

우유 과민성 장병증(cow's milk-sensitive enteropathy)의 장기 추적관찰

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

송애령 · 최은진 · 한창호 · 정혜리 · 권영대 · 황진복*

A Follow-Up Study of Cow's Milk-Sensitive Enteropathy: Clinical Outcome

Ae Ryong Song, M.D., Eunjin Choi, M.D., Chang Ho Han, M.D.
Hai Lee Chung, M.D., Young Dae Kwon, M.D. and Jin-Bok Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Taegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Following up the cases of cow's milk-sensitive enteropathy (CMSE), We observed the development of clinical tolerance with cow's milk and other foods. We investigated the clinical outcome of CMSE.

Methods: We reviewed the clinical records of patients who had been admitted and diagnosed as CMSE by responses to cow's milk challenge and elimination test and the findings of small intestinal biopsy at Department of Pediatrics, Taegu Catholic University Hospital from March 1992 to March 1997. All of them were being fed with protein hydrolysate before 6 months old, and tried cow's milk and other foods challenge test at following each two month. Twenty-one cases of them returned to be followed. The age at admission was 30.7 ± 8.8 (18~47) days old and at survey was 43.4 ± 23.7 (16~84) months old.

Results: 1) Although the body weight at birth of the patients was 25~75 percentile, all on admission was below 3 percentile. The body weight on interview was 25~75 percentile. 2) The development of clinical tolerance in cow's milk was observed at 16~24 months of age and the tolerance rate was 61% at 12 months of age, 90% at 16 months of age. The development of clinical tolerance in other foods was observed at 10~24 months of age and the tolerance rate was 33% at 12 months of age, 80% at 18 months of age. 3) Adverse reactions after challenge test with cow's milk were observed at 19 cases, manifested as vomiting (31%), diarrhea (31%), irritability or lethargy (21%), skin rash (10%), and abdominal distention (5%). 4) Comparing serum IgE and milk RAST positive group on admission (5 cases) and negative group on admission (16 cases),

접수 : 2001년 2월 15일, 승인 : 2001년 2월 26일

책임저자 : 황진복, 704-915 대구광역시 달서구 성당 1동 261-1번지 미래빌딩 4층, 한영 한마음 연합 소아과의원

Tel: 053-654-3860, Fax: 053-654-3878, E-mail: pedgi@korea.com

*현재 한영 한마음 연합 소아과의원 재직 중임.

there was no significant difference at the age of tolerance in cow's milk ($p > 0.05$), the age of tolerance in other foods ($p > 0.05$), allergy history in family, and the incidence of other allergic diseases. 5) The history of family allergy was observed in 3 cases (14%) in 21 patients and 3 cases (14%) showed rhinitis, urticaria or asthma through a follow-up interview.

Conclusion: The development of clinical tolerance in cow's and other foods was sharply increased at 12 months of age and most of all tolerated within 24 months of age. CMSE is a temporary disorder of infancy. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 4: 47~53)

Key Words: Cow's milk-sensitive enteropathy, Clinical outcome, Tolerance, Follow up

서 론

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 반응(adverse reactions)의 발현과 소실, 검사 소견의 악화와 회복의 상관 관계를 관찰하여 우유 알레르기로 진단되는 경우이다¹⁾. 우유 과민성 장병증 (cow's milk-sensitive enteropathy, CMSE)은 CMA-GI의 대표적 질환의 하나로²⁾, 우유를 섭취하였을 때 임상 증세의 발현과 함께 소장 점막의 조직학적 손상이 관찰되며, 우유를 식단에서 제거하면 임상 증세의 소실과 함께 병변이 사라지고, 다시 유발 검사를 시행하면 증세의 발현과 점막 병변이 재발되는 임상적, 병리적 소견으로 진단된다^{3,4)}.

