식품 유발 검사를 하지 않아 염증성 장 질환으로 진단되기까지 평균 6개월의 시간이 지연되었다고 한다²¹. 따라서 임상 정황만으로 FPIPC를 진단하는 것은 오류를 범할 위험성이 크다.

3) 병리학적 접근: 진단을 위한 S상 결장경은 증상이 심하거나, 식이 조절로 호전을 보이지 않는 경우에 타 질환의 감별 진단과 FPIPC의 확진을 위하여 시행될 수 있다²². 병변은 주로 직장과 S상 결장부에 위치하며 하부 결장에도 병변이 나타날 수 있으나, 원창자굽이(splenic flexure)를 벗어나는 경우는 없는 것으로 보고된 바 있다²³. 내시경 소견은 국소적인 발적에서부터 궤양까지 다양하며 림프절의 비후를 시사하는 결절의 증가가 관찰된다. Hwang 등의 연구에 의하면 94.7%에서 결절과 미란이 문어 빨판 모습으로 혹은 소름이 돋은 듯이(goose pimply appearance) 보였으며 결절의 가장자리로 미란이 형성된 소견을 보였다고 한다²⁴. 특히 내시경 시행 중 공기를 감압하면, 이러한 결절과 미란이 더욱 뚜렷한 모습으로 관찰될 수 있다.

조직학적 소견은 호산구의 침윤이 가장 중요한데 점

막 어느 곳이든 침윤될 수 있으나 점막 고유층에 집중적으로 침윤되어 있는 것이 특징적이다²². FPIPC의 병리학적 진단 기준은 Odze 등²²에 의하면 10개의 고배율 시야당 60개 이상의 호산구의 침윤이 있을 때 진단이 가능하다고 하였으며, Machida 등²³은 1개의 고배율 시야당 20개 이상의 호산구 침윤이 보일 때 진단이 가능하다고 하였다. 그러면 FPIPC의 병리적 진단은 확진을 위하여 적절한 것일까? Hwang 등이 식품 제거 및 유발 시험 후 확진된 FPIPC 환아를 대상으로 조직 내 호산구의 침윤을 조사한 연구에 따르면 10개의 고배율 시야당 60개 이상의 호산구 침윤을 보이는 경우로 기준을 정했을 때에는 97.4%만이 FPIPC로 진단이 가능하고, 1개의 고배율 시야당 20개 이상의 호산구 침윤을 보이는 경우로 기준을 정하면 63.2%만이 진단이 가능하여 병리적 판단만으로 FPIPC를 확진하는 데에는 한계가 있을 수 있음을 보고하였다²⁴.

위장관 내 호산구는 식도를 제외한 전 위장관에서 정상적으로 관찰할 수 있는데, 여기저기 흩어져 있는 경우가 많다. 호산구의 병적 침윤을 정의할 때에는 반드시 여러 개의 조직을 생검하여 정상 호산구 수에 주의하면서 관찰하여야 한다. 위장관 내 호산구의 정상 침윤도를 조사한 연구에 따르면 직결장 조직에서 하나의 고배율 시야당 평균 8개의 호산구 침윤이 보인다고 밝혀져 FPIPC의 병리적 진단에 혼란이 야기되고 있다²⁵.

한편, 최근 한 보고에 의하면 일시적인 호산구성 대장염이 신생아기에 혈변을 일으킬 수 있다고 한다⁵. 혈변 이외에는 특별한 증상이 없는 신생아로 특징적인 직결장 내시경 소견과 함께 조직 검사에서 점막 고유층에 FPIPC의 기준에 합당한 호산구 침윤이 관찰되었지만, 수유의 변화 없이 수일 내 혈변이 소실되었다. 다시 시행한 내시경 검사와 조직 검사도 호전된 소견이었다. 비록 임상 증상과 병리조직 소견은 FPIPC와 비슷하지만 경과와는 다른 양상으로 저자들은 대장 점막에 침윤되어 있는 호산구에 주목하여 신생아기 일시적인 호산구성 대장염(neonatal transient eosinophilic colitis)이라고 명명하였다. 호산구는 알레르기에 의한 면역 반응으로 혹은 감염으로 인해 활성화된 염증세포로도 이해될 수 있다. 특히 신생아 시기에 관찰되는 호산구 증가증은 감염과 관련이 있다는 보고들^{26~28}이 있어 혈액의 호산구 증가증이나 조직의 호산구 침윤이 알레르기 질환에

의한 것인지 혹은 감염 등에 의한 염증 반응에 의한 것인지 감별하는 것이 중요하다.

