

아토피피부염으로 오인된 아연 결핍증 1례

을지대학교 의과대학 소아과학교실

최수영 · 이희우 · 박화영 · 안영민

=Abstract=

A Case of Zinc Deficiency Dermatitis in Breast Milk Fed Infant Mimicking Atopic Dermatitis

Soo Young Choi, MD, Hee Woo Lee, MD,
Hwa Young Park, MD, PhD, Young min Ahn, MD, PhD

Department of Pediatrics, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Zinc deficiency can result from acrodermatitis enteropathica, an inadequate dietary intake, malabsorption, increased body loss, or intravenous feeding. Unlike acrodermatitis enteropathica, breast feeding-induced acrodermatitis is transient and improves when nursing ends. Breast feeding-induced acrodermatitis is caused by a ZnT-2 transporter dysfunction in the mother's mammary glands. We report a case of a 6-month-old male infant who presented with erythematous patches and plaques involving the perioral, perineal, and acral areas and loose stools since 2 weeks after birth. Atopic dermatitis was considered initially, but the lesions did not respond to topical antibiotics, corticosteroids, or maternal dietary restriction from allergenic food. The patient's serum zinc concentration was low, and the mother's serum and milk had low zinc levels. The differential diagnosis for atopic dermatitis is extensive. Physicians should be alert for the possibility of zinc deficiency dermatitis in breast milk fed infants that mimics atopic dermatitis. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:204-208]

Key Words : Zinc deficiency, Infant, Breast fed

서 론

아연은 에너지, 단백, 탄수화물, 지방, 핵산의 대사에 모두 관여하고 조직의 유착에 필수적인 미량 원소로¹⁾ 300개 이상의 효소에 없어서는 안 될 보조 인자이고, 세포의 분열과 성장 대사, 상처의 치유, 면역, 생식, 시각, 미각, 인지 행동 등에 중요한 역할을 한다.^{2,3)} 또한 피부의 각질 세포 대사와 면역 세포 기능에 작용하여 피부의 형성, 재생, 유지, 보호 및 방어에 모두 관여하기 때문에, 아연 결핍은 초기에 피부

증상을 초래하며 특징적인 홍반성 인설, 습진성 혹은 수포성 병변이 비순구, 음낭 등의 회음 부위, 신전 부위에 나타나고 곰팡이나 세균의 중복 감염이 잘 발생할 수 있다.¹⁾ 아연 결핍의 다른 증상으로는 성장 지연, 성적 성장과 골 성장의 지연, 설사, 탈모, 식욕 저하, 면역 저하로 인한 감염 증가, 행동 장애 등이 있다.¹⁾ 아연은 면역 기능에 있어서도 중요한 역할을 하는데 흉선 호르몬의 구조적 인자이고, 임파구 분열 촉진 물질이며 면역 세포의 증식을 조절하기 때문에, 부족 시 백혈구 기능과 보체의 기능이 감소하고, Th1 사이토카인이 저하되며, Th1/Th2 불균형을 야기한다. 그러므로, 아연을 보충하면 호흡기 상피 세포를 보호하고 염증 반응을 억제하며 면역력을 높임으로 폐렴과 급, 만성 설사가 감소한다는 보고가 있다.⁴⁾

아연 결핍의 원인으로는 선천성으로는 상염색체 열성 유

접수: 2011년 10월 10일, 수정: 2011년 11월 27일
승인: 2012년 1월 5일
책임저자: 안영민, 서울특별시 노원구 한글비석길 14
을지대학교 의과대학 을지병원 소아청소년과
Tel: 02)970-8221 Fax: 02)976-5441
E-mail: aym3216@eulji.ac.kr

전 질환인 창자병증 말단 피부염(acrodermatitis enteropathica, AE)이 있으며, 후천적으로 전 비경구적 영양법을 받는 영아, 분유를 먹는 미숙아 등에서 보고가 있다.

아토피피부염은 영아에서 가장 흔한 피부염이지만 아연 결핍, 건선, Wiscott-Aldrich병 등의 면역 결핍 질환, 조직 구병, 옴 등의 질환들과 감별이 필요하다.

