

우유 단백질 유발성 장염의 조기진단을 위한 위험인자

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실[†], 경북대학교 의과대학 예방의학교실[‡]

이성혁 · 최선윤 · 이병철 · 최원정* · 최병규 · 김여향 · 강유나[†] · 감 신[‡] · 황진복

Risk Factors for the Early Recognition of Cow's Milk Protein-induced Enterocolitis

Sung Hyuk Lee, M.D., Seon Yun Choi, M.D., Byung Cheol Lee, M.D.
Won Jung Choi, M.D.^{*}, Byung Kyu Choe, M.D., Yeo Hyang Kim, M.D.
Una Kang, M.D.[†], Sin Kam, M.D.[‡] and Jin-Bok Hwang, M.D.

Departments of Pediatrics and Pathology[†], Keimyung University School of Medicine,
Department of Preventive Medicine[‡], Kyungpook National University School of Medicine,
Daegu, Korea

Purpose : Cow's milk protein-induced enterocolitis(CMPIE) is a symptom complex of vomiting and/or diarrhea caused by delayed hypersensitivity and may result in serious complications. This study was undertaken to identify high risk factors to facilitate the early recognition of CMPIE.

Methods : We reviewed the data of 101 patients, aged 15 to 45 days, admitted due to vomiting and/or diarrhea between 2003 and 2004. After excluding 13 patients absolutely breast-fed and 2 patients transferred from other hospitals with the impression of CMPIE, the 86 study subjects were divided into three groups based on the underlying etiologies; CMPIE, infectious and non-infectious group.

Results : CMPIE was diagnosed in 11 patients(12.8%). On admission, failure to gain weight($P=0.003$), hypoalbuminemia($P=0.003$), peripheral leukocytosis($P=0.015$), and metabolic acidosis($P=0.014$) were more significant in the CMPIE group than in the others. Multiple logistic regression analysis showed that the independent predictors of high risks for CMPIE were failure to gain weight <10 g/day(OR, 10.25[95% CI, 1.62-65.06]) and serum hypoalbuminemia <3.5 g/dL(OR, 9.18[95% CI, 1.69-49.74]). Cow's milk challenges were performed in the 11 CMPIE patients; vomiting(81.8%), abnormal stool test(80.0%), peripheral leukocyte count and absolute neutrophil count(ANC) increase(100.0%) ($P<0.05$), and enteropathy(100.0%).

Conclusion : CMPIE is not a rare clinical disease in early infancy. The high risk factors of CMPIE were identified as follow : failure to gain weight below 10 g/day, hypoalbuminemia on admission and a rapid decrease during admission. Cow's milk challenge test with endoscopic duodenal biopsy was helpful to confirm CMPIE. (Korean J Pediatr 2005;48:991-997)

Key Words : Cow's milk protein-induced enterocolitis, Risk factor

서론

식품 알레르기에 의한 위장관 질환의 새로운 분류가 제시되었 으며¹⁾, 우유 단백질 유발성 장염(cow's milk protein-induced enterocolitis, CMPIE)을 비-IgE 형 위장관 식품 알레르기의 대

표적인 질환군으로 분류하였다. 영아기 난치성 설사, 만성 설사, 우유 불내성(cow's milk intolerance) 등 다양한 질환명으로 불 리워 왔던 신생아 및 어린 영아기의 우유 알레르기는 CMPIE라 는 새로운 용어로 소개되었다²⁾.

CMPIE는 분유 혹은 혼합 수유를 하는 신생아 및 어린 영아 들이 구토와 설사 등의 증상을 주소로 내원하여 패혈증 의심 하 에 진단 및 치료 과정을 진행하지만, 성장 장애, 신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC) 등 심각한 합병증을 유발 할 수 있어 주의를 요한다. CMPIE는 감염성, 위장관 질환 등 신생아기에 발현하는 질환들과 초기 임상 소견과 경과가 유사하 여 감별이 쉽지 않다. 특히, CMPIE는 위장관 증상 위주로 발현

*현재 서울대학교 의과대학 소아과학교실에 재직 중임.

접수 : 2005년 6월 16일, 승인 : 2005년 7월 22일

책임저자 : 황진복, 계명대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Jin-Bok Hwang, M.D.

Tel : 053)250-7331 Fax : 053)250-7783

E-mail : pedgi@korea.com

하는 비-IgE 매개형 즉 지연형 알레르기로 알려져 있어, 피부점막 병변 위주로 증상이 발현하는 IgE 매개형 즉 즉시형 알레르기에 비하여 식품과 증상의 연관성을 유추하기가 쉽지 않으며, 확진을 위한 임상적 도구 또한 잘 알려져 있지 않다³⁾.

따라서, 가능한 한 조기에 CMPIE의 진단적 실마리를 찾아내어 치료적 접근을 유도하는 것이 중요하다. 그러나 보다 실제적인 진단적 접근 방식이 충분히 개발되어 있지 않으며, 또한 최근 급격한 용어의 변화로 의학적 교류에서 조차 혼란을 야기하고 있다^{2, 4)}.

저자들은 한 3차 의료 기관에서 CMPIE의 진단 빈도를 알아보고, 임상 조건을 분석하여 조기진단을 위한 인자들을 확인하고, 이를 바탕으로 개선된 진단 접근 방법을 제안하여 보다 신속한 치료적 접근을 유도하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 3월에서 2004년 7월까지 계명대학교 의과대학 동산의료원 소아과 병동에 구토 혹은 설사를 주소로 입원한 생후 15일 이상 45일 미만 연령의 환자 중, CMPIE와는 관련이 없는 것으로 알려진 모유 전적 수유아³⁾와 타 병원에서 CMPIE를 추정하여 전원 되어온 증례를 제외한, 86례를 대상으로 CMPIE 환자군, 감염성 질환군, 비감염성 질환군의 3군으로 나누어 임상 조건을 후향적으로 비교 분석하였다.

