

위장관 증세 위주로 발현하는 영유아기 우유 알레르기 질환의 3가지 임상 유형에 관한 고찰

대구효성가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, ¹영남대학교 의과대학 해부병리학교실

이정진 · 이은주 · 김현희 · 최은진 · 황진복
한창호 · 정혜리 · 권영대 · 김용진¹

The Three Types of Clinical Manifestation of Cow's Milk Allergy with Predominantly Intestinal Symptoms

Jeong Jin Lee, M.D., Eun Joo Lee, M.D., Hyun Hee Kim, M.D.
Eunjin Choi, M.D., Jin-Bok Hwang, M.D., Chang Ho Han, M.D.
Hai Lee Chung, M.D., Young Dae Kwon, M.D.
and Yong-Jin Kim, M.D.¹

Department of Pediatrics, Catholic University of Taegu-Hyosung School of Medicine;
¹Department of Pathology, Yeungnam University College of Medicine, Taegu, Korea

Purpose: During the first year of life, cow's milk protein is the major offender causing food allergy. Cow's milk allergy (CMA) affects 2~7% of infants, of which approximately one-half show predominantly gastrointestinal symptoms. We studied the clinical types of cow's milk allergy with predominantly gastrointestinal symptoms (CMA-GI) of childhood.

Methods: The retrospective study was performed on 30 (male 22, female 8) patients who had diagnosed as CMA-GI during 2 years and 3 months from March 1995 to June 1997.

Results: 1) Children with CMA-GI presented in the three types of clinical manifestation on the basis of time to reaction to milk ingestion: Quick (Q) onset (5 cases), Slow (S) onset (20 cases), Quick & Slow (Q&S) (5 cases). 2) Age on admission of the three groups was significantly different ($p < 0.05$): (Q onset: 81.4 ± 67.1 days, S onset: 31.9 ± 12.7 days, Q&S: 366.0 ± 65.0 days). Although the body weight at birth was 10~95 percentile in all patients, body weight on admission was different: (Q onset: 10~50 percentile, S onset: below 10 percentile, Q&S: 10~25 percentile). S onset group was significantly different compared with other groups ($p < 0.05$) and 90% of this one was failure to thrive below 3 percentile. 3) Peripheral leukocyte counts were as followings: (Q onset: $5,700 \sim 12,300/\text{mm}^3$, S onset: $10,000 \sim 33,400/\text{mm}^3$, Q&S: $5,200 \sim 14,900/\text{mm}^3$). Slow onset group was significantly different compared with other groups ($p < 0.05$). Serum albumin levels on admission were as followings: (Q onset: 4.2 ± 0.4 g/dl, S onset: 3.0 ± 0.3 g/dl, Q&S: 4.0 ± 0.3 g/dl). S

접수 : 2000년 1월 3일, 승인 : 2000년 2월 18일

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

Tel: 053) 650-4237, Fax: 053) 623-7507, E-mail: jbhwang@cuth.cataegu.ac.kr

onset group was significantly different compared with other groups ($p < 0.05$) and 85% of this one was below 3.5 g/dl. 4) Although morphometrical analysis on small intestinal mucosa did not show enteropathy in Q onset and Q&S groups, all cases of S onset revealed enteropathy: 45% of this one showed subtotal villous atrophy, 55 % showed partial villous atrophy. 5) Allergic reaction test to other foods was not performed in S onset group because of ethical problem and high risk in general condition. In Q onset group, allergic reaction to one or two other foods: soy formula, weaning formula and eggs. Q&S group revealed allergic reactions to several foods or to most of all foods except protein hydrolysate formula: eggs, potatoes, some kinds of sea food, apples, carrots, beef and chicken. 6) Serum IgE level, peripheral eosinophil counts, milk RAST, soy RAST, skin test were not significantly different among groups.

Conclusion: CMA-GI may present in three clinical ways on the basis of time to reaction to milk ingestion, typical clinical findings and morphologic changes in the small bowel mucosal biopsy specimens. This clinical subdivision might be helpful in diagnostic and therapeutic approaches in CMA-GI. Early suspicion is mandatory especially in S onset type because of high risks with malnutrition and enteropathy. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3: 30~40)

Key Words: Cow's milk allergy, Intestinal, Clinical manifestation

서 론

두드러기, 설사, 기침, 속 등 다양한 임상 증상으로 발현될 수 있는 우유 알레르기(cow's milk allergy, CMA)는, 생후 첫 일년 동안 소아의 약 2~7%에서 유발되며, 이들의 반수에서 위장관계 위주의 증세로 발현한다. 위장관 증세 위주로 발현하는 우유 알레르기(cow's milk allergy with predominantly gastrointestinal symptoms, CMA-GI)는 위장관 증세를 주소로 내원하여, 우유 유발 및 제거시험에 의한 유해 반응의 발현과 소실, 검사 소견의 악화와 회복의 상관 관계를 관찰하여 CMA로 진단되는 경우를 말한다¹⁾.

CMA-GI는 다양한 임상 유형들을 포괄하고 있는 복합적인 임상적 증후군이다. 따라서, 임상 증상, 발현 연령, 면역학적 검사 소견 등 단편적인 정보로 진단 및 치료 계획을 수립하고자 하면 혼란에 빠지기 쉽다²⁾. 임상 유형에 따라서는 수유에 따른 유해 반응의 발현시기가 1~2주 후 까지도 지연될

수 있고, 알레르기의 대표적인 증세인 두드러기 등 피부 점막의 반응보다 만성적인 설사와 구토증 등으로 주로 발현되기 때문에 우유와 임상 증상의 직접적인 관련성을 유추해 내기가 쉽지 않다. 또한, 피부반응검사, 면역학적 검사 등 일반적인 알레르기 진단 검사들의 진단적 민감도가 피부점막 증세 위주로 발현하는 CMA에 비하여 매우 낮아 진단적 효용성이 높지 않은 것으로 알려져 있다³⁾.

