

# 호산구 식도염

조 윤 주

울지대학교 의과대학 내과학교실

## Eosinophilic Esophagitis

Yun Ju Jo, M.D.

Department of Medicine, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Eosinophilic esophagitis, as a new emerging disease during the last decade, is a clinicopathologic disorder of the esophagus, and it is characterized by dense esophageal eosinophilic infiltrations and typical esophageal symptoms. These patients usually present with dysphagia, food impaction or refractory reflux symptoms, and biopsy of the esophagus shows more than 15 eosinophils per high-power field. The typical findings on endoscopy are linear furrows, ringed esophagus, mucosal nodularities, whitish plaques and/or stricture. It is essential to exclude the known causes of tissue eosinophilia such as gastroesophageal reflux disease, eosinophilic gastroenteritis, infections, drug, hypersensitivity, Crohn's disease or malignancy. The majority of these patients have an atopy or allergic disorders, so other causes of eosinophilia should be evaluated. The therapeutic options include acid suppression, steroids, dietary modification, endoscopic dilatation, etc. Eosinophilic esophagitis has recently been reported in Korea. Future schematic studies about this new disease are needed. (**Korean J Gastrointest Endosc 2009;39:329-337**)

**Key Words:** Eosinophilic esophagitis, Eosinophilia, Dysphagia, Reflux, Refractory esophagitis

### 교신저자.

조윤주  
울지대학교 의과대학 노원을지병원  
소화기내과  
(139-711), 서울시 노원구 하계1동 250-1  
전화: 02-970-8624  
팩스: 02-970-8621  
이메일: jjj1138@eulji.ac.kr

접수. 2009년 12월 7일  
승인. 2009년 12월 22일

### 서론

호산구 식도염(eosinophilic esophagitis)은 과거에는 주로 소아의 질환으로 여겨왔는데, 1990년대 후반부터 성인에서 여러 증례보고와 2000년대 후반부터는 장기간 추적 관찰이나 전향연구 등이 보고되고 있으며, 2007년에 호산구 식도염에 대한 진단과 치료의 첫 번째 합의 도출 보고가 있었다.<sup>1</sup>

국내에서도 호산구 식도염에 대한 관심이 증가하여, 몇몇 증례보고와 함께 유병율에 대한 첫 연구가 있었다.<sup>2,5</sup> 1978년 외국의 첫 성인보고는 식도이완불능증 환자에서 식도 근육층의 비후와 호산구 침착이 있는 경우로 호산구 위장염의 한 아형으로 생각하였으나,<sup>6</sup> 현재의 정의에 따르면 엄밀한 의미로는 호산구 식도염이 아닐 수 있다. 국내 문헌 검색에서 초기의 증례는 바이러스 등의 감염증이 동반된 경우였고, 외국의 첫 보고와 유사한 경우로 호산구 식도염에 동반된 속발성 식도이완불능증으로 복수에서 호산구 증가가 있는 호산구 위장염과 동반된 증

례도,<sup>2</sup> 호산구 위장염과 호산구 식도염의 관계를 다시 한번 생각하게 한다. 이후 성인에서 삼킴곤란이 주증상인 호산구 식도염 증례 보고,<sup>3</sup> 식도내강의 협소와 삼킴곤란, 호흡곤란을 호소한 증례 등이 있었다.<sup>4</sup> 그리고, 삼킴곤란과 위식도 역류 증상을 가진 환자에서 호산구 식도염의 유병율은 1.8%로 국내 첫 보고가 있었으나, 단일 기관에서의 보고로 향후 전국적 다기관 연구의 예비연구로서의 의미가 있겠다.<sup>5</sup>

본문에서는 호산구 식도염의 정의, 역학, 임상 증상, 자연 경과, 진단적 검사 방법, 알레르기 질환과의 관계, 치료 등을 고찰하고, 그동안 보고된 국내 호산구 식도염 증례를 함께 정리하고자 하였다.

### 본론

#### 1. 정의

호산구 식도염의 정의는 2007년에 보고된 합의도출 결과를 따르는 것이 가장 합리적인 것으로 생각되는데, 그 정의는 1)

성인에서 삼킴곤란이나 식도 음식 박힘의 증상에만 국한되지 않고, 소아에서는 식이 섭취 장애나 역류 증상 등이 가능하며, 2) 식도 점막 생검에서 호산구의 침착이 고배율 시야에서 15개 이상 관찰되며, 3) 역류성 식도염과 유사한 증상이나 조직학 소견, 내시경 소견을 보이는 경우는 배제하는 것으로 하였다 (Table 1).<sup>1</sup>

호산구의 침착은 위장관에서 흔히 발견될 수 있으므로, 감별 진단이 중요한데, 특히 식도에서는 위식도역류질환, 기생충, 바 이러스 혹은 진균 감염, 크론병, 연체 조직 질환, 약제에 의한 경우 등에서도 동반될 수 있어 이러한 질환을 배제해야 한다. 특히, 위식도역류질환의 하부 식도에는 호산구 침착이 흔하게 관찰되므로, 호산구 식도염을 진단하기 위한 적절한 생검 부위는 식도의 증상부로 제안하였다.<sup>7</sup>

