

식품 단백질 유발성 직결장염의 임상 소견과 식이 조절에 관한 연구

계명대학교 의과대학 소아과학교실, † 병리학교실,
* 대구가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, § 경북대학교 의과대학 예방의학교실
최선윤 · 박문호 · 최원정* · 강유나† · 오훈규* · 감 신§ · 황진복

Clinical Features and the Natural History of Dietary Protein Induced Proctocolitis: a Study on the Elimination of Offending Foods from the Maternal Diet

Seon Yun Choi, M.D., Moon Ho Park, M.D., Won Joung Choi, M.D., Una Kang, M.D.†, Hoon Kyu Oh, M.D.* , Sin Kam, M.D.§ and Jin-Bok Hwang, M.D.

Departments of Pediatrics and † Pathology, Keimyung University School of Medicine,
* Department of Pathology, Catholic University School of Medicine,
§ Department of Preventive Medicine, Kyungpook National University
College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The aim of this study was to identify the clinical features and natural history of dietary protein induced proctocolitis (DPIPC) and to detect the causative foods of DPIPC, and to evaluate the effect of elimination of the foods on the course of the disease.

Methods: Between March 2003 and July 2004, data from 30 consecutive patients with DPIPC who were followed for over 6 months, was reviewed. The diagnostic criterion used for DPIPC was an increase in the number of eosinophils in the lamina propria (≥ 60 per 10 high-power fields). In breast feeding mothers, 5 highly allergenic foods were eliminated from the maternal diet for 7 days, namely, allergenic food groups such as dairy products, eggs, nuts and soybean, fish and shellfish, and wheat and buckwheat. We observed the disappearance or appearance of hematochezia after elimination or challenge with the offending foods.

Results: Before diagnosis infants were breast-fed (93.3%) or formula-fed (6.7%). Mean age at symptom onset was 11.5 ± 5.1 (5~24) weeks, and mean age at diagnosis was 17.8 ± 9.5 (8~56) weeks. Duration from symptom onset to diagnosis was 6.3 ± 6.7 (0~36) weeks. Mean peripheral blood eosinophil count was 478 ± 320 ($40 \sim 1,790$)/mm³ and eosinophilia (>250 /mm³) was observed in

접수 : 2005년 1월 25일, 승인 : 2005년 3월 8일

책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783, E-mail: pedgi@korea.com

*현재 서울대학교 의과대학 소아과학교실에 재직 중임.

90.0% of patients. None of patients were found to have an increased serum IgE level. Of 15 patients that received sigmoidoscopy, nodular hyperplasia with erosion was observed in 93.3%. Of 27 patients whose mother ate the diet eliminated the 5 food groups, hematochezia diappeared in 74.1% of patients. Offending foods were identified as dairy products (37.5%), wheat and buckwheat (27.5%), fish and shellfish (20.0%), nuts and soybean (7.5%) and eggs (7.5%). A free maternal diet without patient's clinical symptoms was achieved at 29.4±8.7 (9~44) weeks of patient's age, and a free baby diet without blood in stools was achieved at 37.5±9.7 (12~56) weeks of age.

Conclusion: DPIPc commonly occurs in exclusively breast-fed babies. Elimination of the above-mentioned 5 hyper-allergenic food groups from the maternal diet for 7days enables the detection of the offending foods. DPIPc is a transient disorder and 96.0% of patients can tolerate the offending foods at 12 months of age. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 8: 21~30)

Key Words: Dietary protein induced proctocolitis, Elimination diet, Offending food, Breast-fed infants

서 론

식품 알레르기에 의한 위장관 질환의 새로운 분류가 2000년 발표되었으며, 이에 따르면 식품 단백질 유발성 직결장염(dietary protein induced proctocolitis, DPIPc)은 비-IgE형 위장관 식품 알레르기 질환군으로 분류되었다¹⁾. 모유 혹은 분유를 수유하는 어린 영아들 중에서 혈변을 보는 경우가 있는데, 출혈은 소량으로 실처럼 혹은 고춧가루처럼 변에 섞이고, 색깔은 선홍빛을 띤다. 설사변은 아니지만 점액이 많고 묽은 변을 자주 본다. 그러나 열, 보챔, 체중 감소 등의 다른 질병을 의심할 병적 증상이나 소견을 보이지 않는 것이 DPIPc의 임상적 특성으로 알려져 있다^{2,3)}.

DPIPc는 국내에서는 김 등³⁾에 의하여 알레르기성 대장염(allergic colitis)으로 명명되어 13례의 임상적 특징이 보고된 바 있으며, 주로 어린 영아기에 발생하지만 신생아^{3,4)}, 미숙아^{5,6)}에서도 발견될 수 있다고 보고되고 있다. 치료적 접근으로는 분유 수유아에서는 단백질수분해물 특수 분유를 이용하고, 이유 시기를 늦추는 것이 치료 방안으로 제시되어

있다. 모유 수유아는 어머니의 식단 조절이 도움을 줄 수 있는 것으로 알려져 있으나 우유 등을 먼저 식단에서 제거하여 보는 방법이 제안되었으나, 식이 조절의 구체적인 방안은 잘 알려져 있지 않다⁷⁾.