2. 방법

CMPIE의 진단 기준은 Sicherer 등⁵⁾의 진단 기준을 참고하여 분유와 단백질 가수분해물을 이용한 표준화된 우유 유발 및 제거 시험에 따라 24시간 이내에 구토, 설사, 기면, 보챔 중 두 가지 이상의 증상의 발생과 호전을 명백히 보이는 경우로 정의하였다. CMPIE 관련 중요 인자들은 Sicherer 등⁵⁾, Shin 등⁶⁾의 자료를 근거로 입원 당시 체중의 변화(입원 당시 몸무게(g)-출생 몸무게(g)/나이(일)), 혈중 알부민치, 말초 혈액 백혈구수, 대사성 산증, 말초 혈액 호산구수, 말초 혈액 혈소판수, 대변 검사상 잠혈 혹은 백혈구, 적혈구 출현의 7가지를 설정하였다. 감염성 질환군은 병록지를 확인하여 열 증상, 배양 검사 양성 등 임상 증상과 검사 소견상 뚜렷한 감염성 원인을 의심할 수 있었던 경우로, 비감염성 질환군은 감염성 원인을 의심할 수 없었던 경우로 분류하였다.

표준화된 유발 시험은 주말을 피하고 주초나 주중 오전 10시경에 시행하였다. 정맥선을 확보하고, 혈압을 잴 수 있는 조건들을 준비하였다. 속 등의 위험을 피하고자 유발 시험 최저 용량³⁾인 단백질 0.15 g/kg의 분유를 단백질 가수분해물에 섞어서 1회 먹인 후 4시간 동안 금식을 하면서 경과를 관찰하였다. 구토, 설사, 기면, 보챔 중 하나의 증상이 발현하면, 혈압을 정기적으로 확인하면서 하트만액 등으로 수액 요법을 시행하여 활력을 정상

적으로 유지하였으며 24시간 금식하였다. 증상 발현이 없으면 유발 시험 4시간 이후 단백질 가수분해물을 정상적으로 수유하면서 경과를 관찰하였다. 유발 시험 직전 말초 혈액 백혈구수 검사를 시행하고 절대 호중구수(absolute neutrophil count, ANC)를 계산하였으며, 유발 시험 후 5-6시간에 백혈구수와 ANC를 다시 확인하였고, ANC는 Powell⁷⁾과 McDonald 등⁸⁾의 기준에 따라 3,500/mm³ 이상 증가할 때 의미 있는 것으로 판정하였다. 유발 시험 6-8시간 경에 배출된 대변을 검사하여 잠혈의 출현, 백혈구수나 적혈구수가 고배율하 5개 이상의 출현 중 하나가 발생하면 이상 소견으로 판정하였다. 증상 발현시 유발 시험 약 24시간 후 영아용 상부위장관내시경(GIF-N230, Olympus, Japan)을 의식 마취없이 시행하였으며, 생검은 바터씨 팽대부 하부인 십이지장 제 2부위에서 3조각의 조직을 채취하였다. 염색 후 점막근육관(muscularis mucosa)에 수직이 되게 절단된 절편만을 연구 대상으로 하였다. 소장 생검 조직의 형태학적 계측은 Hwang과 Kim⁹⁾의 방법을 이용하여, 헤마톡실린-에오신으로 염색된 조직을 100배의 배율하에서 그림 장치(drawing attachment, Olympus, Japan)를 광학 현미경에 연결하여 1칸이 5 mm인 모눈종이에 그려서 실측하였다. Hwang과 Kim⁹⁾의 대조군 검사 결과를 활용하여, 용모(villus)의 높이가 350 μ m 이상인 경우 정상으로, 250-350 μ m인 경우 경한 위축, 150-250 μ m인 경우 중등도 위축, 150 μ m 이하인 경우 아전(subtotal) 위축으로 정의하였다.

3. 통계분석

입원 당시 체중의 변화, 혈중 알부민치, 말초 혈액 백혈구수, 대사성 산증, 말초 혈액 호산구수, 말초 혈액 혈소판수, 대변내 잠혈 혹은 백혈구, 적혈구 출현의 세 군간 비교는 ANOVA with Turkey's for all pairwise comparison을 이용하였으며, 입원 당시와 입원 기간 중 혈중 알부민치의 변화, 유발 시험 전과 후 말초 혈액 백혈구수의 변화는 paired t-test를 이용하였다. CMPIE와 감염성 질환군의 비교에서 CMPIE 관련 인자들은 다중 로지스틱 회귀 분석(multiple logistic regression analysis)을 이용하였다. 결과는 평균±표준편차(범위)로 표기하였으며, 유의 수준은 P값 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. CMPIE의 진단 빈도

연구 기간 동안 입원한 생후 15일 이상 45일 미만아 208례 중, 구토 혹은 설사를 주소로 내원한 환아는 101례이었으며, 이들 중 전적인 모유 수유아 13례와 CMPIE의 추정하에 타 병원에서 전원된 2례를 제외한 대상아는 86례이었다. 진단 기준을 근거로 CMPIE군은 11례(12.8%), 감염성 질환군 62례(72.1%), 비감염성 질환군 13례(15.1%)로 관찰되었다. 따라서, CMPIE의 진단 빈도는 전적인 모유 수유아가 아니면서 추정하에 전원된 경우가 아닌 경우, 구토나 설사를 주소로 내원한 15일 이상 45

