

식품 알레르기와 세포면역 반응

한양대학교 의과대학 소아과학교실

오 재 원

서 론

일반적으로 면역반응에 의한 식품불내성증, IgE 매개성, 즉시형 과민반응에 의한 것을 식품 알레르기(food allergy)라 하며, 그 외의 과민 반응에 의한 것을 IgE 비의존형 식품과민반응(non-IgE mediated food hypersensitivity)으로 분류한다. 이중 식품알레르기는 다른 알레르기 기전과 마찬가지로 식품항원에 특이한 IgE 분자가 위장 비만세포의 표면에서 반응하여 이 세포를 활성화시켜 histamine 이나 leudotriene, cytokines 등 매개물을 분비하여 장조직에 영향을 줌으로써 상피세포의 투과성을 증가시켜 거대분자(macromolecule)가 장점막층을 투과하여 순환계로 퍼질 수 있는 조건을 만들어 국소적, 전신적인 증상을 유발하게 된다.

특히 위장관은 다른 조직과는 달리 다양한 종류의 거대분자에 노출되어 있는데, 즉 음식물, 장관내 세균, 바이러스 등으로 그 크기에 따라 항원으로 작용할 수 있으며, 이들은 인체에 이롭게 또는 해롭게 작용될 수 있다. 이와 같이 광범위하고 다양한 장관내 환경에 적응하기 위해 위장관의 점막표면에는 전신면역기관과는 다른 점막 면역체계를 형성하고 있다.

본 저자는 면역반응에 의한 식품불내성의 면역학적 기전을 크게 두가지로 나누어 식품알레르기에서 점막의 세포면역과 IgE 비의존형 식품과민반응의 면역 기전에 대해 논하고자 한다.

식품알레르기와 장점막의 세포면역체계

장점막 면역반응을 조절하기 위하여 여러 종류의 세포가 관여하게 되는데 일반적으로 두단계 즉, 도입부(inductive sites)와 효과부(effector sites)로 나눌 수 있으며, 음식물이 들어왔을 경우 이들이 서로 총체적으로 작용한다(Table 1).

A. 도입부(inductive sites)

1. 상피세포

위장관 세포는 풍부한 미세섬모가 있는데 이는 영양소나 수분을 많이 흡수하기 위해 체표면적을 넓게 해 준다. 영양소의 흡수과정 중 점막에서의 면역작용을 위해 세가지의 각 다른 기전이 중요한 역할을 하는데, 즉 항원전달, 항원표현, cytokines 생성 등이다.

가. 항원 수송(antigen transport)

정상 신체기능에 필요한 거대분자(macromol-

Table 1. Organization of the mucosal immune system: cell types involved

Inductive Sites	Effector Sites
epithelial cells	T cells (IEL, LPL)
M cells	macrophages
T cells	plasma blasts/plasma cells
macrophages/dendritic cells	eosinophils
B cells	mast cells

ecule)의 대부분은 체내에서 합성되지만 일부 거대분자는 장관내에서 상피세포를 통해 흡수된다. 거대분자는 장세포와 접촉된 거대분자는 막성 세포소기관(membrane bound organelle)에 함입되어 endosome내부에서 잘게 부수어져 내막에 존재하는 MHC II와 결합하여 세포의 측면으로 나오게 되며(Fig. 1), 이러한 생리적 수송에 의해 상피세포를 통한 유입방식은 특히 영유아기에 중요한데, 그 이유는 장기발달의 미성숙 때문에 중요하다¹⁾.

수송 기전을 이용하여 장관세포를 통한 흡수 이동은 위장관은 물론 신체 전반의 성장과 발육에 도움을 주는 필수 성장요소(growth factors)들의 이용에 필수적이며, 면역글로부린(immunoglobulin)의 흡수로 위장관내 항원 표현(antigen presentation)에도 중요한 역할을 한다. 항원은 다양한 점막 방어기전을 겪은 후에야 상피층에 도달하게 된다. 이 방어벽은 면역학적인 구성요인과 비면역학적인 구성요인으로 나누어 볼

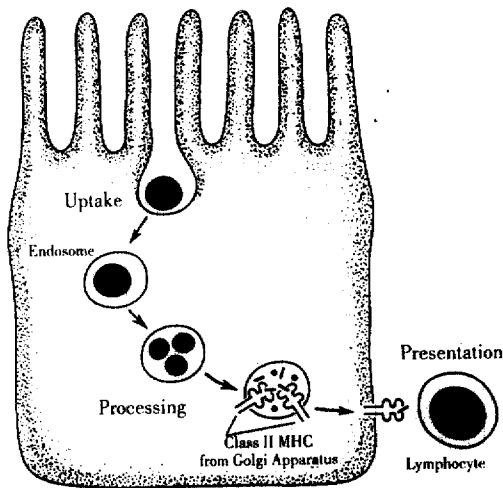


Fig 1. Model of antigen presentation by enterocyte. Macromolecules can enter membrane bound organelle of the enterocyte. Antigen is processed within the endosomal component into fragments that can bind to class II MHC on the inner membrane of the components.

수 있는데, 이러한 구성요인 중 일부의 파괴는 항원을 위장관내로 무분별하게 유입시킬 수 있으며 적절히 조절되지 못한 항원의 흡수이동은 위장관내 해로운 면역 반응을 야기하기도 한다(Fig. 2). 특히 미숙아나 장질환을 앓았던 소아에서 정상아에 비해 많은 양의 항원이 흡수될 수 있어 알레르기성 장병변을 일으키게 된다²⁾.