저자들은 DPIPc의 임상적 특성과 장기 추적 관찰에 따른 자연 경과 과정을 알아보고, 모유 수유아에서의 어머니 식이 조절에 관한 새로운 방안을 모색하여 보고자 본 연구를 시행하였으며 관련 문헌을 고찰하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 3월부터 2004년 7월까지 계명대학교 의과대학 소아과 외래와 병동을 방문하여 DPIPc로 진단되었고, 6개월 이상 추적 관찰이 가능하였던, 연속해서 모아진 30례(남 18, 여 12)를 대상으로 의무 기록 정보를 후향성으로 분석하였다. DPIPc의 진단 기준은 소량의 선홍빛 혈변을 보이고, 감염, 외과적 질환 등 타 기질적인 원인 질환이 배제되고, 식품 유발 및 제거 시험에 따른 혈변 증상의 변화가 관찰될 때로 정의하였으며, 혹은 Odze 등⁸⁾이 제안한 S상

결장경에 의한 생검의 조직 소견 상 10개의 고배율 시야당 60개 이상의 호산구가 점막 고유층(lamina propria) 내에서 관찰될 때로 정의하였다. 알레르기 MAST (multiple allergen stimulus test) 양성 판정 기준은 class 2 이상 즉 0.70~3.49 IU/mL 이상인 경우로 저자들은 정의하였다.

2. 방법

DPIPC 환자에서 식이 조절 프로토콜은 Fig. 1에 표시된 바와 같다. 분유 수유아나 모유가 부족한 경우는 단백질수분해물(HA[®], Maeil, Korea)을 대치, 보충의 방법으로 이용하였다. 모유 수유아는 어머니의 식단에서 특정 식품군을 7일 동안 일차 배제하고, 식이 일기를 기록하도록 하였다. 배제된 식품군은 국제연합식량농업기구에서 소개한 강한 항원성을 보이는 식품군⁹⁾과 우리나라의 주식을 고려하여 저자들은, 우유를 포함한 유제품, 계란, 견과류 및 콩류, 어패류, 밀가루 및 메밀의 5군을 지정하였다. 7일간의 식단 제한에 따라 혈변이 소실되는 군과 계속해서 관찰되는 군으로 나누었다. 혈변이 소실되는 군은 5가지 군의 식품 중 어머니의 선호도와 알레르기 병력, 알레르기 MAST 결과 등을 근거로 한 가지 식품을 4일 간격으로 차례로 유발 시험을 진행하였다. 5가지 식품을 7일간 제거하여도 혈변이 계속 보이는 군은 식이 일기 내용 중 가장 항원성이

높다고 판단되는 식품을 한 가지씩 4일 간격으로 식단에서 제한하면서 경과를 관찰하였다. DPIPC의 원인으로 추정되는 식품은 일단 식단에서 제거하고 2~4주 후 다시 유발 시험을 거쳤으며, 혈변의 재발을 보이는 경우 DPIPC의 원인 식품으로 확진하였다. 환자의 이유 시기는 증상의 완전한 소실이 이전에 이루어지지 않았다면 생후 6개월 이후로 연기하였으며, 체중 변화와 빈혈 등을 확인하는 신체 검진을 1개월 마다 정기적으로 시행하였다. S상 결장경은 금식을 하지 않고 2회의 글리세린 관장 후 6개월 미만은 의식 마취 없이, 6개월 이상은 midazolam (Dormicum[®], Korea Roche, Korea)을 이용하여 의식 마취 하에서 시행하였고, 조직 생검은 직장과 S상 결장부에서 각각 2조각씩 4조각을 채취하였다.

3. 통계

증상 발현 연령, 진단 당시 연령, 어머니의 식이가 증상 발현 없이 자유로워진 시기, 환자의 식단이 자유로워진 시기 즉 증상의 완전한 소실 시기의 상관관계는 상관 분석(correlation analysis), 어머니의 식이가 자유로워진 시기와 환자의 식이가 자유로워진 시간의 회귀 계수와 회귀식을 추정하기 위하여 단순 선형 회귀분석(simple linear regression analysis)을 이용하였다. 결과는 평균±표준편차(범위)로 표기하였으며, 유의 수준은 $p < 0.05$ 미만인 경우로 하

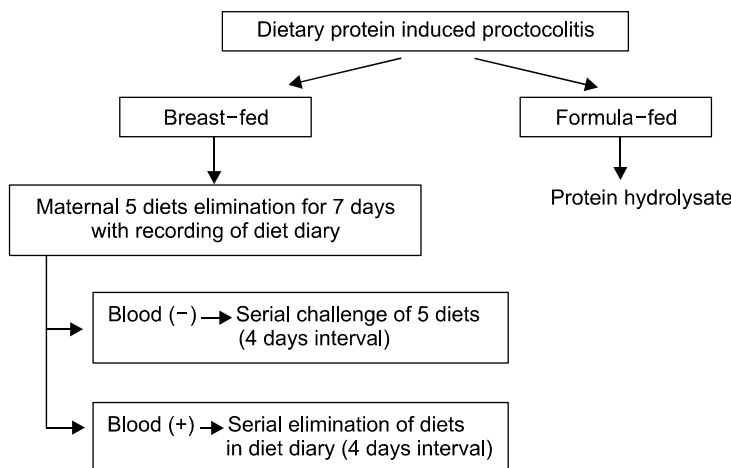


Fig. 1. A protocol for diet control in patients with dietary protein induced proctocolitis.