저자들은 모유 수유를 하던 중 출생 2주 후부터 발생한 입 주위, 항문 주위 및 두정부, 침단 부위의 피부 병변으로, 아토피피부염으로 오인된 아연 결핍 환아를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 양○○, 남아, 6개월

주 소: 출생 2주 후부터 발생한 입 주위, 항문 주위 및 두정부, 침단 부위의 피부 병변

현병력: 모유 수유하는 환아로, 출생 2주 후부터 엉덩이 부위에 습진양 피부 발진이 발생하여 인근 소아과에서 기저귀 발진, 아토피피부염으로 진단받고 스테로이드 국소 도포제 및 항생제로 치료받았다. 하루 5-6회의 설사를 지속적으로 하였으며, 치료에도 불구하고 증상은 호전되지 않고 발진은 목, 후두부, 귀 뒤, 회음부로 퍼졌으며 내원 수주 전부터는 손끝, 발끝까지 발진과 허물 벗겨짐이 심해졌다. 환아의 어머니는 환아의 아토피피부염 악화를 염려하여, 계란, 우유 등 동물성 단백질을 철저히 제한하였고, 환아는 알레르

기 검사 및 치료를 위해 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력: 재태 연령 40주, 출생 체중 3.3 kg으로 정상 질식 분만 하였다. 아토피피부염, 아나필락시스, 식품 알레르기나 모세기관지염의 과거력은 없었으며, 알레르기 질환의 가족력은 없었다.

진찰 소견: 내원 시 몸무게 8.7 kg (50-75 백분위수), 키 70.5 cm (75백분위수)였고, 외견상 병색은 없었으며, 흉부, 복부, 신경학적 진찰 및 발달은 모두 정상이었다. 환아의 입 주위, 항문 주위로 경계가 명확한 홍반성 발진이 관찰되었으며 두피와 손가락 및 발가락 끝부분에 인설, 막약낙설 및 소수포 등의 다양한 형태의 습진이 관찰되었다.(Fig. 1)

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구는 $11,600/\text{mm}^3$ 로 약간 증가되어 있었으며 C-reactive protein 0.04 mg/dL, erythrocyte sedimentation rate 3 mm/hr로 정상범위였다. 간 기능 검사에서 aspartate aminotransferase 85 IU/L, alanine aminotransferase 55 IU/L, alkaline phosphatase 383 IU/L로 약간 증가된 소견 보였으며 protein 6.3 g/dL, albumin 4.7 g/dL은 정상범위였다. 전해질 검사에서 Na, K, Cl, Ca, P, Cu은 모두 정상으로 확인되었다. 혈청 아연은 $39 \mu\text{g/dL}$ (정상범위, $70-150 \mu\text{g/dL}$)로 감소된 소견 보였으며 어머니에게서 측정된 혈청 아연 농도는 $56 \mu\text{g/dL}$, 모유에서 측정된 아연 농도는 $26 \mu\text{g/dL}$ (3-6개월 모유 수유 시 정상범위, $100-150 \mu\text{g/dL}^{5)}$ 로 둘 다 감소되어 있었다. 환아의 immunoglobulin (Ig) G, IgA, IgM, IgE는 모두 정상 범위 내에 있었으며, 알레르기 피부단자시험(prick test) 및 MAST에서 모든 항목이 음성으로 확인되었다.



Fig. 1. Skin lesions show erythematous patches and plaques involving the perioral, perineal and acral area.



Fig. 2. After 2 weeks of zinc supply, skin lesions show improving status.

치료 및 경과: 경구로 아연제제(5 mg/kg/day) 투약 3일째 입 주위 및 항문 주위 발진이 호전되었으며, 투약 5일째 손가락 및 발가락 끝의 인설, 막양낙설이 호전되었다. 투약 8-9일째 전신 피부병변이 현저히 호전되어 흔적만 약간 남아있는 정도였다. 투약 11일째 복부에 홍반성 발진 및 입주위에 소수포가 발생하였으나 13일경 호전되었고 이유식을 주로 하고 모유 수유는 줄여 갔다. (Fig. 2) 경구 아연제제를 20일간 복용 후 혈청 아연 농도가 정상(119 $\mu\text{g/dL}$)으로 회복되었음을 확인하였고, 이때 구리의 농도는 148 $\mu\text{g/dL}$ (정상범위, 75-145 $\mu\text{g/dL}$) 이었다. 아연제제를 5개월간 더 경구 복용 후 중단하였고, 아연 농도가 정상으로 된 후 더 이상 피부 증상은 없었다. 치료 중단 일년 후 내원 시 피부 증상의 재발은 없었고 아연 농도도 정상(113 $\mu\text{g/dL}$)이었다.