나. 항원 표현(antigen presentation)

장관세포는 그들의 표면에 MHC II 항원을 나타내는 능력이 있는데 이는 섬모의 끝에 위치하며, 이는 T 세포 수용체(T cell receptor)와의 반응 등 장관세포의 면역기능에 중요한 역할을 한다. 장관세포 항원의 표현양은 제한되어 있는데 이는 장관의 효소능력에 한계가 있기 때문이다. 즉 장관에 염증이 있을 때 이 현상에 변화가 생겨 면역기능 이상을 야기하는데 예를 들면, 염증성 장질환시 결장 장관세포에 HLA-DR, HLA

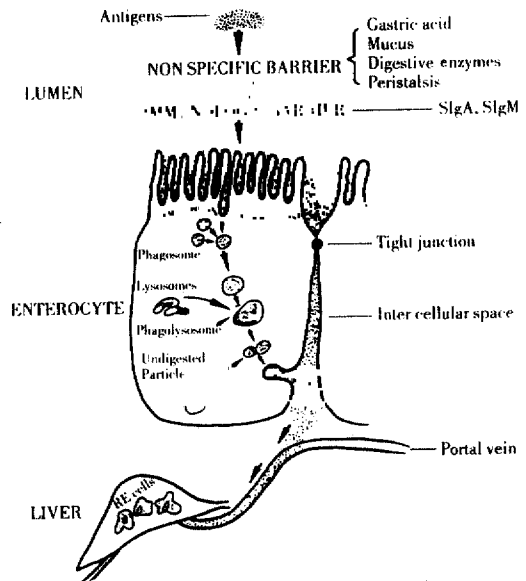


Fig 2. Antigen entry is prevented by non-specific and immunologic mechanisms in the gastrointestinal tract as well as by the physical structure of the epithelium itself.

-DP가 증가되는 경우이다³⁾.

다. cytokine의 영향

IFN- γ 에 노출된 후에 장관세포는 단백질에 대한 흡수(uptake)와 투과성(permeability)이 증가되며, 이러한 현상은 IFN- γ 와 상반작용을 하는 IL-4의 경우에도 비슷한 효과를 나타낸다^{4,5)}. 그 외 세균감염시의 장에서 IL-6 등의 cytokine들이 분비되는 것이 증명되고 있는데 이들이 상피세포에 직접 영향을 줌으로써 흡수장애를 유발할 수 있다⁶⁾.

2. M 세포(membrane epithelial cell)

Peyer's patches의 표면에는 상피세포 대신에 M 세포에 의해 둘러싸여 있는데, 표면에 microvilli, glycocalyx가 거의 없으며, 세포표면을 덮고 있는 점액도 없고, lysosomal 효소활동이 극히 제한되어 있어 점막 방어기능이 일반 상피세포에 비하여 미미하고⁷⁾, 세포 표면에 HLA 항원은 발견되지 않아 T 세포 수용체와의 반응에 대해서도 확실치 않다⁸⁾. 그러나 M 세포는 장관내로부터

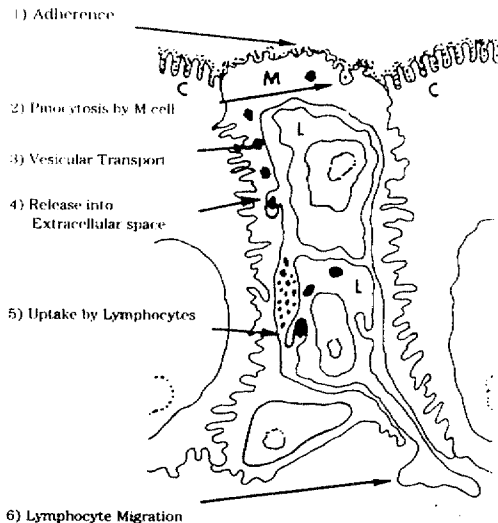


Fig 3. M cell after adherence and endocytosis.

항원의 수송을 유도할 수 있어 거대분자의 비수용체 이동의 주요 생리적 경로로 이해되고 있다. 항원이 M 세포 내로 이동하면서 면역원성이 증가한다고 알려지고 있는데, 이는 위장관으로 하여금 직접 IgA 반응을 하도록 유도하여 주는 것이다. 이러한 현상은 수용성 IgA의 생산이 감염성 혹은 알레르기성 위장관 질환을 효과적으로 막을 수 있다는 면에서 임상적으로 중요하다. 한편 M 세포는 주변에 임파구, 대식세포, 수상세포 등과 반응하여 항원의 이동에 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다(Fig. 3).

3. B 세포의 분화

Peyer's patches에서 B 세포는 각 단계별로 다른 cytokine들에 영향을 받아 분화되게 되는데, 즉 IL-4, IL-10, TGF- β 에 의하여 성숙된

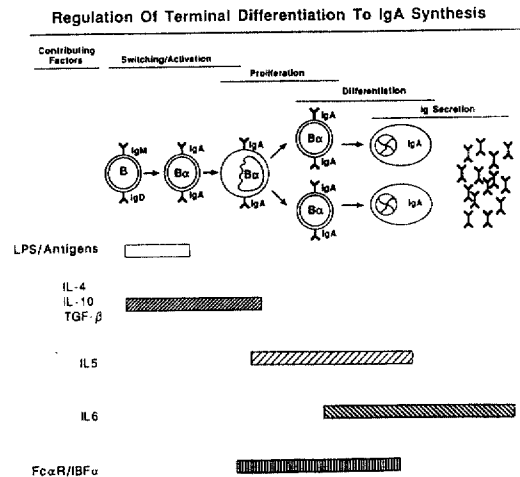


Fig 4. Cytokines in B-cell differentiation. The influence by different factors on the different stages of B-cell differentiation. Mature B cells switch to IgA+ cells influenced by several cytokines (IL-4, IL-10, TGF- β). IL-5 promotes further proliferation and clonal expansion, and IL-6 induces B-cell differentiation into plasma cells that secrete IgA.