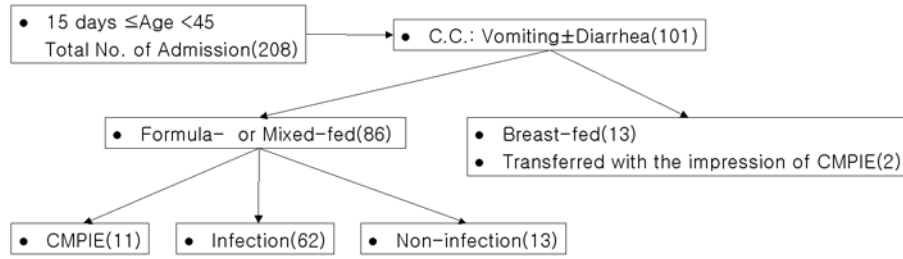


Fig. 1. Frequency of diagnosis of cow's milk protein-induced enterocolitis(CMPIE). Abbreviation : C.C., chief complaints.

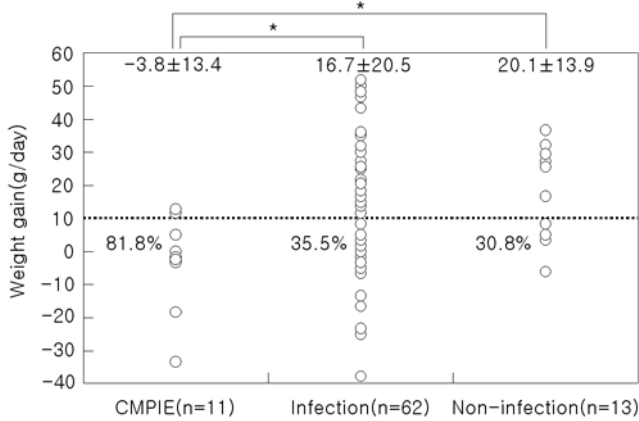


Fig. 2. Comparison of weight gain velocity before admission in cow's milk protein-induced enterocolitis(CMPIE), infection and non-infection groups. *Tukey's for all pairwise comparison; $P < 0.05$.

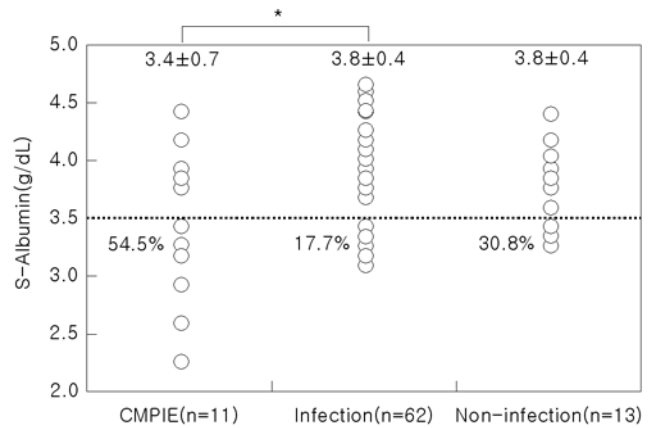


Fig. 3. Comparison of serum albumin level on admission in cow's milk protein-induced enterocolitis(CMPIE), infection and non-infection groups. *Tukey's for all pairwise comparison; $P < 0.05$.

일 미만 환자의 12.8%를 차지하였다(Fig. 1).

2. CMPIE, 감염성, 비감염성 질환군간의 관련 인자의 비교

입원 당시 관찰된 7가지 관련 인자 중 체중의 변화($P=0.003$), 혈중 알부민치($P=0.039$), 말초 혈액 백혈구수($P=0.015$), 대사성 산증($P=0.014$)은 세 군간에 의미 있는 차이를 보였으며, 말초 혈액 호산구수, 말초 혈액 혈소판수, 대변 검사의 잠혈변, 백혈구, 적혈구의 출현은 세 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

1) 체중의 변화

출생시부터 입원 당시까지의 체중 변화를 살펴보면, 하루 10 g 미만의 체중 증가로 성장 장애를 보이는 경우는 CMPIE 군의 81.8%에서 관찰되었으며 하루 평균 -3.8 ± 13.4 g으로, 감염성 질환군 16.7 ± 20.5 g과 비감염성 질환군 20.1 ± 13.9 g과 각각 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$)(Fig. 2).

2) 혈중 알부민치

3.5 g/dL 미만의 혈중 알부민치를 보인 경우는 CMPIE 군의 54.5%에서 관찰되었으며 평균 3.4 ± 0.7 g/dL로, 감염성 질환군 3.8 ± 0.4 g/dL와는 유의한 차이를 보였으나($P < 0.05$) 비감염성 질환군 3.8 ± 0.4 g/dL과는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3). CMPIE 군에서 입원 당시와 입원 후 평균 6.3 ± 2.0 일에 시

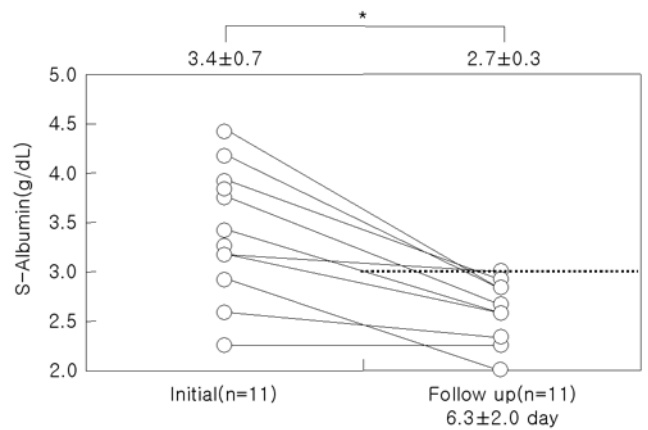


Fig. 4. Changes of serum albumin level during admission in patients with cow's milk protein-induced enterocolitis. *Paired t test; $P < 0.05$.

