

Milk Protein Induced Enterocolitis Syndrome 1례

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

임석호 · 박영신 · 박재옥 · 김창휘

A Case of Milk Protein Induced Enterocolitis Syndrome

Suk Ho Rhim, M.D., Young Sin Park, M.D., Jae Ock Park, M.D.
and Chang Hwi Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

Food allergy is a disease caused by an abnormal immunological reaction to specific food proteins. Whole milk and soy beans are the most frequent causes of food allergy, some studies show that 2.2~2.8% of children aged between 1 and 2 year are allergic to milk. It can be classified to acute (urticaria, asthma, anaphylaxis) or chronic (diarrhea, atopic dermatitis) allergy according to clinical symptoms, or to IgE related or non IgE related allergy by an immunological aspect. Generally, allergies invading only the GI tract are mostly due to a non IgE related reaction. These hypersensitive, immunologic reactions of the GI tract, not related to specific IgE for food, present themselves in many ways such as food protein-induced enteropathy, food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), celiac disease, food induced proctocolitis, or allergic eosinophilic gastroenteritis. FPIES is one kind of non IgE related allergic reaction and is manifested as severe vomiting and diarrhea in infants between 1 week and 3 months. We report a case of FPIES in a 40-day old male infant presenting with 3 times of repeated events of watery diarrhea after cow's milk feeding. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 4: 238~242)

Key Word: Food protein induced enterocolitis syndrome

서 론

접수 : 2001년 9월 7일, 승인 : 2001년 9월 18일
책임저자 : 박재옥, 420-853, 경기도 부천시 원미구 중동 1174
순천향대학교 의과대학 부천병원 소아과학교실
Tel: 032-621-5403, 5410, Fax: 032-621-5016
E-mail: jop50@schbc.sc.kr

식품 알레르기는 특정한 식품 단백질에 의해 유발되는 비정상적인 면역학적인 반응을 나타내는 질환이다. 생후 2세 이하의 소아에서 6~8%까지 경험되어지고 있으며, 약 50% 정도에서 IgE 과민

반응과 관계되어 있고 피부 및 위장관 증상이 가장 흔하게 나타난다¹⁾. 우유와 대두가 가장 주요한 원인이며 몇몇 연구에서는 생후 1세에서 2세 사이 소아의 2.2~2.8%에서 우유에 대한 알레르기가 있는 것으로 보고되어졌다^{2,3)}. 임상증상에 따라 급성(두드러기, 천식, 아나필락시스)과 만성(설사, 아토피성 피부염)형으로 구분되어지며, 면역학적 기전에 따라 IgE에 기인하는 알레르기 반응과 IgE에 기인하지 않는 반응으로 구분되어진다. 일반적으로 위장관만을 침범하는 경우는 IgE에 기인하지 않는 반응인 경우가 대부분인데, 식품에 대한 특이 IgE와 관련되지 않은 면역반응에 의한 위장관 과민 반응은 여러 가지로 나타나며 food protein-induced enteropathy, food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), celiac disease, food induced proctocolitis, allergic eosinophilic gastroenteritis 등의 질환들이 여기에 속한다⁴⁾.

FPIES는 IgE에 기인하지 않는 알레르기 반응의 한 분류이며 생후 1주에서 3개월의 영아에서 심한 구토와 설사를 나타내는 복합적인 증상으로 기술되어진다^{4,5)}. 식품 단백질 유발성 장병증(Food protein-induced enteropathy)와 비슷한 형태로 나타내어진다고 하더라도 그들의 전신반응과 치료에 따른 임상경과를 특징으로 1978년 Powell⁶⁾에 의해 FPIES로 분류되어졌고 유발검사에 따르는 진단기준이 제안되어졌다. 저자들은 반복되는 수양성설사를 주소로 내원한 생후 40일된 남아에서 경험한 FPIES의 1례를 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 유○○, 40일, 남아

주 소: 내원 1일 전부터 시작된 구토, 발열과 수양성설사

현병력: 모유수유 중인 환아로 엄마가 기침과 가래가 심하여 기관지염으로 진단 받고 모유를 끊으라는 권유에 따라 입원 1일 전 조제분유로 바꾼 후 그날 저녁부터 구토, 발열과 1일 7~8회의 수양성 설사가 시작되고 기운 없이 쳐지고 끽끽거리며

않는 소리와 조제분유를 전혀 먹지 않으려 하여 본원 응급실 통하여 입원하였다.