고 찰

아연은 체내에서 철(Fe) 다음으로 두 번째로 많은 미량 원소로⁶⁾ 체내 전체 아연량은 약 1.4-2.3 g이며,⁷⁾ 대부분은 근육(60%), 뼈(30%) 등의 세포 내에 존재하고 혈장 내 아연은 0.1%에 불과하여 빠른 회전을 보인다. 혈청 내 아연은 여러 단백질에 의해 운반되는데 70-80%는 알부민, 20%는 알파2-macroglobulin, 1-3%는 아미노산과 결합되어 있다.⁸⁾

아연 결핍은 아연의 공급 부족, 동화 작용과 관련된 이용량의 증가, 소변이나 대변을 통한 소실의 증가로 발생하는 것으로 설명되고 있다. 아연 결핍을 초래하는 선천적인 원인

으로는 창자병증 말단 피부염, 모유 내 아연 함량이 낮은 경우 등이 있고, 후천적 원인으로는 식이 중 아연 부족, 영양 결핍, 아연 흡수를 방해하는 섬유질과 phytate가 높은 음식, 아연 공급 없이 오랜 기간 비경구적 영양을 시행한 경우, 신경성 식욕 부진, 크론병, 낭성섬유증, 창자우회술 및 제한 식이가 있다. 아연은 재태 기간 전반에 걸쳐 태아 조직에 축적되나, 마지막 2-3개월에 집중적으로 이루어지므로, 미숙도에 비례하여 아연 축적이 낮아져 미숙아일수록 저아연혈증에 빠지기 쉽다.¹⁾ 또 나이가 어릴수록 성장에 필요한 아연 양이 많고 미숙한 소화기관으로 인해 위장관에서 아연 흡수 감소와 제거 증가로 아연 부족에 더 민감하다.⁹⁾

아연 transporter는 ZnT(SLC30)와 Zip(SLC39) 두 개의 solute-linked carrier gene family에 의해 encode된다. ZnT transporter는 세포로부터 아연 방류(efflux)를 촉진하거나 intracellular vesicles로 아연 transport를 촉진함으로 세포 내 아연 농도를 낮춘다. 반면에 Zip transporter는 세포 내로 아연 유입(influx)을 촉진하거나, intracellular vesicle로부터 아연 유리를 촉진하여 세포 내 아연 농도를 증가시킨다.¹⁰⁾

창자병증 말단 피부염은 모유에서 이유 후 영아기에 특징적인 피부 발진, 설사, 감염, 탈모증과 성장 부진으로 시작된다. 장 운반 장애로 인한 흡수 저하로 저아연혈증, 많은 수의 아연 금속효소(zinc metalloenzyme)의 활성화 저하와 면역 결핍을 초래하며, 아연 치료가 매우 효과적이다. 아연이 십이지장과 공장에서 세포 내로 형질막을 가로 질러서 흡수될 때 필요한 체장에서 분비되는 저분자량 아연결합 리

간드의 부족으로 초래된 아연 장 흡수의 부분적인 장애로 생기며, AE gene (SLC39A4: solute carrier family 39, member 4)은 염색체 8q24.3에 위치하며, 아연 유입 transporter인 Zip4를 encoding한다.¹¹⁾ 운반 장애로 인한 아연 흡수의 감소는 대사 경로를 조절하는 많은 아연 효소 기능의 장애와 함께, 많은 조직에서 심한 아연 결핍을 초래한다. 모유는 조제분유에 비해 아연 함량은 차이가 없으며, 수유를 계속할수록 모유 내 아연양은 오히려 감소하나, 분유에는 아연 흡수를 저해하는 고분자량 아연결합 리간드가 있어 창자병증 말단 피부염의 증상이 모유 수유아에서는 이유기 이후에 나타나며, 분유 수유아보다 늦게 나타난다. 창자병증 말단 피부염은 상염색체 열성으로 유전되어 형제의 30%가 이환되며, 치료는 평생 지속한다. 성인에서 만성 아연 결핍은 소뇌 질환, 파킨슨증, 대뇌피질의 위축 같은 신경계 질환을 야기할 수 있으므로,¹²⁾ 아연 농도는 3-6개월 간격으로 정기적인 추적 관찰이 필요하다.¹¹⁾ 이때 아연 섭취는 구리의 흡수를 감소시킬 수 있기 때문에 구리 농도의 검사도 함께 필요하다.