행된 혈중 알부민치의 변화는 평균 3.4 ± 0.7 (2.3-4.4) g/dL에서 2.7 ± 0.3 (2.2-3.0) g/dL으로 전례에서 유의하게 감소되었으며 ($P < 0.05$), 전례에서 3.0 g/dL 이하로 감소되었다(Fig. 4).

3) 말초 혈액 백혈구수

15,000/mm³를 초과하는 말초 혈액 백혈구증가증을 보인 경우

는 CMPIE 군의 54.5%에서 관찰되었으며 평균 $17,472 \pm 5,690/\text{mm}^3$ 으로, 감염성 질환군 $12,330 \pm 6,324/\text{mm}^3$ 과 비감염성 질환군 $10,713 \pm 3,450/\text{mm}^3$ 과 각각 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$)(Fig. 5).

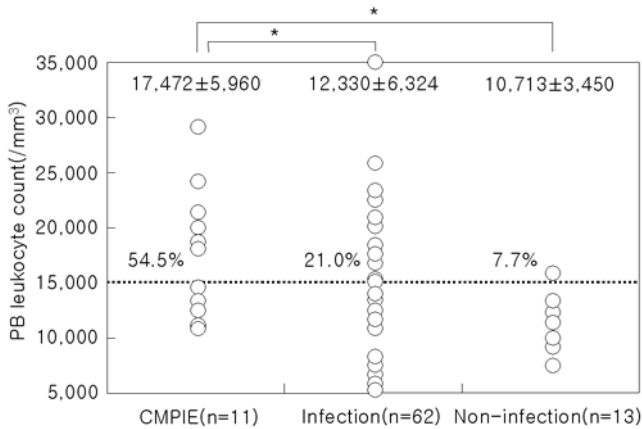


Fig. 5. Comparison of peripheral blood(PB) leukocyte count on admission in cow's milk protein-induced enterocolitis(CMPIE), infection and non-infection groups. *Tukey's for all pairwise comparison; $P < 0.05$. Abbreviation : PB, peripheral blood.

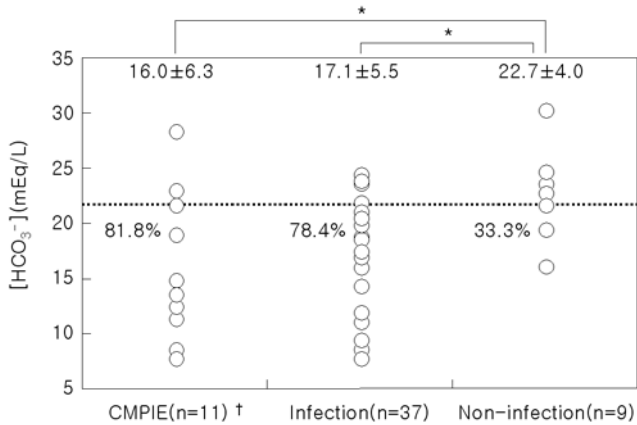


Fig. 6. Comparison of serum bicarbonate level on admission in cow's milk protein-induced enterocolitis(CMPIE), infection and non-infection groups. *Tukey's for all pairwise comparison; $P < 0.05$, †Methemoglobinemia 3(27.3%).

4) 대사성 산증

혈중 중탄산염치(bicarbonate)가 22 mEq/L 이하로 대사성 산증을 보인 경우는 CMPIE 군의 81.8%에서 관찰되었으며 평균 16.0 ± 6.3 mEq/L으로, 비감염성 질환군 22.7 ± 4.0 mEq/L와 의미있는 차이를 보였으나($P < 0.05$), 감염성 질환군 17.1 ± 5.5 mEq/L와는 유의한 차이를 보이지 않았다. 감염성 질환군과 비감염성 질환군은 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$)(Fig. 6). 20% 이상의 메트헤모글로빈치(methemoglobin)를 보이는 메트헤모글로빈혈증(methemoglobinemia)은 3례(27.3%)에서 관찰되었다.

3. 감염성 질환군과의 비교에서 CMPIE 관련 인자

CMPIE 관련 7가지 인자 중 단순 분석을 통하여 유의한 4가지 인자를 확인하였고, 이들 중 감염성 질환군의 모든 레에서 측정되지는 않았던 대사성 산증 인자를 제외한 체중의 변화, 말초 혈액 백혈구수, 혈중 알부민치를 독립 변수로 CMPIE를 종속 변수로 다중 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 그 결과, 하루 10 g 미만의 체중 증가를 보인 경우(OR, 10.25[95% CI, 1.62-65.06]), 혈중 알부민치가 3.5 g/dL 미만을 보인 경우(OR, 9.18 [95% CI, 1.69-49.74]) 유의한 관련 인자로 밝혀졌다(Table 1).