였다.

결 과

1. 임상 소견

DPIPC의 발병 당시 모유 수유아는 28례(93.3%)였으며, 2례(6.7%)는 분유 수유아로 모유 수유를 분유

로 변경하면서 증상이 발현하였다. 발병 연령은 생후 11.5±5.1 (5~24)주, 진단 연령은 17.8±9.5 (8~56)주였다. 발병에서 진단까지 6.3±6.7 (0~36)주가 소요되었다(Fig. 2). 진단 당시의 말초 혈액 검사상 호산구 수는 평균 478±320 (40~1,790)/mm³으로 관찰되었고(Fig. 3), 250/mm³ 이상 호산구 증가증을 보인 경우가 27례(90.0%)였다. 혈중 IgE가 정상 범위 보다 증가된 경우는 없었다. 알레르기 MAST 검사

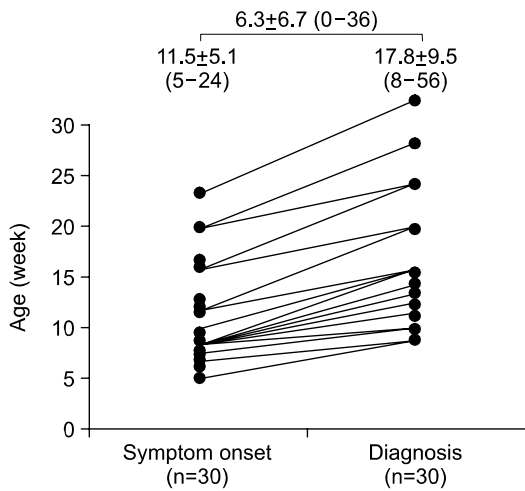


Fig. 2. Age at symptom onset and diagnosis in dietary protein induced proctocolitis.

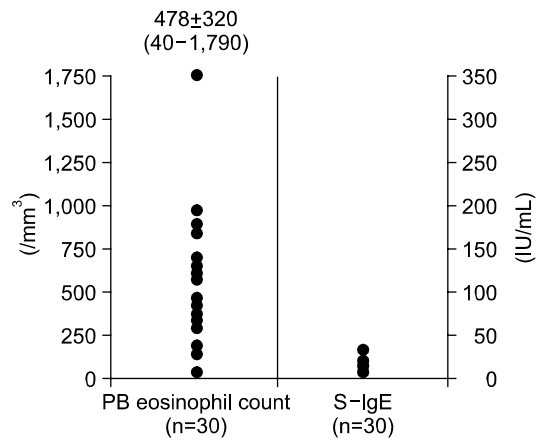


Fig. 3. Peripheral blood eosinophilia and serum IgE level in dietary protein induced proctocolitis.

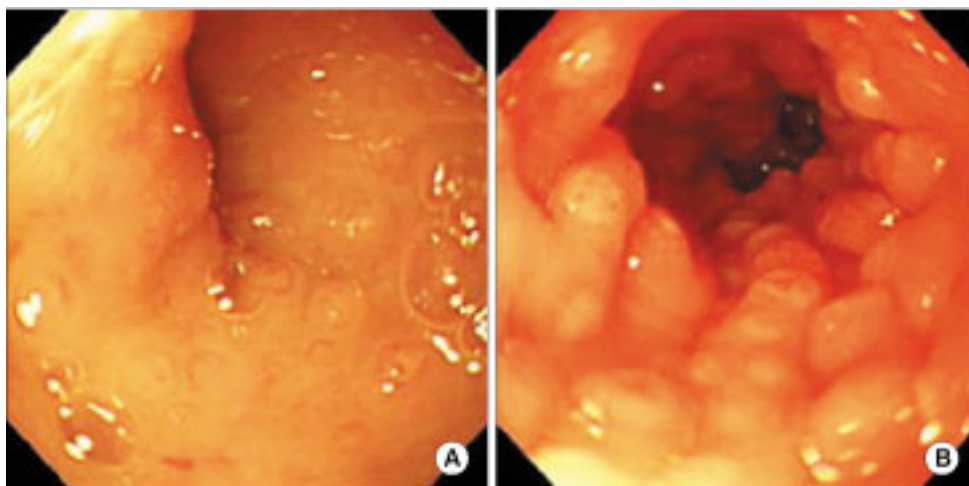


Fig. 4. Typical endoscopic findings in dietary protein induced proctocolitis, (A) nodular hyperplasia with multiple erosions resembling goose pimply appearance. (B) These findings are prominent in endoscopic deflated state.