식품 과민성 장병증(foods-sensitive enteropathy)의 대표적인 질환으로는 celiac병 즉 글루텐 과민성 장병증(gluten-sensitive enteropathy)이 국내에서는 드문 질환이나 서구 유럽에서는 흔한 질환으로 알려져 있다. Celiac병과 CMSE는 식품에 의하여 유발되는 유사한 소장 점막의 조직학적 병변과 식이 조절이 필요하다는 공통적인 임상적, 병리적 속성을 보이는 질환인데, celiac병은 유전성을 띄는 영구적인 질환으로, CMSE는 유전적 소인이 관찰되지 않는 일시적인 질환으로 알려져 있다^{5,6)}. 한편,

영유아기에 피부 점막 병변 위주로 발현하는 흔히 일컫는 우유 알레르기(classic cow's milk allergy, CMA)는 대개 3~13세가 되면 호전되는 속성을 보인다고 한다⁷⁾.

본 연구의 목적은 CMSE로 진단된 환자들을 장기 추적 관찰하여 CMSE가 영유아의 일시적인 질환인지를 확인하고, 우유 및 타 식품에 대한 내성(tolerance)의 시기를 확인하여 향후 단백질수분해물의 수유 기간, 이유식의 시작 시기 선정 등 CMSE 환자에서 장기간의 추적 관찰시 참고 자료로 활용하고자 하며, CMSE 환자에서 면역학적 검사의 의미, 타 알레르기 질환의 발현 빈도, 가족력 등도 확인하고자 한다.

대상 및 방법

1992년 3월부터 1997년 3월까지 대구가톨릭대학 병원 소아과에 CMA-GI로 진단된 환자 중 황과 김³⁾이 보고한 방법에 따른 내시경하 소장 점막의 조직생검 소견을 근거로 CMSE로 진단된 21명(남 12명, 여 9명)의 영유아를 대상으로 하였다. 자료 수집은 병력 기록지를 후향성으로 분석하였으며, 추적 관찰의 자료는 외래 방문 기록지와 전화 인터뷰를 통하여 얻었다. 추적 관찰 기간은 생후 16~84개월로 평균 생후 43.4±23.7개월이었다. 혈중 IgE, 우유 RAST 등 면역학적 검사 소견, 우유 및 타 음식에 대한 내성 시기, 발현 증상, 알레르기 질

Table 1. 우유 과민성 장병증 환자의 추적 관찰 계획서

<p>생후 6개월까지는 절대적으로 단백질수분해물만 수유하게 한다. 생후 6개월에 분유로 유발시험을 시행하고, 불내성을 보이는 경우 약 2개월 간격으로 재시행한다. 이유식은 생후 6개월 이후에 시작하며, 타 식품에 대한 유발시험을 시행한다. 유제품, 새우, 계, 땅콩, 계란 흰자위 등 알레르기의 소인이 강한 음식들을 제한한 연령별 이유 식단표를 이용한다. 식이 일기를 작성하고 2개월에 한차례 의사와 영양사의 영양 평가를 받는다.</p>
--

환 동반 유무, 가족력 등을 확인하였다.

CMSE환자에 대한 추적 관찰은 지금까지 보고된 자료^{1,2,5,6)}들을 참고하여 유발시험에 의한 환자의 위험도를 최소화할 수 있는 윤리적 측면을 고려하여 Table 1과 같이 추적 관찰 계획서를 작성하여 이용하였다.

우유 및 타 식품에 대한 내성은 공식적인 유발 시험을 통하여 하루 300 cc 이상의 우유 혹은 이에 준하는 유제품, 타 식품을 섭취하고 유해 반응없이 4주 이상이 경과한 경우로 정의하였다⁸⁾.

통계치는 평균±표준편차로 기술하였으며, 통계적 방법은 Student's t-test, Mann-Whitney U test로 검증하여 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 하였다.