4. CMPIE 군에서 유발 시험의 결과

유발 시험에 따라 구토 증상은 관찰된 11례 중 81.8%에서, 대변 검사의 이상 소견은 관찰된 10례 중 80.0%에서, 말초 혈액 백혈구수의 증가는 관찰된 7례 중 전례에서, 소장 생검 조직 검사가 시행된 11례 중 전례에서 장병증(enteropathy)이 관찰되었다. 내시경하 소장 생검에 따른 특기할 합병증은 전례에서 관찰되지 않았다.

1) 유발 시험에 따른 말초 혈액 백혈구수와 ANC의 변화

유발 시험 직전과 시험 후 5-6시간에 시행된 말초 혈액 백혈구수의 변화는 $15,944 \pm 3,298(11,480-20,530)/\text{mm}^3$ 에서 $31,165 \pm 17,630(16,020-75,300)/\text{mm}^3$ 으로 의미있게 증가되었다($P < 0.05$)(Fig. 7). 또한, ANC는 전례에서 $3,500/\text{mm}^3$ 이상의 의미있는 증가를 보였다.

2) 장병증의 발현

내시경하 소장 조직 생검을 시행한 11례 중 경한 위축 45.4%, 중등도 위축 27.3%, 아전 위축 27.3%로 전례에서 장병증이 관찰되었다.

Table 1. Multiple Logistic Regression Analysis for Risk of Cow s Milk Protein-induced Enterocolitis in Infancy

Independent variables*	B	Odds ratio	95% C.I.	P value
Weight gain†(g/day)	2.327	10.250	1.615-65.060	0.014
PB leukocyte count‡	1.386	3.999	0.830-19.277	0.084
Serum albumin level§	2.216	9.178	1.694-49.738	0.010
$\chi^2=18.996$		$P=0.0003$		

*Nominal variables, † < 10 g/day, ‡ $> 15,000/\text{mm}^3$, § < 3.5 g/dL
Abbreviations : C.I., confidence interval; PB, peripheral blood

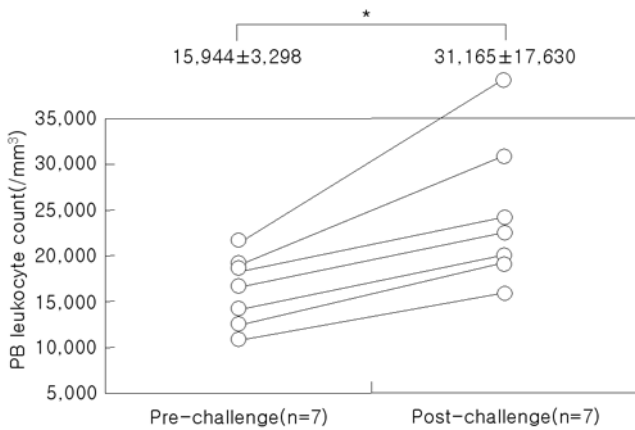


Fig. 7. Changes of peripheral blood(PB) leukocyte count[†] after challenge test in cow's milk protein-induced enterocolitis. [†]Paired t test; $P < 0.05$, [†]5-6 hrs after challenge test; also, absolute neutrophil count $> 3,500/\text{mm}^3$. Abbreviation: PB, peripheral blood.

고 찰

Sicherer 등⁵⁾은 미국 존스 홉킨스 대학병원을 방문하여 후향적으로 진단된 CMPIE 22례를 16례의 전형적인 CMPIE와 6례의 비전형적인 CMPIE로 보고한 바 있다. 생후 9개월 이내의 영아가, 특정 식품에 노출되었을 때 24시간 이내에 다른 원인없이 증상이 발생되고, 위장관 증상이 뚜렷하며, 특정 식품을 식단에서 제거하면 증상이 소실되고, 표준화된 유발 시험에 증상이 다시 발현되는 경우로 전형적인 CMPIE의 진단 기준이 제시되었다.

Hwang 등²⁾의 보고에 의하면 전형적인 CMPIE의 국내에서 보고는 1992년 Roh 등¹⁰⁾에 의하여 '우유 및 두유의 불내성과 동반된 신생아 괴사성 장염 1례'로 처음 증례 보고된 바 있으며, 1993년 Park 등¹¹⁾에 의하여 원저로 보고되었으며, Kim과 Jung¹²⁾에 의하여 만성 설사의 임상 증상으로 보고된 바 있다. 1995년 영아기 난치성 설사의 임상 증상으로 Shin 등⁶⁾이 보고한 바에 의하면 생후 3개월 이내의 어린 영아가 입원 당시 3 백분위수 이하의 영양장애, 저알부민혈증, 대사성 산증, 말초 혈액 백혈구증가증 등의 소견을 보일 때 의심할 수 있다고 하여 Sicherer 등⁵⁾의 보고와 유사한 소견을 보였다.

Shin 등⁶⁾은 28례의 CMPIE 환자 중 5례에서 NEC의 소견을 보였다고 보고한 바 있다. 이는 Walsh와 Kliegman¹³⁾과 Poline 등¹⁴⁾이 보고한 만삭아에서 잦고 묽은 변을 보였던 NEC 환자들의 증례와 유사하며, 국내에서도 Rho 등¹⁰⁾, Park 등¹¹⁾이 우유 알레르기 환자에서 NEC를 보고한 바 있으며 임상 소견이 CMPIE의 특성과 유사하다. 따라서, CMPIE는 만삭아에서도 NEC처럼 심각한 합병증을 유발할 수 있는 원인이며, 조기진단과 단백질수분해물을 이용한 적극적인 치료가 필요한 질환으로 판단된다⁶⁾.