그러나, CMA-GI 환자군에는 구토, 설사 등 가벼운 위장관 증세부터 높은 사망률을 보이는 영아기 난치성 설사⁴⁾까지 다양한 임상적 스펙트럼을 보일 수 있어 신속한 진단 및 치료에 주의를 요하며, 우유를 포함한 대부분의 음식물에 유해 반응을 보이는 경우도 있어 이유식 등 식이 조절시 영유아의 적절한 성장을 위하여 세심한 주의를 기울여야 한다^{5,6)}. 따라서, 영유아기에 발현할 수 있는 위장관 증세와 임상소견, 검사소견 등을 바탕으로 다양한 유형의 CMA-GI를 조기에 감별하고, 진단 및 치료 계획의 수립시 각 유형의 특성을 반드시 고려하는 것이 매우 중요하다.

저자들은 급성, 만성 위장관 증세를 주소로 내원한 환자에서 우유 유발 및 제거시험을 통하여 CMA-GI로 진단된 환자들을 대상으로, 유발시험에 따른 유해 반응의 발현 양상 및 발현 시기를 근거로 3가지 임상유형으로 분류하고, 임상 소견, 소장 조직생검을 통한 병리학적 소견, 면역학적 검사소견, 추적 관찰 중 발현한 타 음식물에 의한 알레르기의 발현 유무를 비교 관찰하여, 이를 바탕으로 다양한 임상 유형들을 포괄하고 있는 복합적인 임상 증후군인 CMA-GI의 진단적 효용성을 높이고 효율적인 치료계획 수립에 도움을 주고자 한다.

대상 및 방법

1995년 3월부터 1997년 6월까지 대구효성가톨릭대학병원 소아과에 급성, 만성 위장관 증세를 주소로 내원하여 우유 제거 및 유발시험의 반응을 근거로 CMA-GI로 진단된 30명(남 22명, 여 8명)의 영유아를 대상으로 하였다. 자료 수집은 병력 기록지를 후향성으로 분석하였으며, 추적 관찰의 자료는 외래 방문 기록지와 전화 인터뷰를 통하여 얻었다.

유발시험에 따른 유해반응의 발현시기 및 양상에 따라 Hill 등⁷⁾의 보고를 근거로 3가지 임상 유형으로 분류하고, 이들의 입원당시 임상소견, 소장 생검조직의 형태학적 분석, 면역학적 검사소견, 추적 관찰 중 발현한 타 음식물에 의한 유해 반응의 발현 유무를 비교 관찰하였다.

3가지 임상 유형(Table 1)은 Quick (Q)형을 우유

Table 1. The Three Groups of Clinical Presentation of Cow's Milk Allergy with Predominantly Intestinal Symptoms

Predominant adverse reactions	Onset	Group
Urticaria, angioedema	<1 hour	Quick onset
Vomiting, diarrhea	1~24 hour	Slow onset
Mixed with Quick and Slow		Quick & Slow

유발시험 후 1시간이내에 두드러기형 발진 등이 발현한 례들로, Slow (S)형을 유해반응이 1시간에서 24시간내에 발현하였고, 구토와 설사, 창백 등의 반응을 보이는 경우로, Quick & Slow (Q&S)형을 Q형, S형 유해 반응이 함께 나타나는 경우로 분류하였다.

음식 및 보조적인 치료로 전신 상태의 안정을 보일 때 우유 유발시험을 시행하였다. Hill 등⁷⁾, Bishop 등⁸⁾의 방법을 근거로 유발시험 계획을 구성하였다. 분유 1/2 농도 20 ml를 오전 9시에 수유하고 금식 후 유해 반응의 유발 유무를 관찰하였고, 증상이 발현하면 수유를 중지하였다.

우유 유발시험을 시행하고 이때 유해반응을 보이는 경우 내시경하 소장 조직생검을 시행하였다. 외경 7.9 mm의 소아용 상부위장관내시경 GIF XP20 (Olympus, Japan)을 이용하여 2 mm 내경의 생검 통로(FB 21K)를 통하여 1.7 mm의 폭(open cup)을 가진 생검검자를 이용하였다. 전례에서 전처치 없이 시행되었으며, 생검은 바터씨 팽대부의 하부인 십이지장 제 2 혹은 3부위에서 3조각의 조직을 채취하였고, 고정하기 전 여과지 위에서 대물렌즈를 이용하여 향후 조직학적으로 수직 절편이 될 수 있도록 방향을 보정하였다. 염색 후 점막근육판(muscularis mucosa)에 수직이 되게 절단된 절편만을 연구 대상으로 하였다^{9,11)}.

소장 생검조직의 형태학적 계측은 헤마톡실린-에오신으로 염색된 조직을 100배의 배율 하에서 그림 장치(drawing attachment)(Olympus, Japan)를 광학 현미경에 연결하여 1칸이 5 mm인 모눈종이에 그려서 실측하였다¹¹⁾. 융모 높이(villous height)를 계측하여 Maluenda 등¹²⁾의 보고를 근거로 150~250 μm를 보이는 경우 부분융모위축(partial villous atrophy), 50~150 μm인 경우 아전융모위축(subtotal villous atrophy)이 있다고 판단하였다.