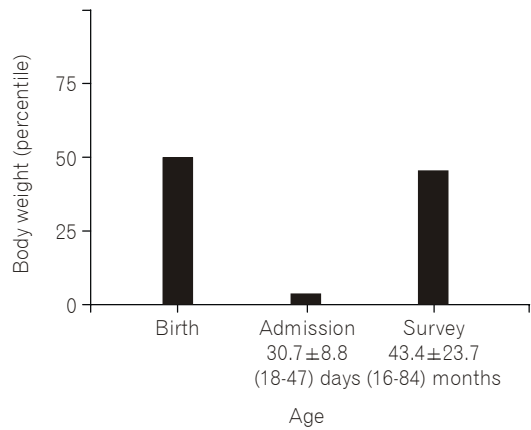


Fig. 1. Birth weight and serial changes in body weight during follow-up in cow's milk-sensitive enteropathy.

결 과

1. 대상 환자의 연령에 따른 체중 변화

출생시 체중은 전례에서 25~75 백분위수이었다. CMSE 진단 당시 연령은 30.7±8.8 (18~47)일, 체중은 전례에서 3 백분위수 이하였으며, 설문 당시 연령은 43.4±23.7 (16~84)개월, 체중은 전례에서 25~75 백분위수이었다(Fig. 1).

2. 우유 및 타 식품에 내성을 보인 연령

우유를 먹어도 내성을 보였던 최종 연령은 6~24개월로 생후 12개월에 61%, 생후 16개월에 90%의 내성률을 보였으며, 평균 생후 12.6±3.7개월이었다(Fig. 2). 나이에 적합한 식이 가능한 모든 식품에 내성을 보였던 연령은 생후 10~24개월로 생후 12개월에 33%, 생후 18개월에 80%의 내성률을

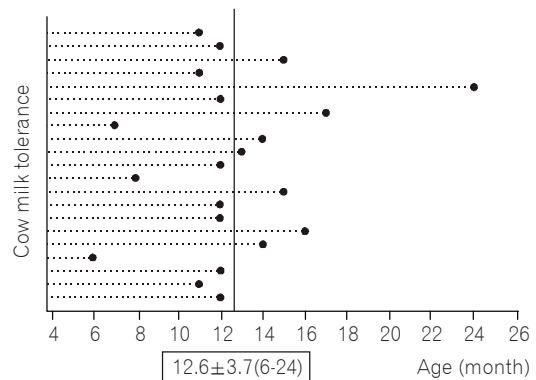


Fig. 2. The age of cow's milk tolerance of patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

보였으며 평균 생후 15.5±3.7개월(Fig. 3)로 생후 2세 전까지 전례에서 우유를 포함한 나이에 적합한 식이 가능한 모든 식품에 내성을 보였다.

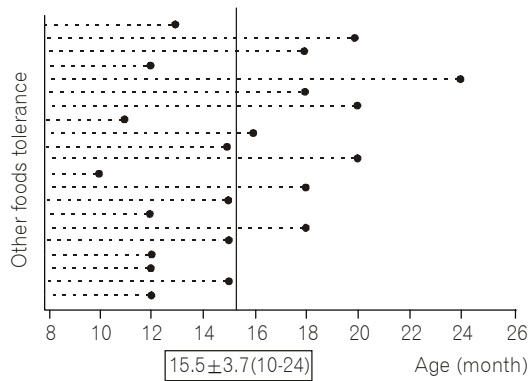


Fig. 3. The age of all foods tolerance of patients with cow's milk-sensitive enteropathy.

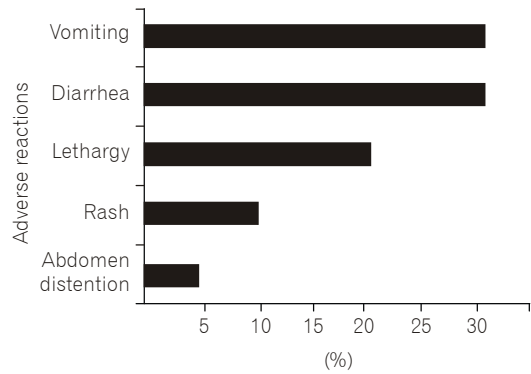


Fig. 4. Adverse reactions after challenge tests with cow's milk formula in cow's milk-sensitive enteropathy.