B 세포에서 IgA+세포로 분화되며, IL-5에 의해 IgA+세포의 증식과 clonal expansion이 가속화 되고, IL-6에 의해 IgA를 분비할 수 있는 혈장세포로 분화된다(Fig. 4).

4. 점액 T 세포(mucosal T cell)

순환계에서 위장관의 임파조직으로 유출된 점막 T 세포는 그들이 이동하여 자리잡은 위치 즉 고유층, Peyer's patches, 상피내층 등에 따라 T 세포의 marker가 변하여 다양한 형태로 구성된다(Fig. 5). 이 T 세포는 다른 조직의 T 세포와 마찬가지로 helper CD4+ T 세포, suppressor CD8+ T 세포 그리고 CD45RA/45RO+ memory T 세포와 CD45RA/45RO- naive T 세포로 분류하며, CD4+ T 세포는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 등을, CD8+ T 세포는 IL-2, IFN- γ 등을 분비하여 각각 다른 기능을 나타낸다.

B. 효과부(Effector sites)

1. 상피내 림프구(Intraepithelial lymphocytes)

상피내 림프구(IEL)는 위장관에 고루 퍼져 있으며, 20% 정도를 차지하고 있다. IEL은 CD3+ T 세포이며, 이중 대부분은 CD8+ 세포이며, 동물에서 일부분은 double positive(CD4+, CD8+) T 세포도 보이며, 3-10% 정도에서는 double negative T 세포가 관찰된다. 여러 동물실험상 IEL은 IL-2, IL-3와 IL-6, IFN- γ , TNF- β 와 같은 proinflammatory cytokines를 생성하나 IL-4, IL-5 등은 분비되지 않는 것으로 보고되고 있다⁹⁾.

동물실험상 T 세포 수용체의 표현도 다르게 나타난다. 즉, 일반 순환계의 T 세포는 α/β chains 이 대부분을 차지하는데 비해 상피내 림프구에서는 γ/δ chain이 90% 이상을 차지한다. 특히 인체에서는 소장에서는 γ/δ + 세포가 적고 결장에서는 γ/δ chain이 대부분을 차지하는 것으로 보

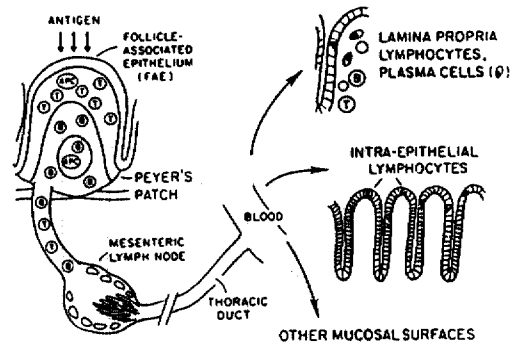


Fig 5. The organization of gut-associated lymphoid tissue into three major compartments: Peyer's patches, intraepithelial lymphocytes, and lamina propria lymphocytes, with indications of lymphocyte migration.

고되고 있다^{10,11)}. 장병변 등 염증반응이 있을 경우 이와 같은 세포의 양상도 바뀌게 되는데, 글루텐 장변병증에서 double negative T 세포가 증가되고, 소장에서 γ/δ 세포의 비율이 증가되는 양상을 보인다. 한편 상피내림프구는 microtubule-associated protein kinase-2(MAP-2K)에 의해 쉽게 활성화가 되는데 반면, pokeweed mitogen에는 증식 반응을 보이지 않는다¹²⁾. 이와 같은 양상은 말초혈액의 T 세포와 다른 환경에 적응하기 위해 상피내 림프구의 기능이 변화되는 것이라고 사료된다.

아직 위장관 내에서의 상피내 림프구의 기능에 대해 완전히 밝혀지진 않았지만, 지금까지 밝혀진 위장관에서 상피내 림프구의 가장 중요한 역할은 노쇠하거나 감염된 상피세포를 제거하고, 상피세포층의 발달에 영향을 주며, 면역반응 진행을 위해 과립구들을 모으는 역할 등이다.

2. 고유층 림프구(lamina propria lymphocytes)

가. T 세포

고유층에는 T 세포, B 세포, 대식세포, 수지세포 등 다양한 세포가 풍부하게 분포되어 있는데,

여기에서의 T 세포는 상피내충과 달리 CD4+ T 세포가 대부분을 차지하고 있으며, CD45RA+와 CD45RA-세포의 비율이 비슷하게 분포되어 있다. 고유층의 T 세포에서 말초혈액에서의 T 세포보다 비교적 많은 양의 IL-2, IL-2R, IL-4, IL-5에 대한 mRNA가 나타나며 이것의 정량화로 염증성 장질환 등에서의 세포의 활성화를 간접적으로 알 수 있다¹³⁾.