정상 대조군은 같은 연령군에서 잦은 구토, 체중 증가 실패, 빈혈 증상을 보여 원인 질환의 감별을 위하여 내시경을 시행한 환자로, 생검 당시 위장관 계통의 관련 질환을 발견할 수 없었고 음식물에 대한 알레르기 없이 정상적인 수유를 하며, 정상적

Table 2. Clinical and Laboratory Profiles of the Three Groups of Cow's Milk Allergy with Predominantly Intestinal Symptoms

Group	Age on Adm. (day)	BW on Adm. (percentile)	WBC (/mm ³)	S-Albumin (gm/dL)	Small Bowel Morphology	Other Foods Intolerance
Quick onset	81.4±67.1	25.0±15.4	9000±2371	4.2±0.4	WNL	A few foods
Slow onset	31.9±12.7	3.7±2.1	20085±6303	3.0±0.3	enteropathy	Not Done
Quick & Slow	366.0±65.0	17.0±7.5	9940±3450	4.0±0.3	WNL	Multiple foods

*Adm.: Admission; BW: Body weight; WNL: Within normal limits

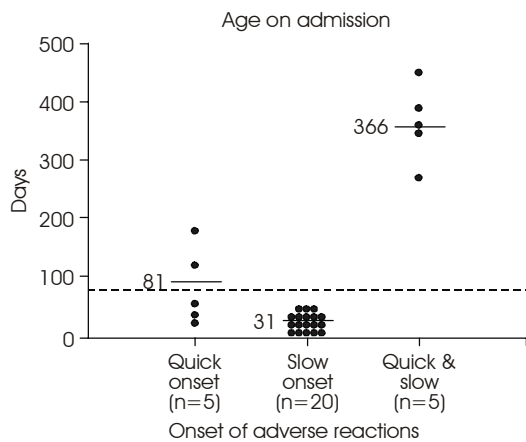


Fig. 1. Age on admission of the three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

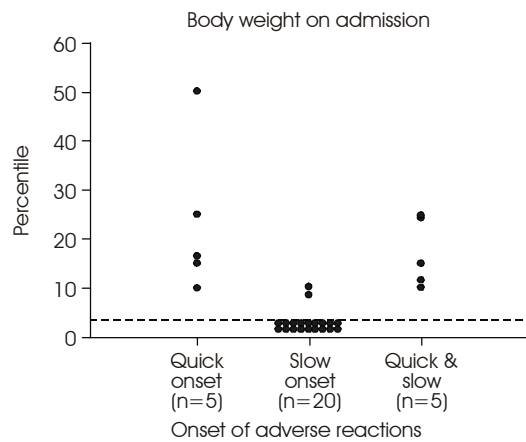


Fig. 2. Body weight on admission of the three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

인 소장 조직 소견을 보였던 5례를 대상으로 하였다. 통계치는 평균±표준편차로 기술하였으며, 통계적 방법은 Student's t-test, Mann-Whitney U test로 검증하여 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상환아의 유형별 분류(Table 2)

CMA-GI로 진단된 대상 환아 30명 중 Q형 5례, S형 20례, Q&S형 5례로, S형 환아가 가장 많았다.

2. 입원당시 연령 및 체중(Table 2)

입원당시 연령은 Q형 81.4±67.1일, S형 31.9±12.7일, Q&S형 366.0±65.0일로 각 유형에 따라 유

의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 1). 출생시 체중은 세군에서 모두 10~95백분위수로 정상범위로 차이를 보이지 않았으나, 입원시 체중은 Q형 10~50백분위수, S형 10백분위수 이하, Q&S형 10~25백분위수로 S형과 다른 유형간에 차이를 보였으며 ($p < 0.05$), S형 환아 중 18례(90%)에서 3백분위수 이하로 관찰되었다(Fig. 2).

3. 말초혈액검사상 백혈구 수, 혈중 알부민치 (Table 2)

Q형 환자군에서 5,700~12,300/mm³, S형 10,000~33,400/mm³, Q&S형 5,200~14,900/mm³로 S형과 다른 유형간에 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 3). 입원당시 혈중 알부민치는 Q형 4.2±0.4 g/dl, S

형 3.0 ± 0.3 g/dl, Q&S형 4.0 ± 0.3 g/dl로 S형과 다른 유형간에 유의한 차이를 보였으며($p < 0.05$), S형 환자 중 17례(85%)에서 혈중 알부민치가 3.5 g/dl 이하였다(Fig. 4).

4. 소장 조직생검의 형태학적 분석(Table 2)

융모의 높이는 Q형 412 ± 51 μm , Q&S형 472 ± 44

μm 로 대조군 448 ± 42 μm 와 유의한 차이를 보이지 않았으나, S형에서는 128 ± 46 μm 로 의미있는 감소를 보였으며($p < 0.05$), 9례(45%)에서 아전융모 위축증(subtotal villous atrophy), 11례(55%)에서 부분(partial) 융모 위축의 소견이 보여 전례에서 장병증(enteropathy) 소견이 관찰되었다(Fig. 5).