4) 경구용 식품 제거 및 유발 시험: 일반적으로 영유아 식품 알레르기 질환의 식품 유발 검사는 이중 맹검 방식이 필요하지 않고 대부분 개방식으로 직접 시행할 수 있다. 객관적 증상이 뚜렷하고, 영아기라 심리적인 증상 발현이 없으며, 쇼크 등 위험한 결과를 유발할 수 있기 때문이다. 두드러기, 중등도 이상의 심각한 아토피 피부염, 식품 단백질 유발성 장염 증후군은 쇼크를 일으킬 수 있는 질환이므로 반드시 수액 요법이 가능한 상황에서 시행되어야 한다^{29,30}. 질병에 따라 다르지만 대개 분유 한 스푼 정도의 양이면 일차 유발 시험으로 충분하며 이후 점진적으로 늘려가는 것이 바람직하다. 주말보다는 평일 오전에 시행하면 유해 반응이 발생하여도 대처하기가 좋다³¹.

FPIPC의 분유 수유아에서는 단백질수분해물 특수 분유를 이용하고 이유식 시기를 늦추게 한다. 모유 수유아는 어머니의 식단 조절이 도움을 줄 수 있는 것으로 알려져 있어 우유 등을 먼저 식단에서 제거하여 보는 방법이 제안되었으나, 어머니 식단의 조절 방법에 관한 보다 구체적인 방안이 제시되어 있지 않고, 따라서 증상의 빠른 호전이 어렵게 될 뿐만 아니라 영양 공급의 차질이 유발될 수 있다.

Choi 등⁴이 제시한 5가지 식품군을 일주일간 식단에서 제안하는 방안은 어머니의 고통을 최소화하면서 보다 쉽게 유발 식품을 찾을 수 있는 방안으로 판단된다. 모유 수유아는 고 알레르기 식품으로 알려진 우유를 포함한 유제품, 계란, 견과류 및 콩류, 어패류, 그리고 밀가루 및 메밀의 5가지 식품군을 어머니의 식단에서 배제하여 혈변이 소실되면 4일 간격으로 한 가지 식품을 첨가하면서 유발 시험을 진행하여 관련 식품을 추정한다. 5가지 식품을 7일간 제거하여도 혈변이 계속 보이는 경우에는 식이 일기 내용 중 가장 항원성이 높다고 판단되는 식품을 한 가지씩 4일 간격으로 식단에서 제한하면서 경과를 관찰한다. FPIPC의 원인으로 추정되는 식품은 일단 식단에서 제거하고 2~4주 후 다시 유발 시험을 실시하여 혈변의 재발이 관찰되면 FPIPC의 원인 식품으로 확진한다. 분유 수유아인 경우에는 단백질 가수분해물로 대체하여 혈변이 소실되는지 관찰하여야 하는데, 이 중 10%에서는 아미노산 특수 분유로 바

꿔야 혈변이 소실된다.

FPIPC의 유발 식품은 우유나 대두 분유, 계란이 대표적이라고 알려져 있다²². Choi 등의 보고에 따르면 우유 및 유제품이 37.5%, 밀가루 및 메밀이 27.5%, 어패류 20.0%, 견과류와 콩이 7.5%, 그리고 계란 흰자위가 7.5%의 순으로, 우유를 비롯한 유제품과 밀가루가 높은 유발 식품이고 계란은 상대적으로 낮은 유발 원인으로 관찰되었다⁴.

최근 시행된 흥미로운 연구에서 뚜렷한 병색 없이 혈변을 보이는 8명의 신생아들의 병적 원인을 분석하였다³². 대장 내시경 검사 결과 미란에서부터 궤양까지 다양한 소견이 전례에서 관찰되었다. FPIPC의 조직학적 기준에 합당한 경우는 5례가 있었지만, 식품 제거 및 유발 시험 과정에서 수유의 변화 없이 혈변이 소실되어 FPIPC로 진단할 수 없었다. 나머지 3명도 수유의 변화 없이 혈변이 소실되었다. 혈변은 평균 4 (1~8)일에 걸쳐 모두 소실되었고, 추후 혈변의 재발은 관찰되지 않았다. 전례에서 조직학적으로 비특이적 염증성 병변 외에 특정 질병을 의심할 소견은 없어 원인 불명의 일시적 대장염으로 최종 진단하였다. 따라서 병력이나 신체검사상에서 병색이 뚜렷하지 않은 신생아의 선홍색 혈변 원인으로 FPIPC는 드물고 일시적 호산구성 대장염과 같은 원인 불명의 일시적 대장염이 이보다 훨씬 더 많음을 알 수 있다.