나. B 세포

고유층에서의 B 세포는 대부분 혈장세포와 혈장아세포로 구성되어 있는데, 70-90%에서 IgA를 분비하고, 극히 일부 세포에서만 IgM, IgG를 분비한다. IgA를 분비하는 세포는 위장관의 근위부에서 IgA1 subclass를 분비하며, 말단부에서는 IgA2 subclass를 분비하며, 결장에서는 IgA2 subclass가 60% 정도를 차지한다. 장염이나 장병변 등이 있는 경우 Ig 생성 세포의 분포가 변하게 되는데, 염증성 장질환에서는 IgG, IgA1 생성 세포의 비율이 증가한다¹⁴⁾.

3. 비만세포

비만세포는 위장관조직에 전반적으로 퍼져 있으며, 말초혈관이나 림프관, 신경에 근접할수록 많은 비율로 분포되어 있다. 잘 알려진 바대로 이 세포는 알레르기 반응에 중요한 역할을 하며, IgE 수용체가 활성화되면서 여러 혈관작용성 매개물이 분비하게 되는데, 기존매체(preformed mediator)로 histamine, serotonin, chymase, tryptase, cathepsin G와 NO₂, 5-hydroxyeicosatetraenoic acids(HETEs), leukotriene B₄, C₄, D₄, E₄ 등의 새로 합성된 매체(newly synthesized mediators)가 분비되어 반응을 유발하게 된다.

위장관 조직에서의 비만세포의 cytokines 분비에 대해서는 알려진 바가 없지만, 여러 조직의 비만세포에서 IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α 등 다

양한 cytokines이 분비된다고 보고하고 있다.

4. 호산구

이 세포는 말초혈액뿐 아니라 여러 점막조직에서 발견이 되는데, 특히 탈과립현상에 의해 MBP (major basic protein), ECP(eosinophilic cationic protein), EPO(eosinophil peroxidase), EDN(eosinophil derived neurotoxin) 등 여러 화학매체들이 분비되어 조직을 파괴하거나 염증반응을 촉진하는 기능을 가지고 있다.

호산구는 세포표면에 여러 면역글로부린에 대한 수용체를 나타내는 기능이 있는데, low affinity receptor for IgG, receptor for IgA, low-affinity receptor for IgE이 호산구표면에서 관찰되며, secretory IgA는 호산구 탈과립현상을 촉진시키는 역할을 한다¹⁵⁾.

C. 점막의 면역체계

1. B 세포의 이동

Peyer's patches에서 B 세포가 IgA를 생성할 수 혈장세포로 발달되며, 이 세포는 Peyer's patches를 떠나 림프관을 따라 국소 림프절에 도달하여 점막의 효과부(effector sites)에 도달하게 된다(Fig. 5). 일부 실험을 통해 killed *Streptococcus mutans*를 섭취한 뒤 7일내 말초혈액에서 IgA 항체를 형성하는 세포가 나타나고, 2주경 분비성 IgA anti-S. *mutans* 항체가 타액과 눈물에서 발견되었으며, 3주경에 최고농도를 보임으로써 점막의 면역체계에 대한 시간적 경로를 보고하고 있다¹⁶⁾.

2. T 세포의 이동

상피내충이나 고유층에 분포하는 T 세포는 Peyer's patches나 림프소절(lymphoid follicles)로부터 유래되는데, 이곳에서 T 세포는 항원과 반응하여 활성화되어 Peyer's patches나 follicles의 종자 중심(germinal center)에서 성

숙되는 과정을 거친다. IgA와 반응한 T 세포는 위장 점막을 벗어나 림프절로 도달하여 말초혈액 내로 이동한다. 이들은 다시 혈액에서 위장관에 도달하여 고유층 T 세포, 상피내 임파구(IEL) 등이 되며¹⁷⁾, 일부 상피내 T 세포는 골수에서 유래되어 장관 상피세포층으로 직접 이동됨이 실험을 통해 관찰되었다. 이 상피내 T 세포는 CD8 α/β chains과 α/α chains의 존재에 따라 두가지 형으로 나누고 CD8 α/α chains T 세포는 흉선에서 독립적으로 발달되며, 골수로부터 직접 점막으로 이동하는 T 세포의 일부가 될 수 있다¹⁸⁾.

3. T 세포의 재순환(recirculation, homing)

림프구의 기관으로 이동에 대한 특이성은 Peyer's patches의 high endothelial venules (HEV) 내의 결정인자와 연관이 있다¹⁹⁾. 점막 T 세포 이동의 기전은 복잡적이지만, 주 결정인자는 integrin/adressin 상호작용이다. Integrin은 세포와 세포 또는 세포와 세포의 조직의 유착을 매개하는 역할을 하고 림프구의 homing에 중요한 역할을 하며, 이것과 반응하는 수용체를 adressin이라고 한다. 이 adressin은 Peyer's patches와 림프소절의 high endothelial venules에 존재하며, 림프구의 integrins에 의해 인식되며, 이는 LECAM-1(leukocyte endothelial cell adhesion molecule-1)으로 밝혀졌다²⁰⁾. T 세포가 항원과 반응하여 활성화 되면, T 세포에 대한 LECAM-1의 표현이 급격히 감소하게 되어 활성화된 T 세포가 HEV를 통해 말초 임파절로 재순환되는 능력을 상실하게 되지만, Peyer's patches로의 재순환 능력은 보존되어 활성화된 T 림프구가 재순환을 계속 진행할 수 있도록 한다²¹⁾.

최근 연구에서 상피내 림프구와 점막 T 세포에서 고농도의 integrin $\alpha_4\beta_7$ 이 고농도로 나타나는 것이 밝혀졌다^{22, 23)}. 한편 Peyer's patches의 HEV와 위장관의 고유층의 주 adressin은 mu-

cosal vascular adressin인 MAdCAM-1인데 이 MAdCAM-1과 림프구와 결합은 $\alpha_4\beta_7$ integrin에 의해 매개된다²⁴⁾. 즉, T 세포가 위장관의 상피세포층과 고유층의 점막효과부(mucosal effector sites)로 재순환하는데 $\alpha_4\beta_7$ integrin이 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.