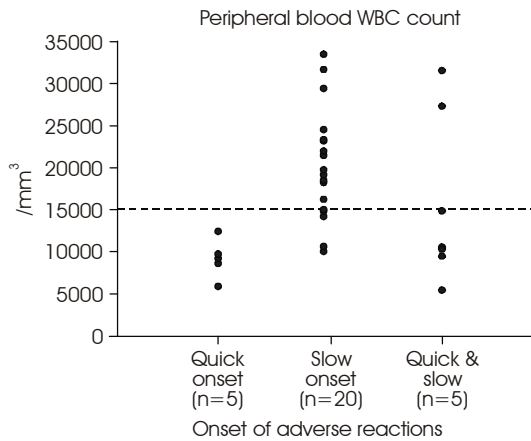


Fig. 3. Peripheral leukocytes count of the three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

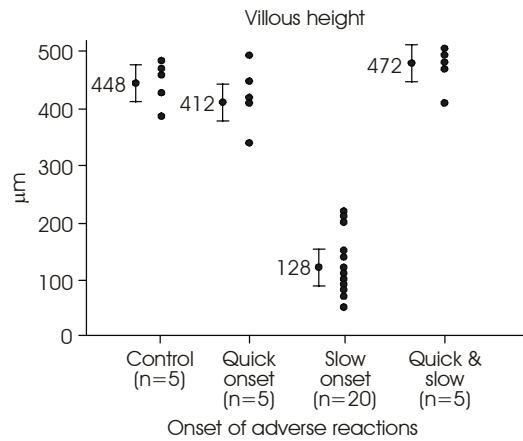


Fig. 5. Villous height in small intestinal biopsy specimen from the control and three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

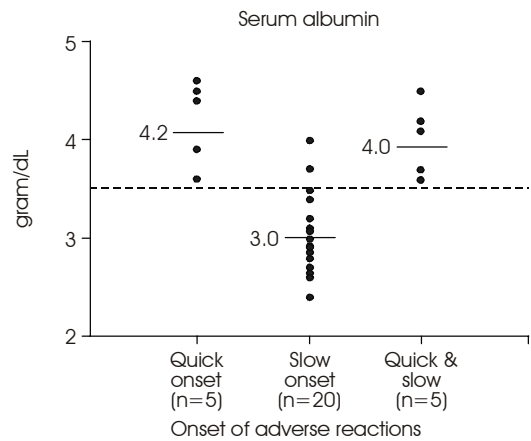


Fig. 4. Serum albumin level of the three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

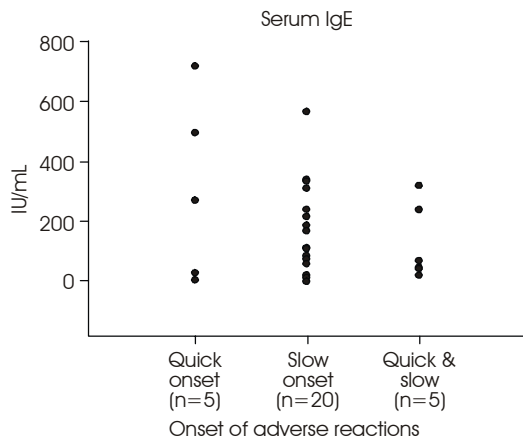


Fig. 6. Serum IgE level of the three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

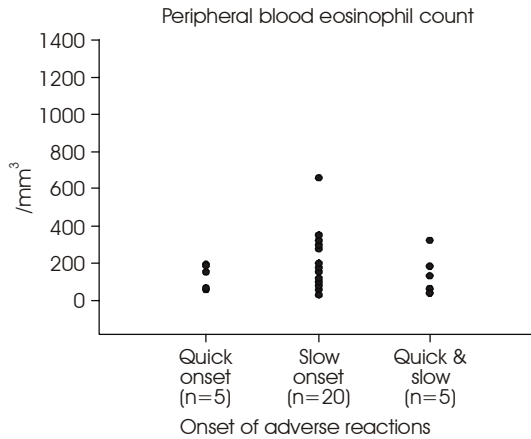


Fig. 7. Peripheral eosinophil count of the three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

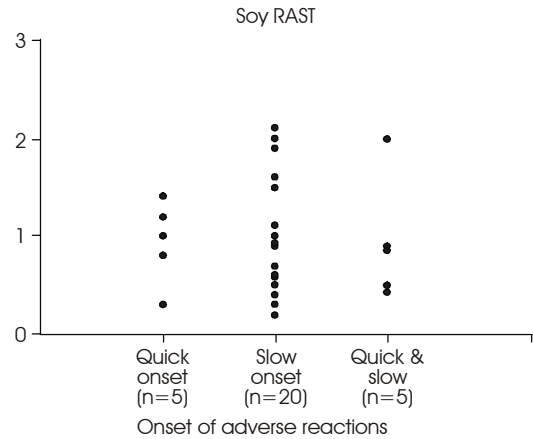


Fig. 9. Soy RAST of the three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

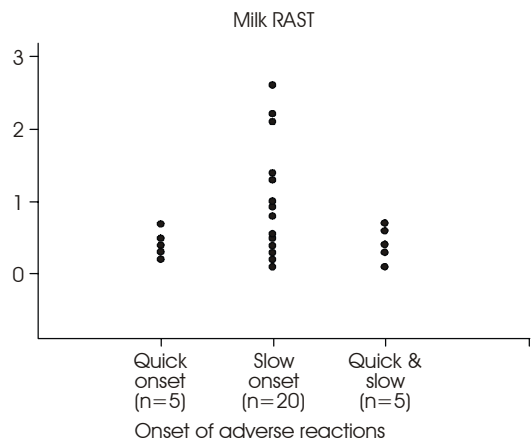


Fig. 8. Milk RAST of the three groups in cow's milk allergy with predominantly intestinal symptoms.