Table 2. Comparison of Variables between Serum IgE and Milk RAST Positive Cases and Negative Cases in Cow's Milk-Sensitive Enteropathy.

	Cow's milk tolerance*	Foods tolerance**	Allergic disease	Allergic family Hx.
Serum IgE & milk RAST positive (n=5)	12.6±3.9 [†] (6~24)	14.8±3.2 (11~18)	1/5	0/5
Serum IgE & milk RAST negative (n=16)	12.6±3.6 (7~16)	15.7±3.9 (10~24)	2/16	3/16

*p>0.05, **p>0.05, [†] Mean±SD (range), months

3. 우유 유발 시험에 따른 유행 반응 양상

우유 유발시험에 따라 관찰된 유해반응 19회 중 구토(31%), 설사(31%), 보챌 혹은 기면(21%), 발진(10%), 복부팽만(5%)의 증세를 보였다(Fig. 4).

4. 타 알레르기 증상의 발현 및 알레르기 가족력

아토피성 피부염, 기관지 천식, 비염의 병력을 가진 환아는 중등도 이상의 증상이 1례(4%)에서, 경도의 증상이 2례(9%)에서 관찰되었으며, 가족 중 알레르기 병력을 가진 환아는 3례(14%)이었다.

5. 혈중 IgE와 우유 RAST 양성군과 음성군

CMSE 진단 당시 혈중 IgE와 우유 RAST에 양성

을 보인 5례와 음성을 보였던 16례를 비교하여, 우유 내성시기(p>0.05), 타 식품에 대한 내성 시기(p>0.05), 타 알레르기 질환의 발현 유무, 알레르기 가족력에서 의미있는 차이가 관찰되지 않았다 (Table 2).

고 찰

단백가수분해물을 수유하고 있는 CMSE 환자에서 이른 시기에 혹은 잦은 유발 시험은 아나필락시스 속 등 심각한 위험을 내포하고 있으므로 환자에 대한 윤리적 측면 등을 고려하여 유발 시험 시기의 선택에 매우 신중하여야 한다⁶⁾. 그러나 단백질가수분해물의 가격이 비싸며, 맛이 다소 떨어지

며, 묽고 잦은 변을 보인다는 점과 연령이 증가하면서 타 식품에 대한 환자의 욕구를 충족하여 주어야 한다는 점 등 또한 고려하여야 한다. 즉 부적절하게 장기간 단백질수분해물을 수유하는 것은 영양학적으로는 큰 손실은 없으나 환자와 보호자에게 경제적, 심리적, 육체적 고통을 유발할 수 있다는 점을 고려하여야 한다. 이러한 관점에서 CMSE 환자의 장기 추적 관찰 시 우유나 타 식품에 대한 내성의 시기를 파악하는 것은 매우 중요하다⁹⁾.

본 연구에서 CMSE는 우유에 대한 내성의 시기가 생후 6개월에서 24개월로 개인에 따라 다양한 차이를 보였으나, 생후 12개월 전후에서 빠른 내성율을 보여 생후 16개월 경에는 90%의 내성률을 보였고 전례에서 생후 2세 이내에 완전한 회복을 보였다. 우유 이외의 타 식품에 대하여 내성을 보이는 연령도 생후 10개월에서 24개월로 다양하였으나 생후 16~18개월경 61~80%의 내성률을 보였으며 생후 2세 이내에 모든 식품에 내성을 보였다.