5) 유의 사항: 이런 결과들을 종합해 볼 때, 뚜렷한 병색 없이 소량의 혈변을 보는 신생아 및 3개월 미만의 영아인 경우에는 알레르기성 대장염으로 임상적 추정이 가능하다. 하지만 일시적 대장염과 같은 질환이 상대적으로 더 흔하기 때문에 함부로 분유를 바꾼다든지 이유식을 늦춘다든지 어머니의 식단을 제한하는 등의 치료적 접근은 진단과 함께 더 신중해야 한다. 또한, 대장 내시경을 통한 병리학적 소견에서 조직 내 호산구의 진단 기준을 만족하더라도 정상적으로 호산구가 관찰될 수 있다는 사실과 일시적 호산구성 대장염 혹은 감염으로 인한 염증 반응으로도 관찰될 수 있으므로 면역 반응과 염증 반응을 감별해야 한다. 이처럼 임상적 추정과 병리학적 소견을 근거로 진단하는 것은 오진의 가능성이 있으므로 FPIPC의 최종적인 진단은 식품 제거 및 유발 검사를 통하여 이루어지는 것이 적절하다 하겠다.

4. 향후 연구 과제

모유를 통해 수유아에게 항원의 이동이 가능하다는 것은 잘 알려진 사실이다³³⁾. 하지만 모유 수유아는 두드러기 같은 심각한 알레르기 반응이 잘 일어나지 않는데, 이는 transforming growth factor (TGF)- β , interleukin (IL)-10, T helper-3 cell 등이 조절하고 있기 때문이다³⁴⁾. 그렇다면 모유 수유아 중 FPIPC처럼 혈변을 보이는 경우와 그렇지 않은 경우에는 이런 면역조절 물질들의 차이가 있을까? 알레르기 질환을 가진 어머니의 모유에는 Prostaglandin (PG) E2와 Cysteinyl leukotrienes (Cys-LTs)가 증가되어 모유 수유아의 혈변의 가능성을 줄이는 것 같지만 아직 뚜렷한 결과가 도출되어 있지 않다³⁵⁾. 원인 항원에 대한 알레르기 반응에 있어 호산구의 병리 생리적 특징이 밝혀지고 있는 가운데 FPIPC 환자 중 혈액 내 호산구 증가증을 보이는 경우와 그렇지 않은 경우의 임상적 차이와 조직 내 호산구의 침윤 원인 및 그에 관여하는 인자에 대해서도 아직 규명되어 있지 않다. 하지만 식품 섭취 후 유해반응을 일으키는 기전의 설명과 유발원인 인자들의 발견으로 모유 수유아에게 면역학적으로 이로운 방향의 보완책을 제시할 수 있는 흥미로운 연구 과제이다.

한편, 영유아기를 벗어난 시기에도 FPIPC가 발생할 수 있다는 보고가 있다³⁶⁾. 원인 식품으로는 우유가 대부분을 차지하였고, 혈변이 유일한 증상으로 고열이나 성장지연 등의 증상은 없었다. 대장 내시경 및 조직 소견에서도 FPIPC에 합당하는 호산구의 침윤이 관찰되었고, 식품 제거 및 유발 검사로 확진되었다. 2세 이상의 소아에서 특별한 증상 없이 혈변이 관찰되는 경우 FPIPC의 가능성에 대하여 염두에 두어야겠다.