5. 추적 관찰 중 타 음식물에 대한 알레르기의 발현(Table 2)

S형의 환자군에서는 환자의 연령, 전신 상태의 불안정과 위험성을 고려한 윤리적 측면에 따라 유발시험을 시행하지 않았으며, Q형에서도 환자의 연령을 고려하여 다양한 유발시험은 제한하였으나, 대개 우유, 대두유, 이유식 분유, 계란 등 1~2가지의 음식물에 유해 반응을 보이는 것으로 관찰

되었다. Q&S형군에서는 연령에 따른 이유 식이의 필요성에 따라 다양한 유발시험이 시행되었으며, 계란, 감자, 새우 등 해산물, 두부, 사과, 당근, 쇠고기, 닭고기 등 환자에 따라 다양한 음식물에 유해 반응을 보이는 것으로 관찰되었다.

6. 혈중 IgE 치, 호산구수, 우유단백 RAST 치, 콩단백 RAST 치, 피부반응검사

세 유형간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (Fig. 6~9).

고찰

CMA의 임상적 발현은 피부점막, 호흡기, 위장관 증상과, 철결핍성빈혈, 저알부민혈증 등 방대한 임상 증상을 포괄하고 있으며, 임상 경과가 가벼운 피부 발진에서부터 생명에 위협을 줄 수 있는 영아기 난치성 설사까지 다양한 임상적 스펙트럼을 가진다. 따라서, 의학 발전의 변천에 따라 알레르기 증상의 발현 양상과 병리 기전을 바탕으로 우유 알레르기, 우유 불내성 등 다양한 이름으로 불리워져 왔다¹³⁾. 고전적으로 CMA는 피부 점막병변 위주로 발현하는 경우를 한정하여 명명되었으며, 위장관 증상을 보이는 CMA는 병리 기전이 명확히

밝혀지지 않아 비특이적인 명칭인 우유 불내성으로 불리다가, 최근에는 병리 기전에 대한 많은 연구가 보고되면서 넓은 의미의 CMA의 일부 질환군으로 일컬어지고 있다¹⁴⁾.

1992년 유럽 소아 소화기 영양 학회는 예상외로 드물지 않은 질환인 CMA-GI에 대한 진단적, 치료적 접근 방법에 대한 지침을 제시하였다¹⁾. CMA-GI는 위장관 증세 즉 급만성 구토, 설사를 포함하여, 성장 장애, 상하부 위장관 출혈, 속에 이르는 다양한 임상 증상을 주소로 내원하여 우유에 대한 유발 및 제거 시험에 따른 증상의 악화 및 호전을 관찰하여 진단된 경우로 설명하였으며, 일부 환자에서는 두드러기, 입술 부종 등 피부 점막 병변이 함께 관찰되기도 하나, 호흡기 증상을 동반하는 환자는 극히 드물다고 보고한 바 있다. CMA-GI의 임상적 진단은 첫째, 우유 제거에 따른 임상 증상, 검사 소견의 회복을 관찰하는 것이며, 이때 체중의 증가 및 정상 성장 곡선의 회복을 관찰할 수 있다. 둘째, 우유를 다시 주었을 때 임상 증상의 발현 시기 및 양상, 검사 소견의 악화를 관찰하는 것이다³⁾.

CMA-GI는 다양한 임상 유형들을 포괄하고 있는 복합적인 임상적 증후군으로, 수유에 따른 유해 반응의 발현시기가 1~2주 후까지도 지연될 수 있고, 두드러기 등 피부 점막의 반응보다 만성적인 설사와 구토증 등으로 발현되기 때문에, 우유와 임상 증상의 직접적인 관련성을 유추해 내기가 쉽지 않다. 또한, 일반적인 알레르기 진단 검사들의 진단적 민감도가 피부점막 증세 위주로 발현하는 CMA에 비하여 매우 낮아 진단적 효용성이 높지 않은 것으로 알려져 있다⁶⁾. 그러나, CMA-GI 환자군에는 간헐적인 구토 증세부터 치명적인 임상 경과를 보일 수 있는 영아기 난치성 설사, 상하부 위장관 출혈 등으로 이행되는 경우도 있어 신속한 진단 및 치료에 주의를 요하며, 우유를 포함한 대부분의 음식물에 유해 반응을 보이는 경우도 있으므로 이유식 등 식이 조절시 영유아의 적절한 성장을 위하여 세심한 주의를 기울여야 한다³⁾.

Lessof 등¹⁵⁾은 CMA 환자군에서 우유 유발시험에 의한 유해반응의 발현시기, 임상증상 및 면역학

적 검사소견 등을 근거로 1시간 이내에 유발증세가 발현하는 즉시형, IgE-의존형 반응으로 제한하여 임상 관찰하여 보면, 피부점막 증상이 주종을 이루고 피부반응 검사나 우유 RAST에 대개 예민도가 높은 것으로 보고하였다. Hill 등⁷⁾은 CMA 환자에서 우유 유발에 따른 유해 반응의 발현 양상과 시기를 근거로 45분 이내에는 두드러기, 혈관부종이, 45분에서 24시간 이내에는 구토와 설사 증상이, 24시간 이후에는 설사, 피부염, 천명이 발현한다고 보고한 바 있으며, Walker-Smith³⁾는 CMA-GI 환자군에서도 유해 반응의 발현 양상과 시기에 따라 특징적인 임상적 유형으로 감별될 수 있을 것으로 보고한 바 있다. 저자들은 Walker-Smith³⁾, Hill 등⁷⁾, Lessof 등¹⁵⁾의 보고를 근거로 CMA-GI를 우유 유발에 따른 유해 반응의 발현 양상과 시기에 따라 Q형, S형, Q&S형의 3가지 유형으로 분류, 비교 관찰하였다.