임상적으로 창자병증 말단 피부염과 구분이 어려우면서 저아연혈증이 있고 일시적 아연의 투여로 급속한 치유를 보이며 재발이 없는 일과성 증상성 아연 결핍증(Transient symptomatic zinc deficiency)이 전 비경구적 영양을 받는 영아, 분유를 먹는 미숙아들에서 후천적으로 나타날 수 있고, 아연 부족과 관련 없는 창자병증 말단 피부염 유사 발진이 메틸 말로닌 산증, 카르복실라제, 지방산, 유기산 및 아미노산 대사 장애에서 식이요법 중 나타날 수 있다.¹⁾

Lactogenic acrodermatitis (hypozincemia in infancy)는 모유 속의 아연 분비가 낮아서 생기고 모유 내 낮은 아연 농도로 진단하는데, 본 증례의 경우 모유 내 아연양이 감소되어 있어서 이것이 원인으로 생각되며, 아연 섭취와 이유 후 일 년이 지나서 검사한 아연 농도가 정상이고, 혈중 아연 농도가 정상이 된 이후 증상이 없음으로 증명되었다. Lethal milk mouse syndrome은 아연 방류 transporter gene인 ZnT-4의 mutation으로 어미 쥐의 모유에 아연이 부족하여 이를 섭취한 새끼쥐는 아연 결핍증상을 보여 생후 2주 이내에 죽게되며, ZnT-4는 유선의 상피세포와 뇌에서 풍부히 발현된다.¹³⁾ 그러나 사람에서 ZnT-4의 유전자 변이는 발견되지 않았고 ZnT-2를 encode하는 SLC30A2 genome에 mutation이 있는 두 여성에서 아연 농도가 낮은 모유가 생산되어 모유식이만 했던 신생아에서 아연 결핍증이 발생하였다는 보고가 있다.¹⁴⁾ 엄마의 영양 결핍이 있더라도 모유 내 아연 농도는 정상적으로 유지된다고 알려져 있다.

¹⁵⁾ 본 증례에서 모유 내 아연 농도가 낮은 원인은 엄마의 아

연 transporter 변이로 아연 함량이 낮은 모유를 생산하여 환아의 아연 결핍 증상이 출생 초기부터 발생하였을 가능성이 있다. 그리고 엄마의 낮은 혈청 아연 농도는 환아가 아토피피부염으로 진단받은 후 계란, 우유 등의 동물성 단백질을 철저히 식이 제한하여 생긴 것으로 추정되나, 엄마의 혈청과 모유의 아연 농도를 다시 검사하지 못하였고, 엄마의 아연 transporter 변이 검사를 시행하지 못해 좀더 확실하게 원인을 규명하지 못한 것이 이 논문의 약점이다.

그 밖에 창자병증 말단 피부염과 임상증상이 유사하나 치료가 아직 안되는 기능적 아연 결핍을 동반한 선천성 고아연혈증(hereditary hyperzincemia with functional zinc depletion)¹⁶⁾과 우성 유전되는 무증상 고아연 혈증(hyperzincemia without clinical symptoms)은 아주 드물다.¹⁷⁾

아토피피부염을 잘 일으키는 DS-nh 마우스들에게 4주간 아연 부족식이 후 피부 발진이 증가하고 포도상구균의 집락화가 증가되었고 transepidermal water loss가 증가되고 혈청 IgE의 증가, 몸무게 감소, 흉선 세포의 감소, 인터페론 감마와 인터류킨-13의 증가가 관찰되었다. 즉 아연 결핍은 아토피피부염을 잘 일으키는 DS-nh 마우스들에서 피부 각질세포의 세포자멸사 유도도 피부 장벽이 손상되고 포도상구균에 대한 저항력이 떨어지고 Th1/Th2 불균형으로 인해 아토피피부염 같은 증상의 악화를 초래하는 것으로 밝혀졌다.¹⁸⁾

몸 안의 아연 상태를 정확하게 평가할 수 있는 임상적 검사방법은 없다. 혈청 알부민 농도가 낮거나 감염, 패혈증 등이 있는 경우 혈장 아연 농도가 낮게 측정될 수 있으며 스트레스, 외상 등에 의해서도 수치가 변동 될 수 있어 혈청 검사로 아연 상태를 해석하기에는 제한점이 있다.¹⁹⁾ 즉 혈청의 아연이 조직이나 몸 전체에 저장되어 있는 아연의 양을 반영하지는 않으며, 혈청과 소변의 농도는 최근의 아연 섭취량만 반영된 것이다. 따라서 혈액 검사로 정상과 결핍 상태 사이의 구분이 명확하지 않으므로, 임상적으로 증상이 의심되면 아연을 투여한 후 체중 증가와 발진, 탈모, 설사가 빨리 호전되는 것으로 확인할 수 있다.¹⁾