결 론

특징적인 임상 소견과 감별 가능한 혈액 소견이 없는 상황에서 FPIPC에 대한 부정확한 진단을 하기 쉽다. 이러한 오진을 줄이기 위해서는 FPIPC가 임상적 추정을 통해서 진단될 정도로 그렇게 흔한 질환이 아니라는 사실에 유의해야 한다. 또한 임상적 소견과 대장 내시경 및 병리적 소견을 종합하여 진단할 수도 있지만 정상적인 조직 소견과 일과성 호산구성 대장염 등을 FPIPC로

오진할 수 있다. 따라서 FPIPC의 확진을 위해서는 임상적 소견과 병리적 판단은 물론 식품제거 및 유발 시험이 필요하다 하겠다.

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:S87-94.
- 2) Kumar D, Repucci A, Wyatt-Ashmead J, Chelimsky G. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31: 195-7.
- 3) Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JH, Tolboom JJ, Draaisma JM. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr* 2005;94:1514-5.
- 4) Choi SY, Park MH, Choi WJ, Kang U, Oh HK, Kam S, et al. Clinical features and the natural history of dietary protein induced proctocolitis: a study on the elimination of offending foods from the maternal diet. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;8:21-30.
- 5) Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, Kudo T, Fujii T, Wada M, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:501-5.
- 6) Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:16-22.
- 7) Kim JB, Kim KM, Kim KS, Pi SY, Park YS. A clinical and histological study of allergic colitis in infant. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:521-8.
- 8) Hwang JB, Choi SY, Kwon TC, Oh HK, Kam S. Clinical observation of gastrointestinal cow milk allergy in children according to a new classification. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;7:40-7.
- 9) Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:360-7.
- 10) Feiterna-Sperling C, Rammes S, Kewitz G, Versmold H,

- Niggemann B. A case of cow's milk allergy in the neonatal period--evidence for intrauterine sensitization? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:153-5.
- 11) Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*; 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
 - 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) Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47 Suppl 2:S49-52.
 - 14) Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr* 1982;101:906-10.
 - 15) Priault G, Nagler-Anderson C. Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation? *Immunol Rev* 2005;206:204-18.
 - 16) Catlett JB. Ulcerative colitis in an allergic person: case report. *Va Med* 1988;115:434-5.
 - 17) Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:838-40.
 - 18) Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 2001;120:1026-40.
 - 19) Song JY, Kang YN, Kim JR, Hwang JB. Clinical significance of food-specific IgE antibody tests in food protein-induced proctocolitis. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:36-41.
 - 20) Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006;117:e760-8.
 - 21) Cannioto Z, Berti I, Martellosi S, Bruno I, Giurici N, Crovella S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr* 2009;168:149-55.
 - 22) Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, Antonioli DA. Allergic colitis in infants. *J Pediatr* 1995;126:163-70.
 - 23) Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:22-6.
 - 24) Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:213-7.
 - 25) DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:210-8.
 - 26) Manoura A, Hatzidaki E, Korakaki E, Mitsaki M, Valari V, Giannakopoulou C. Eosinophilia in sick neonates. *Haematologia (Budap)* 2002;32:31-7.
 - 27) Patel L, Garvey B, Arnon S, Roberts IA. Eosinophilia in newborn infants. *Acta Paediatr* 1994;83:797-801.
 - 28) Yen JM, Lin CH, Yang MM, Hou ST, Lin AH, Lin YJ. Eosinophilia in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*; 2010;51:116-23.
 - 29) Dreger LC, Kozyskyj AL, HayGlass KT, Becker AB, MacNeil BJ. Lower cortisol levels in children with asthma exposed to recurrent maternal distress from birth. *J Allergy Clin Immunol*; 2010;125:116-22.
 - 30) 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* 2008;23:251-5.
 - 31) Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.
 - 32) Jang HJ, Song JH, Kang YN, Kim AS, Hwang JB. Is allergic colitis the cause of small and fresh bloody stool in a newborn?: a pilot study of a university hospital. Program and Abstracts, the 61th Annual Fall Meeting of The Korean Pediatrics Society; 2010 Oct 22-23; Seoul: The Pediatric Society, 2010.
 - 33) Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Velona T, Cavagni G, et al. Evaluation of the presence of bovine proteins in human milk as a possible cause of allergic symptoms in breast-fed children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:353-60.
 - 34) Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. *Microbes Infect* 2001;3:947-54.
 - 35) Laitinen K, Arvola T, Moilanen E, Lampi AM, Ruuska T, Isolauri E. Characterization of breast milk received by infants with gross blood in stools. *Biol Neonate* 2005;87: 66-72.
 - 36) Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2605-12.