를 시행한 26례 중 13례(50.0%)에서 양성 반응을 보였으며, 18건의 식품들이 중복 관찰되었고 복숭아(50%), 우유(22.2%), 레몬과 오렌지(11.1%), 계란(11.1%), 돼지고기(5.6%)의 빈도순이었다. 그러나 알레르기 MAST 검사 환자들 중 3례(11.5%)에서 DPIPC의 유발 식품과의 관련성을 보였다. 알레르기 가족력은 8례(28.6%)에서 관찰되었으며, 전체 환자 중 2례(6.7%)에서 각각 생선, 쇠고기가 어머니의 알레르기 병력과 아기의 DPIPC 유발 식품이 일치하는 소견을 보였다.

2. 내시경 및 조직 소견

S상 결장경을 시행한 15례 중 14례(93.3%)가 결절성 비후(nodular hyperplasia)와 미란(erosion)에 의한 점막 출혈이 함께 관찰되었으며(Fig. 4), 1례(6.7%)에서 국소적 발적만 관찰되었다. 생검 조직에서 호산구의 수가 20/HPF 이상이 관찰된 경우가 6례(40.0%)였으며, 근육 점막층에 호산구가 1/HPF 이상 관찰된 경우와 음와 농양이 관찰된 경우는 각각 1례(6.7%)이었다.

3. 식이 조절

어머니 식단에서 5가지 식품군을 배제한 27례 중 20례(74.1%)에서 혈변이 소실되었으며, 7례(25.9%)에서는 지속되었다. 혈변이 사라진 20례에서 5가지 음식을 4일 간격으로 하나씩 식단에 추가하였을 때 18례(90.0%)에서 혈변을 보였으며, 2~4주 후에 재유발 시험에 의하여 DPIPC의 원인으로 확인된 식품

은 40건으로 중복 관찰되어, 우유 및 유제품(37.5%), 밀가루 및 메밀(27.5%), 어패류(20.0%), 견과류와 콩(7.5%), 계란 흰자위(7.5%)의 순으로 관찰되었다. 혈변이 지속된 7례는 식이 일기를 근거로 가능성이 높아 보이는 식품을 4일 간격으로 제거하면서 혈변의 유무를 관찰하였는데, 13건의 식품이 중복 관찰되어, 돼지고기(23.1%), 버섯(15.4%), 피자(15.4%)의 순이었으며 닭고기, 복숭아, 딸기, 배, 감, 양파가 각각 7.7%씩 관찰되었으며, 2~4주 이후에 재유발 시험으로 증상이 재발되어 유발 식품으로 확인되었다. 어머니 식단의 유발 원인이 밝혀진 경우는 관찰 대상 27례 중 17례(63.0%)에서 유발 식품이 2가지 이상으로 관찰되었다.

4. 자연 경과의 관찰

관찰된 27례의 환자에서 더 이상 혈변을 일으키지 않고 식이 제한이 필요없는 어머니의 식단은 환자의 나이가 29.4±8.7 (9~44)주경이었다. 관찰된 28례 중 25례의 환자에서 증상이 소실되고 완전히 자유로운 식이가 가능한 시기는 생후 37.5±9.7 (12~56)주였으며, 3례는 생후 40주, 48주, 116주에 증상이 지속되고 있었다. 증상의 완전한 소실을 보인 25례 중 24례(96.0%)는 생후 12개월 즉 52주 이내에 증상의 소실이 관찰되었으며 1례(4.0%)에서 생후

Table 1. Correlation Coefficient Matrix Among Variables

	Sx-age	Dx-age	FMD	FBD
Sx-age				
Dx-age	0.9316*			
FMD	0.1357	0.1624		
FBD	0.1461	0.1670	0.8889*	

*p>0.01 by correlation analysis. Abbreviations: Sx-age: age at symptom onset, Dx-age: age at diagnosis, FMD: free maternal diet, FBD: free baby diet.

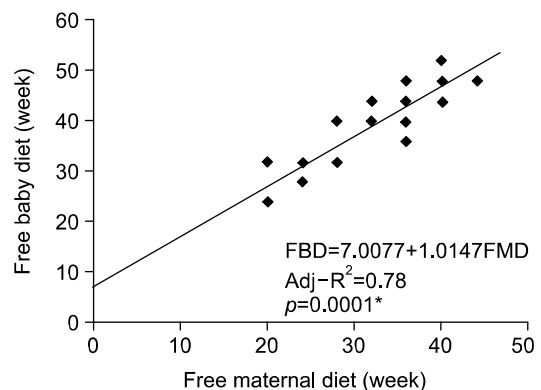


Fig. 5. Regression coefficient between free maternal diet (FMD) and free baby diet (FBD) without clinical symptoms. *By simple linear regression analysis.