세포매개성 식품과민반응

(Cell mediated food hypersensitivity)

최근 IgE 비의존형 식품과민반응과 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)이 있는 많은 환자에서 실험적으로 식품항원에 의한 림프구 증식, interleukin-2 생성, 림프구 억제요소(lymphocyte inhibitory factor) 생성 등이 증가된다는 연구결과가 보고되고 있으나 정상적인 경우에서도 증가되기 때문에 이런 현상만으로 식품과민반응을 진단하기는 어렵다²⁵⁻²⁸⁾. 이 질환에서는 임상증상의 발현이 지연되기 때문에 세포매개성 과민반응으로 분류하고 있으나, 음식물의 양, 과민반응의 정도, 주소표현의 기준 등에 의해 면역학적 기전과 관계없이 식품항원의 섭취와 증상 발현과의 간격은 다양하게 나타날 수 있다. 지금까지 여러 방법에 의해 세포매개 식품과민반응에 대해 밝혀지고 있으나 아직까지 뚜렷한 병인이나 면역학적 기전은 밝혀지지 못한 실정이다. 지금까지 세포매개성 식품과민반응이 관여하는 것으로 알려진 질환으로는 식품 유발성 소장결장염 증후군(food-induced enterocolitis syndrome), 식품 유발성 결장염 증후군(food-induced colitis syndrome), 식품 유발성 흡수장애 증후군(food-induced malabsorption syndrome), 글루텐 장병증(gluten sensitive enteropathy), 포진성 피부염(dermatitis herpetiformis), 알레르기 호산구성 위장염(allergic eosinophilic gastroenteritis), 식품 유발성 폐혈철증(food induced pulmonary hemosiderosis) 등이 있으

며, 이들 각 질환에 대한 특성에 대해 살펴 보도록 하겠다(Table 2).

Table 2. Immune-mediated food intolerance: Proposed Mechanisms for various disorders

Type I IgE mediated
A. Immediate
Gastrointestinal
Hives, angioedema
Rhinitis, asthma
Anaphylaxis
B. Immediate and late phase
Eczema
Allergic eosinophilic gastroenteritis
Type II Antibody-dependent cytotoxicity
Milk-induced thrombocytopenia
Type III/IV Immune Complex/Cell-mediated
Food induced enterocolitis syndrome
Food induced colitis syndrome
Food-induced malabsorption syndrome
Celiac disease
Dermatitis herpetiformis
Food induced pulmonary hemosiderosis

식품 유발성 소장결장염 증후군

(Food induced enterocolitis syndrome)

1940년 루빈에 의해 우유에 의한 직장출혈이 보고된 이래 지금까지 많은 임상증례가 보고되고 있다²⁹⁻³¹⁾. 임상증상은 생후 3일부터 3개월 이내에 흔하게 나타나며, 심한 설사와 구토, 성장 지연과 심한 탈수현상이 나타난다. 대변검사상 피가 보이기도 하며, 호산구와 다핵구가 증가되어 나타나는 것이 특징이며, 장조직검사상 장점막의 부종과 섬모의 편평화, 림프구, 호산구, 비만세포 등이 증가되는 소견을 보인다. 이러한 증상은 원

인음식물을 섭취하고 1시간에서 20시간 내로 다양한 간격으로 나타날 수 있다고 보고되고 있으며³²⁾, 이 원인물을 72시간 회피하면 사라지게 되는 것이 특징이다.

이 질환은 피부반응시험과 RAST 결과는 음성이며, 원인 음식물에 대한 IgG 항체의 증가 등이 밝혀지면서 제 3형이 관여한다고 알려져 있고, 림프구 증식반응을 증명함으로써 제 4형 과민반응이 관여하는 것으로 밝혀지고 있어³³⁾ Shiner 등, Nolte 등에 의해 일부 환자의 장점막에서 유발시험 후 장조직의 비만세포의 탈과립현상이나 히스타민 분비 등의 IgE 매개성 면역반응의 연관성에 대해 보고하였다^{34, 35)}.

그 외 여러 보고에서 소장보다는 결장에만 영향을 미치는 식품 유발성 결장염 증후군(food-induced colitis syndrome)에 대해 언급하고 있는데^{36, 37)}, 이는 대개 우유와 대두콩 단백질에 의해 유발되며, 생후 3개월 이내에 설사를 주소로 하게 되는데 소장결장염 증후군에 비해 전신적 증상은 약하다. 이 질환도 원인 음식물을 제거한 지 72시간이 지나면, 혈변이나 설사 증상은 소실되나 장조직검사상 회복기간은 수일부터 수개월까지 다양하다. 식품 유발시험상 증상은 수시간에서 수일내로 나타나며, 결장조직검사상 급성 결장염소견을 보이는데 장 고유층에 다핵구와 호산구 등이 침착되며, 상피세포나 점액선 조직은 정상소견을 보인다. 이 질환의 기전은 유발 식품으로 인하여 혈청의 항체 증가와 림프구 증식반응을 보여 제 3형, 제 4형 과민반응이 관여할 것으로 보고되고 있다.

식품 유발성 흡수장애 증후군

(Food induced malabsorption syndrome)

이전에 우유알레르기로 인한 장염에 대해 여러 보고가 있었으나 1975년 Kuitunen 등이 우유 유발성 흡수장애군 54례를 최초로 기술하였다.