과거력: 재태기간 38⁺²주, 출생체중 4.7 kg (95백분위 이상), 제왕절개술로 개인 산부인과에서 출생한 후 설사로 인하여 2번 입원한 병력이 있었다. 첫 번째는 생후 8일에 신생아 황달로 인하여 모유를 조제분유로 바꾼 후 설사가 발생하여 입원하였다. 모유를 조제분유로 바꾼 이튿날 수양성 설사 1일 7~8회와 중등도 탈수조건 있어 본원 응급실 통하여 입원하였고 검사 소견상 탈수이외에 특이소견 보이고 있지 않아 모유 수유를 다시 시작하였고 입원 3병일째부터 설사증상 호전되고 정상변 보여 퇴원하였다. 두 번째 입원은 출생 한 달째에 개인의원에서 모유 황달이 있으니 모유를 조제분유로 바꾸라는 권유에 따라 다시 조제분유 수유 시작한 후 당일 저녁부터 수양성 설사를 1일 5~6회 보기 시작하고 기운없이 쳐지면서 체중감소와 발열, 대사성 산증, 중등도 탈수조건 보여 재입원하여 모유 수유로 바꾼 후 입원 3병일째부터 증상 차차 호전되었고 퇴원 후 모유 수유를 계속하였다.

가족력: 양친과 한 명의 형에게 특이 사항 없었으며, 알레르기의 가족력은 없었다.

진찰 소견: 체중은 5.25 kg (95백분위수)이었으며, 혀와 입술이 말라있었으며, 장음은 증가되어 있었다. 간비종대, 황달은 없었다.

검사 소견: 입원 당일 시행한 모세혈액 가스분석 검사상 pH 7.308, PaCO₂ 31.5 mmHg, PaO₂ 42.1 mmHg, HCO₃ 15.4 mmol/L, BE -9.5로 대사성 산증 소견 보였으며, 일반혈액 검사상 혈색소 14.4 g/dL, 백혈구 수 22,400/mm³ (호중구 32%, 밴드형 호중구 26%, 림프구 35%, 단핵구 7%), 혈소판 수 420,000/mm³였다. 혈청 전해질 검사상 Na 140.2 mmol/L, K 7.10 mmol/L, Cl 108 mmol/L 로 정상소견 보였으며, 대변 Rotazyme 검사 음성, 대변 세균배양 검사 음성이었다. 대변 내 백혈구, 적혈구는 관찰되지 않았다. 혈청 총 IgE는 0.6 IU/ml로 정상, 우유단백에 대한 RAST IgE는 음성이었다.

상부위장관 내시경검사: 입원 3일째 시행한 상

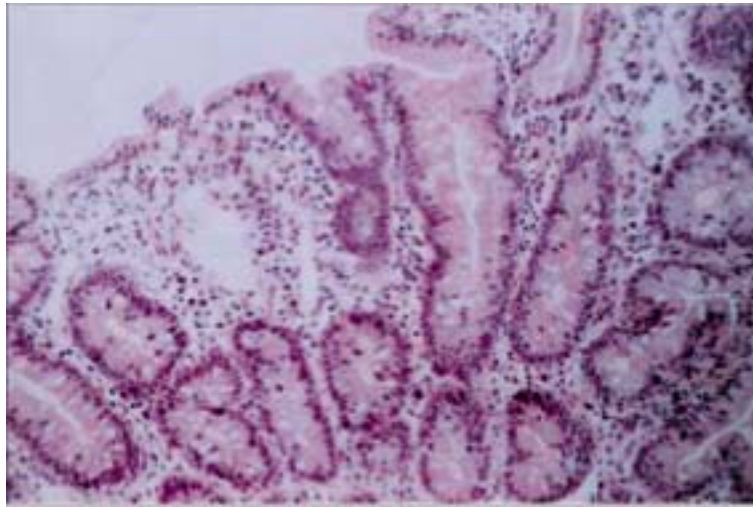


Fig. 1. Histologic findings of small intestine show normal findings.

부위장관 내시경 검사상 위와 십이지장이 정상 소견을 보였다.

병리 조직검사 소견: 소장 생검상 특이한 소견은 보이지 않았다(Fig. 1).