13개월경에 증상이 소실되었다. 어머니의 식단이 자유로워진 시기와 환자의 식단이 자유로워진 시기 즉 증상의 완전한 소실간의 상관 계수는 0.8889로 밀접한 상관관계를 보였으며($p < 0.01$)(Table 1), 어머니의 식단이 자유로워진 시기와 환자의 식단이 자유로워진 시간의 회귀식은, '환자의 식단이 자유로워진 시기=7.0077+1.0147×어머니의 식단이 자유로워진 시기'로, 어머니의 식단이 자유로워진 약 2개월 후 환자의 식단이 자유로워지고 증상의 완전한 소실이 이루어지는 것으로 추정되었다($p=0.0001$)(Fig. 5).

고 찰

신생아나 어린 영아에서 혈변을 보이는 경우는 피사성 장염, 감염성 질환, 중장 염전증, 장 중첩증 등 내과적, 외과적 질환들이 잠복되어 있을 가능성이 높으며, 특히 증상이 장기화된 경우 질병의 심각성과 부모의 불안감은 극도로 증폭될 수 있어, 응급한 원인 조사가 입원 하에서 이루어지는 것이 일반적인 임상적 접근 방법이다⁷⁾. 그러나 DPIPC가 신생아나 어린 영아기에 장 출혈의 한 원인이 될 수 있으며³⁾, 이 질환의 특성은 타 내과적, 외과적 질환에 비하여 심각한 경과를 보이지는 않는다. 그러나 저자들의 임상 경험에 의하면 이 질환의 임상적 소견이 잘 알려져 있지 않아 부적절한 진단과 치료적 접근이 흔히 시행되고 있을 것으로 판단되며, 최근 급속히 증가하는 추세를 보이는 것으로 추정되어 DPIPC에 더욱 주목할 필요가 있을 것으로 판단된다.

DPIPC는 김 등³⁾이 처음으로 보고하였는데, 분유 수유아와 모유 수유아 모두에서 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으며 전적인 모유 수유아는 23.1%로, Odze 등¹⁰⁾은 45%로 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 전적인 모유 수유아가 대부분으로 93.3%를 차지 하였다. 전적인 모유 수유아에서도 보일 수 있는 알레르기 질환으로 아나필락시스¹¹⁾나 아토피 피부염의 발현¹²⁾이 보고되었으며, 대표적인 질환 중 하나가 DPIPC이다^{7,8)}. 최근의 보고에 의하면 DPIPC는

어린 영아는 물론 미숙아^{5,6)}, 생후 일주일 이내의 신생아^{3,4)}에서도 발병하는 것으로 보고되었다. 특히 생후 일주일 이내의 신생아의 증상 발현은 자궁 내에서 태반을 통한 알레르겐의 감작이 선행되었음을 보여주는 중요한 의학적 증거가 될 수 있다¹³⁾.

본 연구에서 DPIPC는 생후 5~24주의 영아기에 주로 발병하였으며, 생후 12주 미만의 어린 영아가 83.3%로 대부분을 차지하였다. 이는 김 등³⁾이 보고한 생후 12주 미만이 85.0%를 차지한다는 보고와 유사한 결과로 DPIPC는 어린 영아기에 집중되어 발병한다는 사실이 입증된 것이다. 그러나 진단까지의 기간은 본 연구에서 평균 44일, 김 등의 보고³⁾에서 평균 32.5일이 소요되어 아직은 이 질환에 대한 임상적 진단 기술이 충분히 소개, 이용되지 않고 있어 진단이 지연되는 것으로 판단되었다. 본 연구에서 1례는 증상 발현에서 진단까지 약 9개월이 소요된 경우도 있었다.

DPIPC는 비-IgE 매개형 즉 주로 제4형 알레르기 기전을 가지는 것으로 알려져 있으며, 정확한 발병 기전에 대하여는 연구가 진행 중이다⁸⁾. 어머니 식단의 항원이 모유에서도 밝혀져 있어 이러한 항원이 유발 원인으로 추정되고 있다¹⁴⁾. 유발 식품에 따른 증상의 발현은 대개 6~12시간 이내에 발현하지만⁸⁾, 약 72~96시간에 증상이 발현한다는 보고¹⁾도 있어 임상 관찰 시 주의를 요한다. 비-IgE 매개형 제4형 알레르기 반응은 지연형 반응으로 일반적인 IgE-매개형 반응에 비하여 늦게 발현할 수 있음을 유발 및 제거 시험 시 염두에 두어야 한다¹⁵⁾.