아연 결핍증과 감별해야 할 질환으로는 고름딱지증(impetigo), 기저귀 발진, 지루성 피부염, 수포성 포피박리증, 건선, 펠라그라(Niacin and protein deficiency), 펠수지방산과 비오틴결핍증과 같은 영양관련 질환, 단풍 당뇨병이나 메틸말론산 뇨증의 치료 도중 발생한 이소류신 결핍증 등이 있다.¹⁾ 특히 뚜렷한 증상이나 징후가 나타나기 전에 아토피피부염으로 오진되는 경우가 많은데, 아연 결핍으로 인한 피부병변은 뺨, 턱 주위에 말발굽 모양으로 피부 발진이 존재하며, 아토피피부염에서는 기저귀차는 부위의 발진은 드문

데 반해 아연 결핍증에서는 회음부와 항문 주위에도 자주 발생하고, 병변의 가장자리에 비늘이 있는 미만성의 피부염을 보인다. 세균이나 칸디다 감염에 의한 손발톱 주위의 염증이 있을 수 있고, 아토피피부염 환아처럼 보낼 수 있지만 피부건조증이나 가려움증은 없다. 연장아에서 아토피피부염은 신체의 굴측에 병변이 있지만, 아연 결핍증에서는 팔꿈치나 무릎에서 병변을 볼 수 있다.²⁰⁾

소아의 아연 권장량은 하루 체중 kg당 황산아연은 5 mg/kg, 글루콘산 아연은 15 mg/kg이며, 아연 섭취 후 호전은 빨라 투약 후 5-10일 이내에 확인할 수 있다.¹⁾

요 약

아연 결핍으로 인한 피부 증상은 홍반성 인설, 습진성 혹은 수포성 병변이 비순구-음낭 등의 회음 부위, 신전 부위에 나타나고 곰팡이나 세균의 중복 감염이 잘 발생할 수 있어 아토피피부염과 감별 진단해야 하고, 식이 제한으로 아토피피부염 환아에게 아연이 부족하기 쉬운 아토피피부염 병변을 악화시킬 수도 있다. 저자들은 출생 2주 후 부터 발생한 입 주위, 항문 주위 및 두정부, 침단 부위의 피부 병변으로, 아토피피부염으로 오인되었던 6개월 된 모유 수유아에서 모유 내 아연 부족으로 초래된 아연 결핍을 진단하고 아연 보충 후 빠른 호전을 보이고 재발이 없었던 환아를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Leonard D, Koca R, Acun C, Cinar S, Estürk E, Ustündag G, et al. Visual diagnosis: three infants who have perioral and acral skin lesions. *Pediatr Rev* 2007;28:312-8.
2. Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:279-92.
3. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc and immunoresistance to infection in aging: new biological tools. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21: 205-8.
4. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:646-52.
5. Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Robertson AD, Hambidge KM. Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1030-6.
6. Vasák M, Hasler DW. Metallothioneins: new functional and structural insights. *Curr Opin Chem Biol* 2000;4:177-83.
7. Calesnick B, Dinan AM. Zinc deficiency and zinc toxicity. *Am Fam Physician* 1988;37:267-70.
8. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993;73:79-118.
9. Kiechl-Kohlendorfer U, Fink FM, Steichen-Gersdorf E. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Pediatr Dermatol* 2007;24:536-40.
10. Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr* 2004;24:151-72.
11. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:116-24.
12. Sandyk R. Zinc deficiency and cerebellar disease. *Int J Neurosci* 1991;60:21-6.
13. Huang L, Gitschier J. A novel gene involved in zinc transport is deficient in the lethal milk mouse. *Nat Genet* 1997;17:292-7.
14. Chowanadisai W, Lönnnerdal B, Kelleher SL. Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency. *J Biol Chem* 2006;281:39699-707.
15. Domellöf M, Lönnnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Hernell O. Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status. *Am J Clin Nutr* 2004;79:111-5.
16. Sampson B, Kovar IZ, Rauscher A, Fairweather-Tait S, Beattie J, McArdle HJ, et al. A case of hyperzincemia with functional zinc depletion: a new disorder? *Pediatr Res* 1997;42:219-25.
17. Smith JC, Zeller JA, Brown ED, Ong SC. Elevated plasma zinc: a heritable anomaly. *Science* 1976;193:496-8.
18. Takahashi H, Nakazawa M, Takahashi K, Aihara M, Minami M, Hirasawa T, et al. Effects of zinc deficient diet on development of atopic dermatitis-like eruptions in DS-Nh mice. *J Dermatol Sci* 2008;50:31-9.
19. Aggett PJ, Harries JT. Current status of zinc in health and disease states. *Arch Dis Child* 1979;54:909-17.
20. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol Ther* 2006;19:73-82.