본 연구에서 CMSE 환자에서 우유 유발시험에 따른 유해 반응은 구토와 설사 등 위장관 증세가 주로 관찰되었으며 보챔, 기면 등 환자의 기분의 변화도 관찰되었다. 발진은 약 10%에서 관찰되어 CMSE 에서도 피부 점막 병변은 관찰될 수는 있으나 그 발생 빈도는 높지 않았다. CMSE의 유해 반응은 주로 위장관 증세로 나타나며, 제IV형인 지연형 면역반응(delayed hypersensitivity)으로 나타나 식품 유발시험 후 수일에서 수주까지 유해 반응의 발생이 늦어질 수 있어 유발 식품과의 인과 관계를 규명하기가 쉽지 않는 경우가 많다^{10,11)}. 또한, 보챔 혹은 기면 등 기분의 변화와 같이 주관적인 증상이 나타나는 경우도 흔하여, 객관적으로 유해 반응을 판단하기가 쉽지 않은 경우가 많다. 대개 집에서 새로운 식품의 첨가를 시도해 볼 수 있으나 유발 증상의 객관적 판단을 유도하여야 한다는 점과, 특히 아나필락시성 속 등의 병력이 있는 환자는 절대적으로 병원내에서 입원 혹은 철저한 의료인의 감독하에서 시행하여야 한다⁶⁾.

피부 점막 병변 위주로 반응하는 IgE-매개형 알

레르기는 이중 맹검법으로 쉽게 진단되는데, 증상이 유발되는 음식물 항원의 양이 매우 적어도 가능하며, 증상이 즉시 나타나며, 피부 반응 등 증상이 뚜렷하게 나타나기 때문이다. 그러나 CMSE 등 지연형 반응을 보이는 CMA-GI의 경우에는 증상이 서서히 나타나며, 초기에는 증상이 뚜렷하지 않은 경우가 있으며, 일상 생활에서 섭취하는 정도의 비교적 많은 양의 식품이 요구되는 경우가 많다¹⁾.

면역학적 진단 도구로 흔히 이용되는 피부 반응 검사는 비만세포(mast cell)로부터 유리된 IgE 항체를 진단하는 매우 예민한 검사 도구이며, 즉시형 알레르기 증상을 보이는 경우 혈중 IgE의 항체가 측정보다도 더 신뢰도가 높은 검사 도구이다. 그러나 대부분의 CMA-GI는 IgE 항체에 의하여 유발되는 것이 아닌 지연형 반응이므로 피부 반응 검사의 시행으로 큰 도움을 얻기가 어려워 진단 도구로서의 임상적 의의가 낮다. 혈중 IgE 치, 우유 RAST의 측정 또한 지연형 반응을 보이는 위장관 알레르기에서는 진단적 가치가 낮은 것으로 알려져 있다¹⁾. 본 연구에서도 입원당시 혈중 IgE와 우유 RAST에 양성을 보인 예와 음성을 보였던 예를 비교하여 우유 및 타 식품에 대한 내성 시기, 타 알레르기 질환의 발현 유무, 알레르기 가족력 등에서 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다. 따라서, CMSE 환자에서 혈중 IgE 치나 우유 RAST는 향후 알레르기와 발현 정도의 예측과 이에 따른 식이 조절의 지침으로는 적절하지 않은 도구로 판단된다.

어린 영아기에 성장 장애, 대사성 산증, 폐혈증의 증세를 보이고, 우유 유발 및 제거 시험에 따른 임상적 반응, 소장 조직 생검의 병리적 반응을 근거로 진단되는 CMSE는 단백질수분해물의 수유가 치료에 절대적으로 중요하다¹²⁾. 그러나, 단백질수분해물의 수유는 비싼 가격 등의 문제가 있으며, 연령이 증가하면서 타 식품의 식이 조절을 어느 시기에 어떤 방법으로 유도할 것인가는 아직도 논란의 여지가 있다¹³⁾. 본 연구를 근거로 CMSE 환자에서 우유나 타 식품에 대한 내성은 생후 12개월을 전후하여 급속한 내성률이 관찰되며 늦어도