DPIPC의 치료 방안으로 두 가지 점을 반드시 염두에 두어야 한다. 첫째, 가급적 알레르기 식품을 피하여 아기에게 출혈 증상이 지속되지 않도록 주의하여야 한다. 일정 기간의 간헐적인 혈변은 아기에게 빈혈도 일으키지 않고, 성장 장애도 일으키지 않는 것으로 알려져 있어, 몇 차례의 혈변에 지나치게 두려움을 가질 필요는 없으나⁸⁾ 지속되는 DPIPC와 염증성 장 질환의 관련성이 조심스럽게 제시된 바 있어^{16,17)} 가급적 조속한 증상의 호전이 바람직하다. 둘째, 어떤 경우라든 아기와의 어머니의 영양 공급에 차질을 유발하여서는 안 된다는 것이다. 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 한다²⁾.

그러나 모유 수유아에서 어머니 식단의 조절 방법에 관한 보다 구체적인 방안이 제시되지 않고 있으며, 따라서 증상의 빠른 호전이 어렵게 될 뿐만 아니라 영양 공급의 차질이 유발되는 경우가 흔한 것으로 판단된다. 본 연구에 의한 5가지 식품군을 일주일간 식단에서 제한하는 방안은 어머니의 고통을 최소화하면서 보다 쉽게 유발 식품을 찾을 수 있는 방안으로 판단된다. 외식을 삼가는 등 생활의 불편을 줄 정도의 식단 제한은 대개 2주 이내에 끝나게 되며, 약 3~4주의 기간이 지나면 대표적인 유발 식품들을 대부분 확인할 수 있어 임상적 효용성이 높을 것으로 판단된다. 본 연구에서 환자의 알레르기 MAST 검사와 가족 알레르기 병력 청취는 DPIPC의 유발 식품과는 각각 11.5%, 6.7%로 매우 낮은 관련성을 보여 유발 식품의 추정을 위한 직접적인 활용 도구로는 부적절한 것으로 판단되었다. 따라서 가장 효과적인 진단 도구인 유발 및 제거 시험을 통하여 유발 식품을 확인하는 것이 중요하며, 본 연구에서 제시된 방안은 이러한 측면에서도 임상적 의의가 크다고 판단된다.

DPIPC의 유발 식품은 우유나 대두 분유, 계란이 대표적이라고 알려져 있으나, 밀가루, 옥수수, 생선, 해산물, 견과류 등 또한 알려져 왔다⁸⁾. 본 연구에서는 우유 등 유제품, 밀가루 및 메밀이 가장 높은 유발 식품이었으며, 어패류, 견과류 순이었고, 계란은 상대적으로 낮은 유발 원인으로 밝혀졌다. 돼지고기와 버섯 등도 유발 식품이 될 수 있으므로 주의 기울여야 할 것으로 판단된다. 단백질 공급원으로 쇠고기나 닭고기는 어머니의 식단에서는 닭고기가 1례에서 유발 식품으로 밝혀져 식이 조절에서 대부분 문제가 되지 않았으나, 이유식을 시작한 영아에서는 쇠고기 2례, 닭고기 2례에서 증상을 유발하여, 모유의 식이에서는 문제가 되지 않은 식품이 환자의 식단에서는 증상을 유발할 수 있음도 염두에

두어야 할 것으로 판단된다. 두부는 증상 발현을 보이는 경우는 어머니와 환자 전례에서 관찰되지 않아 안전한 단백질 공급원으로 판단되었다. 어머니의 식단을 통하여 밝혀진 유발 원인이 밝혀진 경우 대상자의 63%에서 2가지 이상의 식품들이 관찰되어 진단 및 식이 조절시 주의를 요할 것으로 판단된다.

진단을 위한 S상 결장경은 증상이 심하거나, 식이 조절로 호전을 보이지 않는 경우에 타 질환의 감별 진단과 DPIPC의 확진을 위하여 시행될 수 있다⁸⁾. 병변은 주로 직장과 S상 결장부에 위치하며 하부 결장에도 병변이 나타날 수 있으나, 원창자굽이(splenic flexure)를 벗어나는 경우는 없는 것으로 보고된 바 있다^{18,19)}. 내시경 소견은 국소적인 발적에서부터 궤양까지 다양하며, 약 40%에서 림프절의 비후를 시사하는 결절의 증가가 관찰된다고 보고된 바 있다²⁰⁾. 그러나 본 연구에 의하면 93.3%에서 결절과 미란이 문어 빨판 모습으로 혹은 소름이 돋은 듯이 (goose pimply appearance) 보였으며 결절의 가장자리로 미란이 형성된 소견을 보였다. 결절의 중앙부에 바늘에 찔린 듯한 모습의 출혈점을 보이는 경우가 4례(26.7%)에서 관찰되었다. 특히 내시경 시행 중 공기를 감압하면, 이러한 결절과 미란이 더욱 뚜렷한 모습으로 관찰할 수 있었다(Fig. 4B). 조직학적 소견은 호산구의 침윤이 가장 중요한데 점막 어디에나 침윤될 수 있으나 점막 고유층에 집중적으로 침윤되는 것이 특징적이다⁸⁾. Odze 등이 진단 기준으로 설정한 근거⁸⁾를 본 연구의 조직학적 소견들과 비교하여 보면, 점막 고유층내 10개의 고배율 시야당 60개 이상의 호산구가 침윤된 것을 기준으로 삼았을 때, 점막 고유층내 하나의 고배율 시야당 호산구가 최대 20개 이상 침윤된 경우는 40.0%이었으며, 호산구에 의한 음와 농양이 관찰되거나, 점막 근육층내에 호산구가 침윤된 경우는 각각 1례(6.7%)로 관찰되었다. 따라서 Odze 등의 제안에 따라 본 연구자들이 진단 기준으로 설정한 10개의 시야에서 60개 이상의 호산구 침윤이 가장 효용성이 높은 기준으로 판단되었다. 이는 호산구의 침윤이 결장의 부위에 따라 또는 한 조직 내에서도 침윤의 정도가 다양한 분포를 보이기 때문으로 판단된다. 따라서 조