최근 보고한 Levy와 Danon¹⁵⁾은 7년 동안 이스라엘의 Schneider 어린이 병원을 방문한 6명의 CMPIE를 진단하여 보고한 바 있다. 이러한 최근의 보고를 살펴보다라도 CMPIE의 진단 빈도는 낮을 것으로 판단된다. 그러나 본 연구의 결과에서 생후 15일 이상 45일 미만의 어린 영아에서 구토나 설사를 주소로 내원하고, 전적인 모유를 수유하지 않으며 추정되어 전원된 경우가 아닌 환자들의 12.8%의 진단 빈도를 보여 국내에서는 드물지 않은 질환으로 추정되었다. 진단 빈도에 미치는 요인 중 신생아 감염성 질환 등과 감별이 까다로운 CMPIE의 조기진단을 위한 임상적 소견을 찾아내는 것이 중요한 변수가 되리라 판단된다. 그러나 이 질환의 유발 원인은 아직 밝혀져 있지 않은 상태이며, 유전적 소인 등 발병 빈도에 미치는 영향 인자가 향후 연구되어야 할 것이다.

CMPIE는 임상 소견이 신생아나 어린 영아의 다양한 감염성 질환이나 위장관 질환과 감별이 어렵고 확진을 위한 표준화된 도구가 뚜렷하게 제시되지 않고 있어 진단이 어려운 질환으로 알려져 있다⁴⁾. 본 연구에서 Sicherer 등⁵⁾, Shin 등⁶⁾의 자료를 근거로 조사된 7가지 관련 요인 중 체중의 변화, 혈중 알부민치, 말초 혈액 백혈구수, 대사성 산증이 감염성 질환군과 비감염성 질환군에 비하여 유의한 차이를 보여 중요 인자로 밝혀졌다. 특히, 체중 증가의 실패는 CMPIE 환자의 81.8%에서 출생 체중에서 입원 당시 체중까지 하루 10 g 미만의 체중 증가를 보여 성장 장애에 해당하는 심각한 영양 장애를 보이는 것이 이 질환의 중요한 특성으로 판단되었다. 즉 단기간의 감염성, 비감염성 신생아 혹은 어린 영아들의 질환에서 다양한 수준의 영양 장애를 보일 수는 있으나 이처럼 극단적인 성장 장애 수준의 영양 장애를 유발하는 경우는 흔하지 않기 때문에 CMPIE와 타 질환을 감별하는데 중요한 인자가 될 수 있을 것으로 판단된다.

입원 당시 혈중 알부민치는 3.5 g/dL 미만을 보이는 경우가 CMPIE군에서 54.5%에서 관찰되어 감염성 질환군과의 감별에서 의미있는 차이를 보였으며, 특히 입원 기간 중 혈중 알부민치는 입원 당시 평균 3.4 ± 0.7 g/dL에서 입원 약 6일경에 평균 2.7 ± 0.3 g/dL로 급격히 저하되는 소견을 보였으며, 또한 전례에서 3.0 g/dL 미만으로 감소되는 소견을 보였다. 감염성 혹은 비감염성 질환군에서 혈중 알부민의 추적 관찰이 일반적으로 필요하지 않으며, 따라서, 본 연구에서는 다른 두 군에서 혈중 알부민치가 기록되지 않아 비교 관찰할 수는 없었으나, CMPIE군에서는 짧은 입원 기간 동안 혈중 알부민치의 급격한 저하가 독특한 임상 소견으로 관찰되어, 진단 및 감별진단의 임상적 도구로 의미가 있을 것으로 판단된다.

말초 혈액 백혈구수는 감염성 질환군, 비감염성 질환군과의 유의한 차이를 보이는 백혈구 증가증이 관찰되었다. 이는 CMPIE가 강력한 면역학적 염증 반응을 유발하여 나타나는 것으로 추정할 수 있다. 그러나 백혈구증가증은 흔히 관찰되는 신생아 혹은 어린 영아의 검사 소견이 될 수 있으므로 향후 각 CMPIE 증례를 감염성 혹은 비감염성 질환들과 감별하는 중요한 특성으

로 활용하기에는 어려움이 있을 것으로 판단된다. 그러나 구토나 설사를 주소로 내원한 어린 영아에서 예상외로 높은 백혈구증가증은 CMPIE를 한번쯤 의심하여야 하는 소견으로 활용될 수 있을 것이다.

혈중 중탄산염치가 22 mEq/L 이하로 대사성 산증을 보인 경우는 CMPIE 군의 81.8%에서 관찰되어 비감염성 질환군과의 유의한 차이를 보였으나 감염성 질환 군과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 대사성 산증은 신생아 혹은 어린 영아기의 다양한 감염성 질환에서도 흔히 관찰되는 검사 소견으로 CMPIE의 특기할 인자로 단정하기는 어려우나, CMPIE를 의심하는 다른 인자들과 함께 임상적으로 관찰된다면 CMPIE의 중요한 진단적 인자가 될 것으로 판단된다.

전체 11례 중 20% 이상의 메트헤모글로빈치를 보이는 메트헤모글로빈혈증이 3례(27.3%)에서 관찰되어 Murray와 Christie¹⁶⁾, Sicherer 등⁵⁾의 보고와 같은 소견을 보이므로 메트헤모글로빈혈증은 CMPIE의 진단적 실마리를 얻는데 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다. CMPIE에서 메트헤모글로빈혈증은 장내 염증 반응에 의하여 과산화 수소 분해 효소(catalase)의 활성이 감소되고, 이에 장내의 질산염(nitrate)의 증가가 헴 산화작용(heme oxidation)을 증가시켜 유발되는 것으로 설명되었다¹⁶⁾.