이 보고에서 환아들은 생후 수개월 이내에 설사와 급격한 체중감소 소견을 보였는데 이 중 42례는 지방변증을 나타냈으며, 20%에서 아토피피부염과 호흡기 감염이 반복되었으나 다른 보고에서 이 증후군 환아들의 가족력상 식품 알레르기의 빈도는 높지 않았다³⁸⁾. 검사소견상 혈청의 IgA와 우유 특이 IgG 항체가 증가되는 소견을 보이며, 장출혈이나 분변 림프구등은 소수(5%)에서 나타나고 철결핍성 빈혈이 40%에서 보였는데 이는 결장염의 소견보다는 소장에서의 철분과 엽산의 흡수장애로 인한 것으로 해석되고 있다. 장조직소견상 산발적인 섬모위축과 상피세포층과 고유층의 단핵구와 호산구가 침착되는 소견을 보였다. 이 증후군은 일반적으로 우유, 대두콩, 달걀, 밀 등에 의해 유발되며 바이러스 감염에 의해 더 자극되는 것으로 알려져 있다³⁹⁻⁴¹⁾. 이러한 음식물을 회피시키면 수일 내로 증상이 호전되며 6개월에서 18개월 내에 장점막이 호전된다. 이 증후군의 기전도 제 3, 4형 과민반응이 연관된다고 보고하고 있으나 아직 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.

글루텐장병증 (Gluten-sensitive enteropathy)

글루텐장병증, 또는 소아지방변증(celiac disease)은 밀, 호밀, 귀리, 보리 등에 있는 단백질 gluten에서 알코올 용해성 부분인 gliadin 성분에 의해 과민한 사람의 소장 점막에 병변을 유발하는 질환이다. 환자의 90% 이상에서 HLA-B8 양성을 나타내며, 80%에서 HLA-Dw3 항원 양성을 보이는 유전적 소인이 있는 질환이다⁴²⁾. 임상 증상은 설사, 진성 지방변, 복부 팽만이 있으며 특히 소아에서는 성장장애와 자주 보체며, 처지는 소견을 보인다. 장 조직검사상 특징적인 장손상을 보이며, gluten을 회피하면 정상조직 소견을 나타내고, 다시 유발시험을 실시하면 장손상이 반복되는 소견으로 진단하게 된다. 장조

직 소견상 상피세포층에 림프구 침착이 증가되고 전반적인 섬모위축 소견을 보이며, 상피층의 림프구는 CD8 T 림프구가 많이 침착되어 나타내며 장내막층에서 IgA, IgM을 생성하는 B 림프구가 증가된다. 혈청 IgA는 증가되고 IgM은 감소되며, gluten 특이 IgA는 글루텐장병증 환자의 80% 이상에서 양성반응을 보이는데⁴³⁾, 이 IgG, IgA 항체의 역할은 분명치 않고 IgG, IgA, IgM이 함유된 면역복합체(immune complex)는 이 질환의 활성화와는 연관성이 없다. 이 질환의 기전은 제 4형 과민반응에 의한 것으로 알려져 있으나⁴⁴⁾, 이것으로는 장손상에 대한 기전의 해석이 충분하지 않다고 보며, 최근 독성 펩타이드 생성에 의해 장점막손상이 올 수 있다는 보고도 있다⁴⁵⁾.

모진성 피부염(Dermatitis herpetiformis)

대퇴부와 신축부(extensor) 피부에 대칭적으로 소양증이 심한 구진수포성 반점을 보이며 글루텐장병증이 동반되는 질환으로 글루텐장병증과 같이 80-90% 환자에서 HLA B8이 있고, 90% 이상에서 HLA Dw3 항원을 가지고 있다. 진피와 상피층 사이에 IgA, C₃, 다핵구들이 침착되어 있으며, 침착된 IgA는 J chain이 있는 dimeric으로 이는 장으로부터 유래된 것으로 알려져 있다⁴⁶⁾. 이 IgA 침착이 교대 보체(alternative complement) 활성화를 촉진시켜 염증 반응을 진행하는 것으로 보고하고 있으며, 장조직소견은 글루텐장병증 보다는 경하지만 거의 유사한 소견을 보이고, 글루텐을 제외한 음식을 섭취하면 수개월 내로 피부와 장조직소견이 정상으로 회복된다. 이 질환에 대한 기전은 글루텐장병증과 유사하다. 치료제로 sulfones을 투여함으로써 피부소양증과 같은 피부소견은 24시간 내에 호전되나 위장증상에는 도움을 주지 못한다.

알레르기 호산구성 위장염 (Allergic eosinophilic gastroenteritis)

이 질환은 복통과 식후 오심증, 복통, 설사를 호소하며, 성인의 경우 체중 감소와 소아에서는 성장장애를 초래하는 매우 드문 질환으로 말초혈액상 호산구증다증, 위장내에 호산구 침착, 그와 동반된 위장증상을 특징으로 한다. 이는 점막형, 근육형, 장막하형 등 3가지 형으로 분류하는데, 제 1형인 점막형이 소아에서 가장 흔하며, IgE 매개성이 주 기전으로 알려져 있다. 그러나 IgE 외에도 면역복합체 매개성 보체 활성화와 림프구 증식에 의한 cytokines 분비 등이 다량의 호산구를 위장으로 유입시키는 원인으로 해석되고도 있다^{47, 48)}. IgE 매개성인 경우 원인 음식을 제거하면 증상이 호전을 보이는 경우도 있으나 대부분 증례에서 스테로이드를 투약하거나⁴⁹⁾ 완전히 단백질 섭취를 피하고 아미노산으로 구성된 Neocare+를 섭취하여 치료한다⁵⁰⁾. 예후는 비교적 양호하며 생후 2-3년에 자연적으로 호전되는 경우가 많고, 성인 경우 스테로이드와 원인 음식을 회피함으로써 반복되는 임상증상을 호전시키며, 장천공이나 치명적인 경우는 드물다.