직 생검시 가급적 많은 갯수의 생검 절편이 진단에 유리하며, 한 생검 절편 내에서도 다양한 깊이와 부위의 조직 관찰이 진단율을 높이는데 중요할 것으로 판단된다.

호산구의 증가는 90.0%에서 관찰되어, 다른 보고^{1,3)}와는 달리 높게 관찰되었다. DPIPC 환자군의 말초혈액에서 호산구의 증가를 보이는 군과 보이지 않는 군에는 어떤 임상적인 이유가 있는지 알려져 없으며, 향후 이에 대한 임상적 연구가 필요하리라 판단된다. 조직 내 호산구의 침윤이 장 출혈의 직접적인 원인이라고 밝혀짐에 따라 호산구의 생태학에 대한 많은 연구들이 진행되고 있다^{8,18,21)}. 면역 반응에 따른 염증 반응으로 왜 호산구가 침윤하여 상피에 손상을 일으키고 장출혈을 야기하는지에 대한 연구들이 DPIPC의 병태생리의 기전을 향후 규명하여 줄 것으로 판단된다.

본 연구에서 DPIPC의 자연 경과를 살펴 보면, 환자의 연령이 생후 9~44주경에 어머니의 식사가 자유로워지고, 환자의 식단이 자유로워진 즉 증상이 완전히 소실된 시기는 약 96.0%에서 생후 12개월 이내에 이루어졌고, 4.0%는 13개월까지 호전을 보여 지금까지 알려진 바와 유사한 결과를 보였다. 그러나 1례에서는 생후 116개월인 현재까지 증상이 지속되는 독특한 임상 경과를 보이고 있으며, 이 환자는 DPIPC와 감별이 필요하다고 알려진²²⁾ 호산구성 위장관염(eosinophilic gastroenterocolitis)을 감별하고자 위내시경 및 조직 생검 등을 시행하였으나 특기할 소견을 관찰할 수 없었다. 어머니의 식단이 자유로워진 시기와 환자의 증상이 완전히 소실된 시기는 밀접한 상관관계를 보였으며, 어머니 식단이 자유로워진 약 2개월 후 환자 증상의 완전한 소실이 이루어지는 것으로 추정되었다. 따라서 환자에게 직접적인 식품 유발 시험을 최대한 피하면서, 어머니의 식단의 유발 시험을 활용하여 원인 식품을 찾아내는 방법이 진단적 측면이나, 환자의 알레르기 증상을 최소화하면서 경과를 관찰하는 방법으로 매우 효과적이라는 사실을 보여주고 있다. 또한 모유를 통과한 항원이 환자에서의 알레르기 발현으로 나타난다는 DPIPC의 병태생리에 대한 추정을 입증

하여 주는 중요한 임상적 결과로 판단된다.

향후 유발 인자에 대한 역학 조사나 생검 조직의 면역조직화학적 검사 등이 시행되어야 할 것으로 판단되며, 일반적으로 식품 알레르기 질환의 좋은 예방 및 치료적 도구로 알려진 모유 수유 과정에서 이 질환이 발생하는 기전이 보다 명확히 규명되어야 할 것으로 판단된다.

요 약

목 적: 식품 단백질 유발성 직결장염(dietary protein induced proctocolitis, DPIPC)의 임상적 특성과 장기 추적 관찰에 따른 자연 경과 과정을 알아보고, 모유 수유아에서의 어머니 식이 조절에 관한 새로운 방안을 모색하여 보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법: 2003년 3월에서 2004년 7월까지 계명의대 소아과 외래와 병동을 방문하여 DPIPC로 진단되고 6개월 이상 추적 관찰된 30명을 대상으로 후향적으로 조사되었다. 모유 수유아는 진단 직후 우유를 포함한 유제품, 계란, 견과류 및 콩류, 어패류, 밀가루 및 메밀의 5가지 음식을 어머니의 식단에서 7일간 제거 한 후 혈변의 소실을 관찰하였으며, 분유 수유아, 모유 부족의 경우는 단백질수분해물을 이용하였다.