다중 로지스틱 회귀 분석상 입원 당시 하루 10 g 미만의 체중 증가를 보인 경우와 혈중 알부민치가 3.5 g/dL 미만을 보인 경우가 의미있는 인자로 판명되었다. 특히, 두 인자는 다른 감염성, 비감염성 질환에서 흔히 관찰될 수 있는 수준을 벗어난 극단적인 저하를 보이므로 CMPIE의 조기진단을 위한 중요한 임상적 실마리로 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

CMPIE의 중요한 진단적 도구는 우유의 유발 시험과 제거 시험에 따른 증상의 발현과 소실을 임상적으로 관찰하는 것이다⁴⁾. 본 연구에서 우유 유발 시험에 따른 결과로 구토 증상이 유발 시험 후 약 3시간 이내에 81.8%에서 관찰되어, 구토를 유발할 특기할 임상 상황이 아니면, 유발 시험 후 발현하는 구토의 관찰은 유해 반응(adverse reaction)의 초기 증상에 해당하는 중요한 소견으로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 구토 증상과 함께 주관적인 판단이기는 하지만 강한 보챔이나 뚜렷한 기력 저하를 보이는 경우 더욱 중요한 진단적 도구로 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

또한, 대변 검사상 80%에서 잠혈이나 백혈구, 적혈구의 출현 등 이상 소견이 관찰되어 유발 시험을 통한 진단적 접근시 중요한 인자로 판단되었으나, 유발 시험 후 6-8시간이 경과되어야 대변을 관찰하고 채집할 수 있어 유발 시험 후 조기진단에 활용되기에는 다소 제약이 있을 것으로 판단된다. 그러나 본 연구에서 뚜렷한 구토 증상이 없이도 대변 검사상 이상을 보이는 경우도 1례에서 관찰되어 확진을 위한 중요한 검사 도구로 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

유발 시험 후 말초혈액 백혈구수의 증가가 전례에서 유의하게 관찰되었으며, ANC의 증가도 시행된 전례에서 관찰되어 유발

시험을 통한 확진의 가장 유용한 검사 소견으로 밝혀져, Powell⁷⁾, McDonald 등⁸⁾, Sicherer 등⁵⁾이 제안한 진단 도구로서의 가치를 더욱 분명히 밝힐 수 있었다. 비교적 간편하게 시행할 수 있으면서 신뢰할 만한 진단적 도구로 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

십이지장 조직 생검에 따른 용모의 위축도 전례에서 관찰되었는데 이는 Hwang과 Kim⁹⁾이 관찰한 결과와 일치하는 소견이었다. 그러나 Sicherer 등⁵⁾은 직접 십이지장 생검을 확인하지는 못하였으나 CMPIE에서는 경미한 용모 위축을 보일 뿐이라고 설명하고 있어 본 연구와는 다른 소견을 보였다. 한편, 우유 과민성 장병증(cow's milk-sensitive enteropathy, CMSE)은 글루텐 과민성 장병증(gluten-sensitive enteropathy) 즉 만성 소화 장애증인 celiac 병과는 달리 대개 생후 2세경까지 호전을 보이는 일시적 질환으로 보고되었으며, CMSE의 일부 질환군에서 어린 영아기의 성장 장애, 대사성 산증, 패혈증의 소견을 보여 CMPIE의 임상 소견과 유사하다¹⁷⁾. 본 연구에서 시행된 십이지장 생검 상 전례에서 용모의 위축이 관찰되어 CMPIE의 전례에서 장병증이 관찰되었다. CMPIE에서 용모의 위축에 관한 연구는 아직 미비한 상태이며, 향후 많은 증례의 집단적 연구가 필요하리라 판단된다. 생검에 의한 조직의 관찰은 CMPIE의 병태 생리를 확인할 목적으로 주로 활용되고 있으나 보다 명확한 진단을 위한 임상적 도구로 이용할 수도 있을 것으로 판단된다.

CMPIE를 가진 환자들은 피부 자극 검사(skin prick test)나 혈청 식품 특이 IgE 검사는 대부분에서 음성의 소견을 보이는 것으로 알려져 있다^{4, 6)}. 따라서, 두드러기 등 기존의 식품 알레르기의 진단적 도구로 활용되어 온 피부 자극 검사와 혈청 검사는 진단에서 도움을 주지 못한다는 것이 일반적인 정설로 알려져 있어^{2-4, 15)}, 진단적 접근시 주의를 요한다. 이론적으로는 첩포 검사(patch test)가 세포 매개형 알레르기 반응에 대하여 진단적 도움을 줄 수 있을 것으로 예측하고 있으나 아직 CMPIE에서의 적용은 보고되지 않고 있다⁴⁾. 따라서 간편하고도 명확한 진단적 도구가 개발될 때까지는 CMPIE는 임상적 진단이 가장 믿을만한 도구이며¹⁵⁾, 환자의 연령, 임상 소견의 특성을 심사숙고하여 초기에 의심하고 진단 및 치료 과정을 주의 깊게 유도하는 것이 CMPIE의 중요한 임상적 접근 방법으로 판단된다.