Q형은 대개 영아기에 발현하였으며, 심각한 체중 저하의 소견은 보이지 않았다. 말초혈액 검사상 백혈구 수의 상승이나, 혈청 저알부민혈증의 소견도 관찰되지 않았으며, 소장 조직 생검상 형태학적 이상을 보이는 장병증 소견도 관찰되지 않았다. 발병 연령층이 주로 우유만을 수유하는 시기로 윤리적인 측면을 고려하여 유발 시험이 다양하게 시도되지는 않았으나, 우유, 대두유, 이유식 분유, 계란 등 단일 식품에 유해 반응이 보이는 것으로 관찰되었으며, 여러 음식물에 알레르기를 보이는 경우는 흔하지 않은 것으로 판단되었다. 주의 깊은 유발시험으로 진단에 도움을 얻을 수 있으나 호발연령이 어린 영아기에 집중되어 있어, 속 등 심각한 증상의 발현에 주의를 요한다.

Q형은 급작스런 구토, 설사 등 위장관 증세와 함께 입술부종, 두드러기 등을 주소로 내원하게 되는데, 영양 상태는 비교적 좋은 편이며, 수유 후 증상 발현이 빨라 유해 반응과 유발 식품과의 관련성을 규정하기가 쉽다. 주로 모유를 수유하던 영아가 어머니의 질병 상황 등으로 분유를 수유하게 되면서 발생하는 경우가 많다. 모유, 단백질수분해물의 이용이 필요하며, 일부에서는 대두 분유도 비

교적 유해 반응 없이 수유할 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

검사 소견으로 혈중 IgE 상승과 우유 RAST, 피부 반응 검사에 양성 소견을 보이는 수가 많아 진단적 도움을 얻을 수 있으며, 연령이 증가하면서 흡인성 알레르겐에도 노출되면 반응을 보일 수 있어 전반적인 아토피성 경향을 보이는 특성이 있다고 알려져 있다¹⁶⁾. 본 연구의 증례에서는 IgE 상승, RAST, 피부 반응 검사 등에서 타 군에 비하여 의미있는 상승이나 양성 반응을 보이지 않았으나, 추후 더 많은 증례들로 검증되어야 할 것으로 사료된다.

S형은 대개 생후 3개월 이내의 어린 영아기에 주로 나타나며, 입원 당시 체중이 증례의 90%에서 3백분위수 이하의 성장 장애 소견을 보여, 심각한 영양 장애를 주소로 내원하였다. 대부분의 증례에서 말초 혈액검사상 백혈구증다증과 저알부민혈증이 관찰되었으며, 소장 조직 생검상 용모의 부분 혹은 아전위축이 전례에서 관찰되어 장병증의 소견을 보였다. 타 음식물에 의한 유발 검사는 심각한 영양 장애를 보이는 어린 영아에서 음식물 유발시험은 윤리적 측면에서 엄격히 제한되어 있으므로 시행하지 않았다. 혈중 IgE 치, 우유 RAST, 피부 반응 검사 등에 의미있는 소견이 관찰되지 않아 진단적 도움을 얻을 수 없었다.

만성설사를 동반한 성장장애를 주요 증상으로 보이는 Slow형 환아군에서 내시경을 이용한 소장 생검을 통하여 특징적인 병리 소견 즉 장병증이 관찰되었는데, 이를 우유 과민성 장병증(cow's milk-sensitive enteropathy, CMSE)의 질환군으로 일컫는다^{3,7)}. CMSE는 영유아기의 일시적인 질환으로, CMA-GI 중 장병증을 보이는 대표적인 질환의 하나로, 흔히 불리워지던 영아기 난치성 설사의 주요 원인 중 하나로 간주된다⁶⁾. CMSE는 글루텐 과민성 장병증(gluten-sensitive enteropathy) 즉 만성 소화 장애 질환인 celiac 병과는 달리 대개 생후 2세경까지 호전을 보이는 일시적 질환이며, 성장장애를 동반한 만성설사, 구토 등 다양한 양상의 위장관 증상을 보일 수 있고, 증상의 발현 및 호전에 따른

소장생검 조직의 손상 및 회복의 소견이 특징적이다. 소장생검 조직의 관찰을 통하여 용모의 위축, 음와(crypt)의 비후와 함께 만성적인 염증세포의 침윤, 병변의 부위가 전 점막에 분포되어 있지 않고 부분적 장병증(patchy enteropathy)으로 관찰되는 등을 확인하는 것이 질병의 진단에 필수적인 조건으로 설명되고 있다^{12,14,16,17)}.

우유 제거에 의한 반응의 관찰은 단백질수분해물의 이용이 필수적이며, 대두 분유 등에 의한 잦은 유발시험은 속, 만성설사, 성장 장애, 괴사성 장염, 패혈증 등의 위험이 있어 주의를 요한다⁵⁾. 입원당시 우유 제거에 의한 반응이 명확하고, 소장 조직생검상 적합한 병리소견을 보이면 추가적인 유발시험은 필요하지 않고, 대개 생후 1세경까지 유발시험을 보류하는 것이 원칙으로 알려져 있다¹⁶⁾. S형은 어린 영아기에 심각한 성장장애를 동반하여 주로 발생함으로 유발시험으로 인한 위험이 매우 높을 수 있다. 따라서, 이러한 유발검사는 진단을 위하여 필수적인 도구는 아니며, 초기의 임상적, 병리적 소견이 진단적 기준에 부합된다면 필요하지 않을 수도 있으며, 특히, 일반적인 Goldman 방식의 유발시험을 엄격하게 시행하는 것은, 특히 어린 영아에서는, 더 이상 유용성이 없는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