식품 유발성 폐혈철증 (Food induced pulmonary hemosiderosis)

Heiner와 Sears에 의해 처음 보고되어 일명 Heiner 증후군으로 불리며, 임상적 소견은 반복되는 폐침착의 폐렴소견과 혈철증(hemosiderosis), 장출혈, 철분결핍 빈혈 등이 나타남으로써 성장장애를 초래하는 매우 드문 질환이다⁵¹⁾. 검사소견상 Hemosiderin-laden macrophage가 위세척액이나 폐조직소견상 나타난다. 이 기전은 대부분 우유에 대해 IgE 비의존형 과민반응과 연관이 있으나, 달걀, 돼지고기에 반응하는 경우도 보고되고 있다. 말초혈액소견상 호산구증다증

과 우유에 대해 혈청 침강소가 증가되는 소견을 보이지만 면역학적 기전에 대해서는 아직 분명치가 않고, 일부 연구에서 혈청 우유 특이 IgG 항체가 증가되고, 우유항원에 대해 임파구 증식이 있어 이 질환이 제 3형, 4형 과민반응과 연관이 있다고 보고하고 있다.

결 론

전세계적으로 IgE 비의존형 식품과민반응에 대한 여러 연구 보고가 있으나 아직까지 뚜렷한 병인이나 면역학적 기전은 밝혀지지 못한 실정이다. 이들 질환에 대한 위장관과 전신적 세포 면역반응에 대해서는 앞으로 연구되어야 할 과제로 남아 있다.

참 고 문 헌

- 1) Robertson DM, Paganelli R, Dinwiddie R, Levinsky RJ: Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. Arch Dis Child 57:369-72, 1982
- 2) Husby S, Foged N, Høst A, Svehaug SE: Passage of dietary protein into the blood of children with celiac disease. Quantification and size distribution of absorbed antigen. Gut 28:1062-72, 1987
- 3) Mayer L, Eisenhardt D, Salomon P, Bauer W, Plous R, Piccinini L: Expression of Class II molecules on intestinal epithelial cells in humans, differences between normal and inflammatory bowel disease. Gastroenterology 100:3-12, 1991
- 4) Mander JL, Stafford J: Interferon- γ directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. J Clin Invest 83:724-7, 1989
- 5) Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, Delp-

- Archer C, McGuirk D, Bacarra AE, Weller PF, Madara JL: IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium. *J Immunol* 153:2122-9, 1994
- 6) Hedges S, Svansbor C, Svenson M: Interleukin-6 response of epithelial cell lines to bacterial stimulation in vitro. *Infect Immun* 60:1295-301, 1992
- 7) Owen RL, Pierce NF, Apple RT, Cray WC: M cell transport of vibrio cholerae from the intestinal lumen into Peyer's patch follicle epithelium: a mechanism for antigen sampling and for microbial transepithelial migration. *J Infect Dis* 153:1108-18, 1986
- 8) Bjerke K, Brandtzaeg P. Lack of relation between expression of HLA-DR and secretory component (SC) in follicle-associated epithelium of human Peyer's patches. *Clin Exp Immunol* 71:502-7, 1988
- 9) Fujihashi K, Yamamoto M, McGhee JR, Kiyuono H: $\alpha\beta$ T cell receptor-positive intraepithelial lymphocytes with CD4+, CD8- and CD4+, CD8+ phenotypes from orally immunized mice provide Th2-like function for B cell responses. *J Immunol* 151:6681-91, 1993
- 10) Bandeira A, Itohara S, Bonneville M, Burlen-Defranoux O, Mota-Santos T, Coutinho A, Tonegawa S: Extrathymic origin of intraepithelial lymphocytes bearing T-cell antigen receptor $\gamma\delta$. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:43-7, 1991
- 11) Brandtzaeg P, Bosnes V, Halstensen TS, Scott H, Sollid LM, Valnes KN: T lymphocytes in human gut epithelium express preferentially the $\alpha\beta$ antigen receptor and are often CD45/UCHL1-positive. *Scand J Immunol* 30:123-8, 1989
- 12) Sydora BC, Mixter PF, Holcombe HR, Eghtesady P, Williams K, Amaral MC, Nel A, Kronenberg M: Intestinal intraepithelial lymphocytes are activated and cytolytic but do not proliferate as well as other T cells in response to mitogenic signals. *J Immunol* 150:2179-91, 1993
- 13) Maatsura T, West GA, Yungman KR, Klein JS, Fiocchi C: Immune activation genes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 104:448-58, 1993
- 14) Kett K, Brandtzaeg P: Local IgA subclass alterations in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gut* 28:1013-21, 1987
- 15) Abu-Ghazalleh RI, Fujisawa T, Mestecky J, Kyle RA, Gleich GJ: IgA-induced eosinophil degranulation. *J Immunol* 142:2393-400, 1989
- 16) Czerkinsky C, Prince SJ, Michalek SM, Jackson S, Russell MW, Moldoveanu Z, McGhee JR, Mestecky J: IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune system in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:2449-53, 1987
- 17) Dunkley ML, Husband AJ: The induction and migration of antigen-specific helper cells for IgA responses in the intestine. *Immunology* 57:379-85, 1986
- 18) Guy-Grand D, Cerf-Bensussan N, Malissen B, Malassis-Seris M, Briottet C, Vassali P: Two gut intraepithelial CD8+ lymphocyte populations with different T cell receptors: a role for the gut epithelium in T cell differentiation. *J Exp Med* 173:471-81, 1991
- 19) Butcher EC, Scollay RG, Weissman IL: Organ specificity of lymphocyte migration: mediation of highly selective lymphocyte interaction with organ-specific determinants on high endothelial venules. *Eur J Immunol* 10:556-61, 1980