2세 전까지는 호전되는 특성을 알 수 있으며, 따라서, 우유와 타 식품에 대한 유발 시험의 시기는 환자의 임상적 상황과 윤리적 측면 등을 함께 고려하여 생후 12개월 전후에서 설정하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 우유 과민성 장병증(cow's milk-sensitive enteropathy, CMSE)은 글루텐 과민성 장병증과는 달리 일시적인 질환으로 알려져 있다. CMSE의 장기 추적관찰을 통하여 우유 및 타 음식에 대한 내성 시기, 발현 증상, 알레르기 질환 동반 유무, 가족력 등을 파악하여 환자에 대한 예후설명, 수유방법의 변화시기와 이유식의 이용 등 향후 식이 조절에 대한 지침을 마련하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 1992년 3월부터 1997년 3월까지 대구가톨릭대학병원 소아과에서 성장장애와 설사를 주소로 내원하여, 우유 유발 및 제거시험, 소장 생검조직의 형태학적 계측을 통하여 CMSE로 진단받은 후 추적 관찰과 전화 설문이 가능하였던 21명을 대상으로 하였다. 입원당시 연령은 30.7 ± 8.8 (18~47)일, 설문당시는 43.4 ± 23.7 (16~84)개월이었다. 생후 6개월까지는 절대적으로 단백질수분해물을 수유하게 하였으며, 추후 2개월 간격으로 유발시험을 시행하는 치료 계획서를 작성 이용하였다.

결 과:

- 1) 우유를 먹여도 내성을 보였던 최종 연령은 12.6 ± 3.7 (6~24)개월이었다.
- 2) 나이에 적합한 식이 가능한 모든 식품에 내성을 보였던 연령은 15.5 ± 3.7 (10~24)개월이었다.
- 3) 우유 유발시험에 따라 관찰된 유해반응 19회 중 구토(31%), 설사(31%), 보챌 혹은 기면(21%), 발진(10%), 복부팽만(5%)의 증세를 보였다.
- 4) 입원당시 혈중 IgE와 우유 RAST에 양성을 보인 5명과 음성을 보였던 16명을 비교하여 우유 및 타 식품에 대한 내성 시기($p > 0.05$), 타 알레르기 질환의 발현 유무, 알레르기 가족력에서 의미 있는

차이가 관찰되지 않았다.

결 론: CMSE는 2세 이내에 임상적으로 완전한 회복을 보인다. 우유에 대하여 61%에서 1세까지, 전례에서 2세 전까지 내성을 보여 영유아기의 일시적 질환으로 판단된다. 타 식품에 대한 알레르기 발현은 특정 음식보다는 개인에 따른 다양한 음식물에서 발생하며, 전례에서 2세까지 내성을 보인다. 진단 당시 우유 RAST, 혈중 IgE의 상승과 우유 및 타 식품에 대한 내성의 발현 시기와는 무관하다.

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) Walker-Smith JA. Diagnostic criteria for gastrointestinal food allergy in childhood. *Clin Exp Allergy* 1995;25:S20-2.
- 3) 황진복, 김용진. 우유 과민성 장병증에서 소장 생검조직의 형태학적 계측을 이용한 정량적 분석. *대한소아소화기영양학회지* 1998;1:45-55.
- 4) 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.
- 5) Walker-Smith JA. Food sensitive enteropathy: Overview and update. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:545-9.
- 6) 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.
- 7) Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS: Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116:862-7.
- 8) Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS: Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunological findings. *J Pediatr* 1986;109:270-6.
- 9) Walker-Smith JA, Digeon B, Philips AD: Evaluation of a casein and a whey hydrolysate in the management of cows' milk sensitive enteropathy in infancy. *Eur J Pediatr* 1989;149:68-71.
- 10) MacDonald TT, Spencer J: Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of

- enteropathy in human small intestine. *J Exp Med* 1988;167:1341-9.
- 11) MacDonald TT. The role of activated T lymphocytes in gastrointestinal disease. *Clin Exp Allergy* 1990;20:247-52.
- 12) 신종원, 황경원, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리 등. 생후 3개월내에 발생한 영아기 난치성 설사 환자의 임상 소견 및 치료 방침에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1995;38:936-45.
- 13) 권영락, 안영호, 황진복, 한창호, 정혜리, 권영대. 영아기 난치성 설사 환자의 추적 관찰에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1995;38:1515-24.
-