Walker-Smith¹⁶⁾는 식품 과민성 장병증(food sensitive enteropathy)을 과민한 식품에 대한 소장 점막의 손상을 특징으로 하면서, 그 손상은 음식물의 제거로 회복될 수 있으며, 다시 유발시험을 통하여 재발되어지는 경우로 정의하여, CMSE와 같은 일시적인 경우와 celiac 병으로 대표되는 영구적인 장애의 경우로 나누어 설명하였다. 그러나 CMSE는 celiac 병과는 달리 유전적 소인을 갖지 않으며, 일시적 질환으로 우유 단백질에 의한 경우가 가장 잘 알려져 있으며, 대두단백, 계란, 생선, 닭고기, 쇠고기, 돼지고기, 새우 등 해산물, 감자 등도 영유아기에 일시적으로 소장 점막의 손상을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

Q&S형은 대개 영아기 후반 및 유아기 초기에 발현하였으며, 경미한 체중 저하의 소견을 보였으

나, 심각한 성장 장애는 관찰되지 않았다. 말초 혈액검사상 백혈구증다증이나 혈청 검사상 저알부민 혈증은 관찰되지 않았다. 소장 조직의 생검에서도 특기할 장병증의 소견이 관찰되지 않는 정상 소견을 보였다. 혈중 IgE 상승과 우유 RAST, 피부 반응 검사 등에 의미있는 소견이 관찰되지 않아 진단적 도움을 얻을 수 없었으나, 증례수의 제한으로 향후 추가적인 검증이 필요하리라 판단되었다. 타 음식물에 대한 알레르기는, 왕성한 이유기에 해당함으로 다양한 음식물에 대한 유발시험이 시도되어, 대두 분유, 계란, 감자, 새우 등 해산물, 두부, 사과, 당근, 쇠고기, 닭고기, 참기름 등 단백질수분해물 이외의 거의 모든 음식물에 유해반응을 보이는 경향을 띄었다.

Q&S형 CMA-GI는 이유식의 적극적인 이용 연령에 해당하며 다양한 음식물에 의한 유발시험이 행하여 질 수 있다. 이때, 개인에 따른 차이를 보이는 하나 여러 음식물에 피부점막 병변 및 위장관 증세의 알레르기를 동시에 나타내는 것이 특징이다. 다양한 음식물에 대한 다양한 양상의 알레르기를 확인하기 위하여 이중 맹검에 의한 유발 시험이 도움을 줄 수 있다. 소장 생검조직은 정상 소견을 보이며, 우유 제거시험에 의하여 임상적인 증상이 부분적으로 호전이 될 뿐 완전한 회복을 보이지 않는 경우도 있다. 정상적인 성장을 위한 균형잡힌 식단의 구성에 주의하여야 하며, 부모에게 이러한 질병의 양상과 예후에 대한 교육이 매우 중요하다³⁾.

CMA-GI는 유발 시험에 따른 유해 반응의 발현 시기 및 양상에 따라 3가지 유형으로 분류될 수 있으며, 이들의 임상소견, 소장생검조직 소견, 면역학적 검사 소견, 타음식물에 대한 알레르기 발현 유무 등에서 각 유형별로 특징적인 양상을 관찰할 수 있다. 다양한 임상 유형들을 포괄하고 있는 복합적인 임상적 증후군인 CMA-GI는 임상 양상의 관찰과 추가적인 검사 소견에 따른 임상 유형별 비교, 분석을 이용하여 감별 진단하는 것이 진단 및 치료적 접근에서 효용성이 높을 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 위장관 증세 위주로 발현하는 우유 알레르기(cow's milk allergy with predominantly gastrointestinal symptoms, CMA-GI)는 유발시험 후 유해 반응의 발현시간이 즉각적이지 않아 병력청취를 통하여 우유와 발현 증상의 관련성을 의심하기가 쉽지 않다. 또한, 가벼운 구토, 설사 증상부터 괴사성 장염의 발병처럼 높은 사망률을 보이는 경우까지 임상적 스펙트럼이 다양하며, 감염성 질환 등 타 질환과의 철저한 감별진단이 요구되나 어려운 경우가 많다. 저자들은 CMA-GI를 3가지 임상유형으로 분류하여 진단적 효용성을 높이고, 효율적인 치료계획 수립에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 1995년 3월부터 1997년 6월까지 대구효성가톨릭대학병원 소아과에 급, 만성 설사 등 위장관 증세를 주소로 내원하여 우유제거 및 유발시험의 반응을 근거로 CMA-GI로 진단된 30명(남 22명, 여 8명)의 영유아를 대상으로 우유 유발 시험에 따른 유해반응의 발현시기 및 양상에 따라 3가지 임상 유형으로 분류하고, 입원당시 임상소견, 유해반응의 양상, 면역학적 검사소견, 소장 생검조직의 형태학적 분석 등을 이용하여 각 유형을 비교 관찰하였다. Quick (Q)형은 우유 유발시험 후 1시간 이내에 두드러기형 발진 등이 발현한 경우로, Slow (S)형은 유해반응이 1시간에서 24시간 사이에 발현한 경우로, Quick & Slow (Q&S)형은 Q형과 S형의 증상이 함께 나타나는 경우로 분류하였다.