입원 당시 체중 증가 실패, 혈중 알부민 저하와 입원 기간 중 혈중 알부민치의 급격한 저하 소견은 CMPIE의 조기진단을 위한 중요한 실마리로 활용될 수 있으며, 백혈구증가증, 대사성 산증을 동반하는 경우가 흔하다. 확진을 위하여 혈중 말초 혈액 백혈구수와 ANC의 증가 변화와 장병증의 확인이 중요한 확진 도구가 될 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

목적 : 우유 단백질 유발성 장염은 어린 영아기에 발생하여 피사성 장염 등 심각한 합병증을 유발할 수 있고 지연형 알레르

기 반응으로 감염성 질환 등과 감별이 쉽지 않아 조기에 의심하여 진단하는 것이 매우 중요하다. 한 3차 진료 기관에서 CMPIE의 진단 빈도를 알아보고, 임상 소견을 바탕으로 한 CMPIE의 조기진단을 위한 인자들을 확인하여 보고자 한다.

방 법 : 2003년 3월에서 2004년 7월까지 계명대학교 의과대학 소아과 병동을 구토나 설사를 주소로 내원한 생후 15일 이상 45일 미만의 환자 101명 중, 모유 전적 수유아 13명과 타 기관에 입원 중 CMPIE의 병명으로 전원 되어온 2명을 제외한 86명을 대상으로 하였다. CMPIE 환자군, 감염성 질환군, 비감염성 질환군의 3군으로 나누어 임상 소견을 비교 분석하였다.

결 과 :

- 1) 대상 환자 86명 중 CMPIE는 11례로 12.8%이었다.
- 2) 체중 증가 실패($P=0.003$), 혈중 알부민치 저하($P=0.039$), 말초혈액 백혈구수 증가($P=0.015$), 대사성 산증($P=0.014$)은 CMPIE와 다른 두 군간에 각각 유의한 차이를 보였다.
- 3) 입원 당시 혈중 알부민치는 $3.4 \pm 0.7(2.3-4.4)$ g/dL이었으며, 입원 기간 6.3 ± 2.0 일에 $2.7 \pm 0.3(2.2-3)$ g/dL로 급격한 감소를 보였다($P<0.05$).
- 4) 감염성 질환군과의 비교에서 CMPIE 관련 인자를 찾기 위하여 다중 로지스틱 회귀 분석을 이용하여 입원 당시 하루 10 g 미만의 체중 증가를 보인 경우(OR, 10.25[95% CI, 1.62-65.06])와 혈중 알부민치가 3.5 g/dL 미만을 보인 경우(OR, 9.18 [95% CI, 1.69-49.74])가 의미 있는 인자로 밝혀졌다.
- 5) 우유 유발 검사를 시행하여 구토는 11례 중 9례(81.8%)에서 발현되었으며, 대변 검사는 10례에서 시행하여 8례(80.0%)가 이상 소견을 보였다. 7례에서 시행된 유발시험 전과 후 5-6시간의 말초혈액 백혈구수는 $15,944 \pm 3,298(11,480-20,530)/\text{mm}^3$ 에서 $31,165 \pm 17,630(16,020-75,300)/\text{mm}^3$ 으로 전례에서 유의한 증가 소견을 보였다($P<0.05$). 또한, 전례에서 ANC의 의미있는 증가를 보였다.
- 6) 유발 시험 후 시행된 내시경하 소장 조직 생검 소견은 경도 4례, 중등도 3례, 아전 3례로 11례 전례에서 장병증을 보였다.

결 론 : CMPIE는 어린 영아기의 입원 환자 중 드문 질환이 아니며, 감염성 질환 등과 감별시 입원당시 체중 증가가 평균 하루 10 g 이하로 떨어져 있거나, 혈중 알부민의 저하가 보일 때 의심하여야 하며, 입원 경과 중 알부민치의 급격한 저하가 보일 때는 특히 의심하여야 한다. 유발 시험시 구토의 발현, 대변 검사의 이상 소견은 진단적 도구로 활용될 수 있으며, 유발 시험 전, 후의 말초 혈액 백혈구수와 ANC의 증가와 심이지장 생검에 의한 장병증의 확인은 CMPIE의 확진에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

References

- 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 1:87-94.
- 2) 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.
- 3) Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis of infancy: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl 1:45-9.
- 4) Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.
- 5) Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
- 6) Shin JW, Hwang KW, Ahn YH, Hwang JB, Han CH, Chung HL, et al. Intractable diarrhea in early infancy: clinical features on admission and a nutritional management. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:936-45.
- 7) Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
- 8) McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, Powell GK. Food protein-induced enterocolitis: altered antibody response to ingested antigen. *Pediatr Res* 1984;18:751-5.
- 9) Hwang JB, Kim YJ. Quantitative analysis of small intestinal mucosa using morphometry in cow's milk-sensitive enteropathy. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;1:45-55.
- 10) Roh SS, Park YI, Lee SI. A case of necrotizing enterocolitis associated with cow and soy milk intolerance. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:862-6.
- 11) Park SH, Lee MI, Ahn DH, Sohn KC. Cow milk allergy in infant who neonatal onset. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:1383-8.
- 12) Kim HS, Jung KS. Chronic diarrhea in infancy. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:212-20.
- 13) Walsh MW, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:179-201.
- 14) Poline RA, Pollack PF, Barlow B. Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr* 1976;89:460-2.
- 15) Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome - not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:325-9.
- 16) Murray K, Christie D. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr* 1993;122:90-2.
- 17) Walker-Smith JA. Food sensitive enteropathy: Overview and update. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:545-9.