결 과: 1) DPIPC의 발병 당시 모유 수유아는 28례(93.3%)이었으며, 2례(6.7%)는 분유 수유아였다. 2) 발병 연령은 생후 11.5 ± 5.1 (5~24)주, 진단 연령은 17.8 ± 9.5 (8~56)주이었다. 발병에서 진단까지 6.3 ± 6.7 (0~36)주가 소요되었다. 3) 진단 당시의 말초 혈액 검사상 호산구수가 $250/\text{mm}^3$ 이상 증가된 경우가 27례(90.0%)로 478 ± 320 (40~1,790)/ mm^3 으로 관찰되었고, 혈중 IgE가 증가된 경우는 없었다. 알레르기 MAST 검사를 시행한 26례 중 13례(50.0%)에서 양성 반응을 보였다. 4) S상 결장경을 시행한 15례 중 14례(93.3%)가 결절성 비후(nodular hyperplasia)와 미란에 의한 점막 출혈이 함께 관찰되었으며, 1례(6.7%)에서 국소적 발적만 관찰되었다. 5) 어머니 식단에서 5가지 음식을 배제

한 27례 중 20례(74.1%)가 혈변이 소실되었으며, 7례(25.9%)에서 지속되었다. 혈변이 사라진 20례에서 5가지 음식을 선호도에 따라 하나씩 식단에 추가하였을 때 18례(90.0%)에서 혈변을 보였으며, 혈변을 보인 식품은 40건으로 중복 관찰되어, 우유 37.5%, 밀가루 27.5%, 어패류 20.0%, 견과류와 계란이 각각 7.5%로 관찰되었다. 6) 어머니 식단이 혈변없이 완전히 자유로워진 때는 관찰된 27례에서 환자 생후 29.4±8.7 (9~44)주이었다. 7) 환자의 식단이 혈변없이 완전히 자유로워진 시기는 관찰된 25례에서 생후 37.5±9.7 (12~56)주였다.

결론: DPIPC는 일반적으로 알려진 바와 달리 모유 수유아에 집중되고, 호산구의 증가가 높게 관찰되었다. 어머니의 식단 중 5가지 식품을 제거하여 높은 혈변 소실률을 보였으므로 식이 조절의 방안으로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. DPIPC는 생후 12개월까지 96.0%에서 완전한 소실이 관찰되었다.

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 1:87-94.
- 2) 황진복, 최선윤, 권태찬, 오훈규, 감신. 새로운 분류법에 따른 소아 위장관 우유 알레르기 질환에 관한 임상적 고찰. *대한소아소화기영양학회지* 2004;7:40-7.
- 3) 김재복, 김경모, 김기수, 피수영, 박양순. 영아 알레르기성 대장염의 임상 및 병리학적 고찰. *소아과* 1998; 41:521-8.
- 4) Kumar D, Repucci A, Wyatt-Ashmead J, Chelims G. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:195-7.
- 5) D'Netto MA, Herson VC, Nussain N, Ricci A, Brown RT, Hyams JS, et al. Allergic gastroenteropathy in preterm infants. *J Pediatr* 2000;137:480-6.
- 6) Swart JF, Ultee K. Rectal bleeding in a preterm infant as a symptom of allergic colitis. *Eur J Pediatr* 2003; 162:55-6.
- 7) Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgrad Med J* 2001;77:252-4.
- 8) Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, Antonioli DA. Allergic colitis in infants. *J Pediatr* 1995;126:163-70.
- 9) 김세훈, 강혜련, 김경목, 김태범, 김선신, 장윤석 등. 알레르기 증상으로 내원한 한국인에서의 음식물 알레르겐에 대한 감작율 조사: 다기관 공동연구. *천식 및 알레르기* 2003;23:502-14.
- 10) Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinical-pathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24:668-74.
- 11) Lifschitz CH, Hawkins HK, Guerra C, Byrd N. Anaphylactic shock due to cow's milk protein hypersensitivity in a breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:141-4.
- 12) Arvola T, Moilanen E, Vuento R, Isolauri E. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:92-6.
- 13) 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.
- 14) Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr* 1982;101:906-10.
- 15) Sicherer S. Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-10.
- 16) Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:838-40.
- 17) Catlett JB. Ulcerative colitis in an allergic person: case report. *Virginia Medical* 1988;115:434-5.
- 18) Machida HM, Catto-Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathological aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:22-6.
- 19) Dupont C, Badual J, Le Luyer B, Le Bourgeois C, Barbet JP, Voyer M. Rectosigmoidoscopic findings during isolated rectal bleeding in the neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:257-64.
- 20) Gottrand F, Erkan T, Turck D, Farriaux JP, Dejobert Y, Lecomte-Houcke M. Food-induced bleeding from

- lymphonodular hyperplasia of the colon. *Am J Dis Child* 1993;147:821-3.
- 21) Thomas DW, Talley NJ, Mahnovski V, Haight M, Sinatra FR. Rectal mucosal major basic protein in infants with dietary protein-induced colitis. *Ann Allergy* 1993;71:66-9.
- 22) Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.
-