결 과:

- 1) 대상환아 30명 중 Q형 5례, S형 20례, Q&S형 5례로, S형의 환아가 가장 많았다.
- 2) 입원당시 연령은 Q형 81.4±67.1일, S형 31.9±12.7일, Q&S형 366.0±65.0일로 각 유형에 따라 호발 연령의 차이를 보였다($p < 0.05$). 입원당시 체중은 Q형 10~50백분위수, S형 10백분위수 이하, Q&S형 10~25백분위수로 S형과 다른 유형간에 차

이를 보였으며($p < 0.05$), S형 환아 중 90%에서 3백 분위수 이하로 관찰되었다.

3) 입원당시 말초혈액검사상 백혈구수는 Q형 5,700~12,300/mm³, S형 10,000~33,400 /mm³, Q&S형 5,200~14,900/mm³로 S형과 다른 유형간에 차이를 보였다($p < 0.05$). 입원당시 혈중 알부민치는 Q형 4.2±0.4 g/dl, S형 3.0±0.3 g/dl, Q&S형 4.0±0.3 g/dl로 S형과 다른 유형간에 차이를 보였으며($p < 0.05$), S형 환아 중 85%에서 혈중 알부민치가 3.5 g/dl 이하였다.

4) 소장 조직생검의 형태학적 분석에서 용모의 높이는 Q형, Q&S형은 정상 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으나, S형에서는 의미있는 감소를 보였으며($p < 0.05$), 45%에서 아전 용모위축(subtotal villous atrophy), 55%에서 부분(partial) 용모위축의 소견이 보여 전례에서 장병증(enteropathy) 소견이 관찰되었다.

5) 추적 관찰 중 타 음식물에 대한 알레르기의 발현은 S형의 환아군에서는 환아의 연령, 전신 상태의 불안정과 위험성 등 윤리적 측면을 고려하여 유발시험을 시행하지 않았으며, Q형에서도 환아의 연령을 고려하여 다양한 유발시험은 제한하였으나, 대개 우유, 대두유, 이유식 분유, 계란 등 1~2가지의 음식물에 유해 반응을 보이는 것으로 관찰되었다. Q&S형군에서는 연령에 따른 이유 식이의 필요성에 따라 다양한 유발시험을 시행하였으며, 계란, 감자, 새우 등 해산물, 두부, 사과, 당근, 쇠고기, 닭고기 등 환자에 따라 다양한 음식물에 유해 반응을 보이는 것으로 관찰되었다.

6) 입원당시 혈중 IgE치, 호산구수, 우유단백 RAST치, 콩단백 RAST치, 피부반응검사는 유형간에 차이를 보이지 않았다.

결론: 위장관 증세 위주로 발현하는 우유 알레르기는 유발 시험에 따른 유해 반응의 발현 시기 및 양상에 따라 3가지 유형으로 분류될 수 있으며, 이들의 임상소견, 소장생검조직 소견, 면역학적 검사 소견, 타 음식물에 대한 알레르기 발현 유무 등에서 각 유형별로 특징적인 임상 양상을 관찰할 수 있으며, 이들 소견을 비교, 분석하여 감별 진단

하는 것이 CMA-GI의 진단 및 치료적 접근에서 효용성이 높을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Savilahti E, Heyman M, MacDonald TT, Navarro J, Stern M, Strobel S, et al. Diagnostic criteria of food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:108-12.
- 2) Kerner JA. Formula allergy and intolerance. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:1-25.
- 3) Walker-Smith JA. Diagnostic criteria for gastrointestinal food allergy in childhood. *Clin Exp Allergy* 1995;25:S20-2.
- 4) Avery GB, Villavicencio O, Lilly JR, Randolph JG. Intractable diarrhea in early infancy. *Pediatrics* 1968; 41:712-22.
- 5) 신중원, 황경원, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리 등. 생후 3개월내에 발생한 영아기 난치성 설사 환아의 임상 소견 및 치료 방침에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1995;38:936-45.
- 6) 권영락, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리, 권영대. 영아기 난치성 설사 환아의 추적 관찰에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1995;38:1515-24.
- 7) Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunological findings. *J Pediatr* 1986;109:270-6.
- 8) Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116:862-7.
- 9) Granot E, Goodman-Weil M, Pizov G, Sherman Y. Histological comparison of suction capsule and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:397-401.
- 10) Branski D, Faber J, Shiner M. A comparison of small intestinal mucosal biopsies in children obtained by blind suction capsule with those obtained by endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:194-6.
- 11) 황진복, 김용진. 우유 과민성 장병증에서 소장 생검조직의 형태학적 계측을 이용한 정량적 분석. *대한소아 소화기영양학회지* 1998;1:45-55.
- 12) Maluenda C, Phillips AD, Briddon A, Walker-Smith JA. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in food-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:349-56.

- 13) Polanco I. Current status of digestive intolerance to food protein. *J Pediatr* 1992;121:S108-10.
 - 14) Walker-Smith JA, Murch S. Gastrointestinal food allergy. In: Walker-Smith JA, Murch S. *Disease of the small intestine in childhood*. 4th ed. London: ISIS Medical Media Co, 1999:205-34.
 - 15) Lessof MH, Wraith DG, Merrett TG, Merrett J, Buisseret PD: Food allergy and intolerance in 100 patients. *Q J Med* 1980;195:259-71.
 - 16) Walker-Smith JA. Food sensitive enteropathy: Overview and update. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:545-9.
 - 17) Walker-Smith J, Harrison M, Kilby A, Phillips A, France N. Cow's milk sensitive enteropathy. *Arch Dis Child* 1978;53:375-80.
-