치료 및 경과: 첫 번째 입원 당시는 바이러스성 장염으로 생각되어 모유 수유와 보존적 치료로 내원 2일째부터 설사, 구토 증상 호전되었으며 체중 증가 잘 되어 퇴원하였다. 두 번째 입원시 대사성 산증(정맥혈 가스검사: pH 7.282, PCO₂ 30 mmHg, HCO₃ 13.6 mmol/L), 탈수 증상 심하여 정맥주사와 탄산수소 나트륨 치료하였으나 증상 호전되지 않았었고 설사는 1일 5~6차례 수양성으로 계속되며 체중감소 계속되었다. Rotazyme test는 음성이었다. 내원 3일째부터 모유 수유를 시작한 후 그 날 저녁부터 설사 회수가 감소하기 시작하고 변 모양도 호전되었으며 체중증가 역시 1일 20~30 g 정도로 호전되었다. 세 번째 입원 당시 내원 당일 발열, 수양성 설사 대사성 산증, 탈수, 심한 좌방이동을 동반한 백혈구 증가 소견 보였으며, 정맥주사와 탄산수소나트륨으로 치료하였으나 설사가 1일에 5~6회로 지속되어 대사성산증은 호전되지 않았다.

모친이 모유를 먹이기를 거부하여 입원 3병일째부터 단백질 가수분해 분유를 먹이기 시작하면서 발

열과 설사가 호전되는 양상을 보였고 대사성 산증이 호전되었으며 체중이 33 gm/day로 증가되었다. 혈청 총 IgE는 0.6 IU/ml로 정상치였고 RAST는 음성소견을 보였다.

고 찰

우유 알레르기에 의해 발생하는 위장관 증상은 1967년, Gryboski⁷⁾에 의해 처음 보고 되었으며 환아들은 출생 6주 이내의 어린 영아들로 구토, 설사, 탈수증 등의 위장관증상을 보였다. 10년이 지난 후 Powell⁸⁾은 일반 조제분유(milk-based formula)를 수유하는 영아에서 반복되는 구토, 혈액 섞인 설사, 백혈구 증가를 나타내는 2명의 미숙아에서 관찰되었던 구토 및 설사 증상이 우유 및 대두 단백질에 대한 알레르기에 인한 것이었음을 제거 및 유발시험으로 증명하여 보고하였다.

연이은 연구에서 1978년 Powell⁵⁾은 생후 4일에서 27일의 영아에서 일반 조제분유를 수유하면서 심한 설사와 구토 증상을 갖는 9명의 영아를 기술하였는데, 두단백 분유(soybean-based formula)로 바꾸면서 일시적인 증상 호전을 보였으나 대개 7일째 재발하였고 단백질 가수분해물(casein hydrolysate

formula)로 대체시 증세가 호전되는 소견을 보였다. FPIES의 주증상은 구토와 설사이며 주로 생후 40~90일의 영아기에 관찰되는데 대개 원인 식품에 노출 후 12시간 내에 증상이 유발되고 때로는 혈변을 동반하기도 하고 증상이 지속되면 기면, 탈수증, 저혈압, 대사성 산증, 메트헤모글로빈혈증(methemoglobinemia), 백혈구의 좌방이동, 일시적인 탄수화물 흡수장애 등과 같이 심한 양상을 보이기도 한다^{5,6}. FPIES는 IgE에 의해 매개되지 않는 경우이며, 임상적 기준을 모두 만족시키나 원인 식품 단백질에 특이 IgE를 가지는 비전형적인 증례도 보고된바 있는데 이러한 비전형적인 환아들에게서는 전형적인 환아들에 비해 성장하면서 원인 식품에 대한 내성을 획득하기가 더 어렵다고 보고된 바 있었다⁹. 또한 FPIES 환아들 중 처음 진단 당시에는 특이 IgE를 가지지 않았으나 1내지 4년에 걸쳐 추적 검사를 하였을 때 낮은 정도의 IgE를 획득하는 변화를 보인 환아도 있었다⁹. 그러나 이들 환아에서도 원인 식품에 대한 지속적인 과민 반응을 나타내는 것으로 관찰되었다.

FPIES의 병태생리학적인 기전은 완전히 이해되어 있지 않고 있다. 소장점막에서 항원과 결합하여 항원의 점막 투과를 방해하는 역할을 하는 IgA에 대한 항체가 유발시험이 양성인 환아에서 5~10배 높았다¹⁰. 장의 형태학적인 연구에서는 상피하 림프구의 증가와 IgG, IgM을 포함하는 형질세포 증가를 보였으며¹¹, 이러한 사실로 볼 때 FPIES는 장점막을 통과한 항원에 의한 비특이적인 면역반응의 결과일 수 있겠다.