- 20) Picker LJ, Butcher EC: Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Annu Rev Immunol* 10:561-9, 1992
- 21) Mackay CR, Marston WL, Dudler L: Naive and memory T cells show distinct pathways of lymphocyte recirculation. *J Exp Med* 171:801-11, 1990
- 22) Yuan Q, Juang W-M, Hollander D, Leung E, Watson JD, Krissansen GW: Identity between the novel integrin $\beta 7$ subunit and an antigen found highly expressed on intraepithelial lymphocytes in the small intestine. *Biochem Biophys Res Comm* 176: 1443-9, 1991
- 23) Cepek KL, Parker CM, Madara JL, Brenner MB: Integrin $\alpha E\beta 7$ mediates adhesion of T lymphocytes to epithelial cells. *J Immunol* 150:3459-70, 1993
- 24) Berlin C, Berg EL, Briskin MJ, Andrew DP, Kilshaw PJ, Holzmann B, Weissman IL, Hamann A, Butcher EC: $\alpha 4\beta 7$ integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell* 74: 185-95, 1993
- 25) Albani S, Avanzini MA, Plebani A, Scotta MS, Perversi S, Licardi G, Ugazio AG, Burgio GR: Diagnostic value of a lymphocyte stimulation test in cow milk protein intolerance. *Ann Allergy* 63:489-92, 1989
- 26) Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM: Milk- and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology* 88:1915-21, 1985
- 27) Kondo N, Agata H, Fukutomi O, Motoyoshi F, Orii T: Lymphocyte response to food antigens in patients with atopic dermatitis who are sensitive to foods. *J Allergy Clin Immunol* 86: 253-60, 1990
- 28) Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA: Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 99: 360-6, 1997
- 29) Rubin MI: Allergic intestinal bleeding in the newborn: a syndrome. *Am J Med Sci* 200:385-90, 1940
- 30) Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME: Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatr* 91:404-7, 1977
- 31) Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 93:553-60, 1978
- 32) Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS: Manifestations of milk allergy in infancy: Clinical and immunologic findings. *J Pediatr* 109:270-6, 1986
- 33) Fontaine JL, Navarro J: Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child* 50:357-62, 1975
- 34) Shiner M, Ballard J, Smith ME: The small intestinal mucosa in cow's milk allergy. *Lancet* 1:136-40, 1975
- 35) Nolte H, Skov PS, Kruse A, Schiotz PO: Histamine release from dispersed human intestinal mast cells. *Allergy* 44:543-53, 1989
- 36) Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME: Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatr* 91:404-7, 1977
- 37) Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, Milla PJ, Harries JT: Food allergy: The major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child* 69:326-9, 1984
- 38) Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pekonen P: Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance: clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 50: 351-6, 1975
- 38) Walker-Smith JA. Food sensitive entero-

- pathies. Clin Gastroenterol 15:55-59, 1986
- 40) Iyngkaran N, Robinson MJ, Prathap K, Sumithran E, Yadav M: Cow's milk protein-sensitive enteropathy. Arch Dis Child 53: 20-6, 1978
- 41) Walker-Smith JA: Cow's milk intolerance as a cause of postenteritis diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 7:68-75, 1988
- 42) Brown WR, Claman HN, Strober W: Immunological diseases of the gastrointestinal tract. In Samter M, Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER. (eds): Immunological diseases. 5th ed. p 1151-78, Little Brown, Boston, 1995
- 43) Scott H, Fausa V, Ek J, Brandtzaeg P: Immune response patterns in celiac disease: serum antibodies to dietary antigens measured by an enzyme linked immunosorbent assay. Clin Exp Immunol 57:219-28, 1983
- 44) Ferguson A: Models of immunologically driven small intestinal damage. In Marsh MN (ed): Immunopathology of the small intestine. p 225-52, Chichester, John Wiley, 1987
- 45) Cornell HJ: Amino acid composition of peptides remaining after in vitro digestion of a gliadin sub-fraction with duodenal mucosa from patients with coeliac disease. Clin Chim Acta 176:279-90, 1988
- 46) Hall RL: The pathogenesis of dermatitis herpetiformis: Recent advances. J Am Acad Dermatol 16:1129-44, 1987
- 47) Cello JP: Eosinophilic gastroenteritis: a complex disease entity. Am J Med 67:1097-104, 1979
- 48) 오재원, Sampson HA: 소아기 알레르기성 호산구성 위장염의 임상적 양상과 식품항원에 대한 림프구 증식반응. 알레르기 16:57-67, 1996
- 49) Howlett SA, Nelson EW, Spivey JC, Kramer DC, Cerda JJ: Eosinophilic gastroenteritis. South Med J 69:427-9, 1976
- 50) Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA: Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. Gastroenterology 109:1503-12, 1995
- 51) Heiner DC, Sears JW: Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. Am J Dis Child 100:500-2, 1960