또한 호산구 위장염도 배제해야 하는 것으로 정의하고 있다. 그러나, 과연 호산구 위장염과 호산구 식도염은 구별해야만 하는 별개의 질환으로 여겨야 할지, 병인기전이나 치료방법이 다른 질환인지, 자연경과나 예후가 상이한 질환인지 궁금하다. 초기의 호산구 식도염의 증례나 호산구 위장염 환자에서 식도 침범을 보이는 경우에는 식도의 내시경 소견이 호산구 식도염에서와 유사하게 관찰되었다. 이전의 많은 연구에서 진단한 호산구 식도염은 위나 소장에서 기준 생검(reference biopsy)을 통해 모두 호산구 위장염을 배제하지 못했으며, 국내 연구에서도 이를 모두 충족하지 못했기 때문에 그동안의 연구에는 호산구 위장염이 섞여있을 수밖에 없지 않을까 생각된다. 향후 호산구 식도염과 호산구 위장염의 관련성에 대해서는 계속 연구되어야 할 것이다.

## 2. 역학

1) **유병율:** 외국에서 성인의 호산구 식도염의 유병율은, 스웨덴에서 1,000명의 건강 성인 집단에서 내시경으로 식도 생검을 무작위로 시행하여 5%에서 호산구 침착이 증가하였고, 이중 1%만이 호산구 식도염의 진단 기준에 적합하다고 하여,<sup>8</sup> 일반인에서의 유병율은 높지 않아 보인다. 식도의 삼킴곤란과 관련된 증상을 호소하는 성인 환자에서 식도 생검을 시행한 전향적 연구에서는 호산구 식도염의 유병율이 13.8% (33명/238명) 진단되었다.<sup>7</sup>

최근 국내에서 보고한 연구로, 삼킴곤란과 위식도 역류 증상을 가진 환자에서 식도 점막에서 호산구가 증가하여 있는 경우

는 3.7%였고, 이 중 감별진단 후 호산구 식도염으로 진단된 경우는 108명 중 2명으로 1.8%의 유병율을 보였다.<sup>5</sup> 또 다른 국내 연구에서는 101예 중 7예에서 식도에 호산구 침착이 되었다고 하며 6.9%의 높은 유병율을 보고하였는데, 필자의 의견은 감별 진단이 모두 이루어지지 않았다고 여겨진다.<sup>9</sup> 이 두 연구에서 시사하는 것은 분명 국내에서도 호산구 식도염 환자는 있으며, 임상 의사가 주의깊게 관심을 가지면 진단이 될 수 있는 질환이라는 것이다. 향후 전국적 다기관 연구가 진행되어야 할 당위성이 있다고 여겨진다.

2) **성별의 차이:** 여러 연구를 종합하여 고찰한 결과, 성인과 소아 모두 여자보다 남자에서 보다 흔한 질환이며, 전향 연구에서도 남자가 3배, 젊은 연령에서 빈도가 높았다.<sup>7</sup> 국내의 연구에서는 호산구 식도염으로 진단된 환자의 평균 연령은 33.5세로 성인에서 식도 증상을 호소하는 환자의 평균 연령보다 현저히 젊었다.<sup>5</sup>

지역적으로는 주로 미국, 캐나다를 비롯하여 아프리카를 제외한 여러 대륙에서 보고되었지만, 아직 인종 민족간의 편향이 있는지, 사회경제학적 혹은 계절적 편향이 있는지는 체계적으로 연구되지 못했지만,<sup>1</sup> 알레르기 질환과의 관련성이 깊어 계절적 성향을 보인 연구도 있었다. 2009년 APDW (Asian Pacific Digestive Week)의 위식도역류질환의 consensus meeting에서 홍콩이나 일본의 저명한 학자들이 아직 호산구 식도염을 경험하지 못했다고 하였는데, 그렇다면 국내에서 호산구 식도염에 대한 연구나 인식은 다른 동아시아권에 보다 앞서 있다고 하겠다.

## 3. 임상 특징

호산구 식도염은 처음에는 소아의 질환으로만 여겨졌는데, 주된 임상 증상은 연령에 따라 다소 차이가 있다. 2세 미만에서는 잘 먹지 못하고 성장 장애, 3~12세에서는 구토, 복통, 역류 증상이, 13세 이상에서는 대개 연하곤란과 식도 음식 박힘 등이 흔하였다.<sup>1,10</sup> 성인에서는 삼킴곤란(29~100%), 식도 음식 박힘(25~100%), 치료에 잘 반응하지 않는 역류성 식도 증상이 주된 임상 증상이며, 그의 흉통이나 상복부 통증을 호소하기도 한다.<sup>1,7,11</sup> 특히 삼킴곤란이나 식도 음식 박힘은 나이가 들수록 우세한 증상이다. Mayo 병원에서 1997~2006년까지 성인 호산구 식도염의 증례를 모아 임상 특징을 연구하면서 이와 유사한 14개의 논문을 고찰하여 총 212예의 임상 특징을 보고하였는데, 가장 흔한 증상은 삼킴곤란 81%, 식도 음식 박힘 55%이었으며 동반 질환은 말초 혈액 호산구증가증 54%, 알레르기 혹은 아토피 질환 43%, 천식 36%에서 동반하고 있어 성인에서도 관련이 높았다.<sup>6</sup>