장관내 항원에 대한 면역반응은 우선적으로 T세포가 관여된 것일 수 있으며, T세포 활성화의 증거는 항원 특이적 말초혈액 단핵세포의 증가로 보여질 수 있다¹². 활성화된 T세포에 의해 분비되는 세포매개체는 장점막 방어벽에 영향을 미칠 수 있다. 우유 유발시험 양성인 환아에서 대변내 tumor necrosis factor (TNF)가 발견될 수 있는데, TNF- α 는 장투과성을 증가시켜 항원 특이적 림프구 활성화와 항원의 점막 투입에 관여한다¹³.

Interferon(IFN)- γ 는 장상피 세포에서 TNF- α 의

작용을 촉진시키며, 역으로 transforming growth factor(TGF)- β 1는 IFN- γ 의 해로운 작용을 예방함으로써 장상피 장벽을 보호하는 역할을 하는 것으로 알려졌다¹⁴.

FPIES는 임상적 증상을 기준으로 진단되는 질환이다. 확실한 진단은 원인되는 식품단백의 유발 시험에 의해 이루어지지만 빠른 진단과 치료를 위해서는 수유와 관련된 환아의 병력을 자세히 조사하는 것이 중요하다. FPIES의 양성 유발시험의 진단 기준은 체중 Kg당 0.6 g/kg의 유발 단백질을 투여한 후 1) 구토, 설사 등의 증상이 유발되거나, 2) 대변내 혈액, 3) 대변내 백혈구, 4) 대변내 호산구, 5) 말초혈액내 다형백혈구 증가(>3,500/mm³) 중 3가지 이상을 만족시키면 양성, 이 중 2가지 이상을 만족시키면 의증으로 정의되었다¹⁵.

그러나 FPIES의 진단에서 가장 중요한 근거는 원인 식품의 제거로 인한 증상의 소실과 유발검사 시 24시간 이내에 증상의 재발이 관찰되는 것이다.

상기 증례의 환아에게서 유발 검사는 시행하지 못하였지만 분유수유를 중단한 후 증상이 소실되었고 다시 분유 수유를 하였을 때 재발되는 증상이 강력한 진단의 근거가 되었다.

FPIES 환아들은 대부분의 경우 원인 식품이 제거되면 증상에서 회복되므로 진단을 위해 내시경 검사나 조직검사를 반드시 실시해야 하는 것은 아니다. 대개 내시경과 생검소견은 비특이적이거나 대장생검상 소낭선(小囊腺)농양(crypt abscess)과 미만성 염증세포 침윤과 형질세포가 두드러졌으며, 소장 생검결과 부종, 급성 염증소견, 경한 융모손상, 두드러진 호산구 증가와 융모위축을 보이는 국소적 미만성 위염과 식도염의 소견을 보였던 보고도 있었다¹⁶. 본 증례에서는 내시경에 의한 소장의 조직검사를 하였으나 별다른 특이소견을 보이지는 않았다.

치료로는 모유수유나 단백질 가수분해물(casein hydrolysate formula)의 투여가 바람직하며, 많은 경우에 우유와 대두단백에 동시에 민감성이 있으므로 두유도 삼가야 한다. 드문 경우에는 단백질 가수분해물에도 과민반응을 보여 아미노산 조제분유가 필

요한 경우도 보고된 바 있다¹⁷⁾.

요 약

저자들은 우유 단백질에 대한 FPIES의 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
- 2) Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;45:587-96.
- 3) Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993;152:640-4.
- 4) Sampson HA. Food allergy. *JAMA* 1997;278:1888-94.
- 5) Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl:45-9.
- 6) Powell GK. Milk and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
- 7) Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 1967;40:354-62.
- 8) Powell GK. Enterocolitis in low-birth weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4.
- 9) Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
- 10) 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.
- 11) Perkkio M, Savilahti E, Kuitunen P. Morphometric and immunohistochemical study of jejunal biopsies from children with intestinal soy allergy. *Eur J Pediatr* 1981;137:63-9.
- 12) Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM. Milk- and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology* 1985;88:1915-21.
- 13) Heyman M, Darmon N, Dupont C, Dugas B, Hirribaren A, Balton M, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology* 1994;106:1514-23.
- 14) Planchon SM, Martins CA, Guerrant RL, Roche JK. Regulation of intestinal epithelial barrier function by TNF-beta 1. *J Immunol* 1994;153:5730-9.
- 15) Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: Differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- 16) Lake AM. Food protein-induced colitis and gastroenteropathy in infants and children. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food allergy: Adverse reactions to foods and food additives*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1997:277-86.
- 17) Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:909-10.