대한소화관운동학회 주관으로 2008년 10월부터 시작한 국내의 호산구 식도염 증례 등록 사업에 입력된 호산구 식도염 8예 (문헌 보고<sup>3,5</sup> 포함)와 최근의 문헌 보고 증례<sup>4</sup>를 포함하여 총 9

**Table 1.** Diagnostic Guidelines of Eosinophilic Esophagitis<sup>1</sup>

Clinical symptoms of esophageal dysfunction
≥15 eosinophils in a high-power field
Lack of responsiveness to high-dose proton pump inhibition or normal pH monitoring of the distal esophagus

**Table 2.** Clinical Characteristics of Eosinophilic Esophagitis in Korean Case Series

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gender/Age	M/28	M/49	F/56	M/50	M/73	F/69	M/36	M/74	M/77
Symptoms	Dysphagia, chest discomfort	Dysphagia, refractory reflux	Dysphagia, food impaction, refractory reflux	Dysphagia	Dysphagia, food impaction, refractory reflux, chest discomfort	Dysphagia, chest pain	Throat pain	Refractory reflux	Dysphagia, chest discomfort
Endoscopic finding	1, 5	3, 4, 6	1	1, 2	3, 4	8	2, 3, 6	3, 5	2, 3, 7
Location of biopsy in esophagus	Mid, lower	Mid, lower	Mid	Lower	Lower	Upper, lower	Upper, lower	Mid	Upper, mid, lower
Allergy	Food associated	None	None	None	Asthma, allergic rhinitis	None	None	None	None
Treatment	Food withdrawal PPI	Refuse	Steroid inhaler	Others	Others	Others	PPI	-	Steroid inhaler
Period to clinical improvement	4 weeks	-	6 weeks	-	-	-	-	-	8 weeks

Case 1, 2 from reference 5 and Korean eosinophilic esophagitis enrollment, case 3~8 from reference 3 and Korean eosinophilic esophagitis enrollment, case 9 from reference 4; M, male; F, female; Endoscopic finding, 1. Linear furrow, 2. Ringed esophagus, 3. Whitish plaques, 4. Whitish pinpoint exudates or papules, 5. Mucosal nodularities, 6. Reflux esophagitis, LA A, 7. Esophageal narrowing or stricture, 8. Esophageal ulcer; PPI, proton pump inhibitor.

에의 임상 특징을 정리하였다(Table 2). 가장 흔한 증상은 삼킴 곤란(7예), 흉부 불편감이나 흉통(4예), 불응성 역류(4예), 식도 음식 박힘(2예) 순이었다. 남녀비는 7 : 2로 남자에서 우세하였고, 평균 연령은 56.2세로, 서구의 환자들보다는 고령이 많았다.

국내에서 아직 소아의 연구는 부족하지만, 어린 소아가 잘 못 먹거나 역류성 식도염과 유사한 증상이 있을 때, 청소년기나 성인에서는 삼킴곤란이나 식도 음식 박힘 등이 있거나 산분비 억제제에 대해 반응이 나쁠 때는 반드시 호산구 식도염을 고려하여 식도 점막의 생검을 고려해야 할 것이다.

#### 4. 자연 경과

성인 환자에서의 가장 장기간 추적 연구는 30명의 환자를 1.4~11.5년까지 관찰한 것으로 진단이 될 때까지 평균 4.6년이 소요되었으며, 추적 기간 동안 23%의 환자는 증상이 심해졌고, 36.7%에서는 증상이 처음 진단 때와 유사하였다. 특이한 점은 7명 중 6명의 내시경 소견이 변하지 않고, 섬유화와 식도 비후가 증가하였다는 것이다.<sup>12</sup>

소아에서의 가장 큰 장기간 추적 연구는 381명이 대상 환자였으며, 소아에서도 6%에서는 이미 식도 내강이 협소하였다. 52% 환자에서는 국소 스테로이드 fluticasone을 사용하였고, 내과적 치료를 중단하였을 때 거의 모두 증상이 재발하고 호산구의 침착이 다시 나타났다. 제한 식이 치료에 대해서는 97.6%에서 반응을 보이고, 관해가 유지되었다.<sup>13</sup>

국내 환자들의 임상 경과나 예후는 소수이고 경험이 짧아 아직 알 수 없지만, 성인 환자들이 외국보다 고령에서 많이 발견되어 진단이 늦어진 것인지 다른 감별 진단이 완벽하게 이루어지지 않은 것인지 소수의 증례로 판단하기는 어렵다. 외국의 보고에서 보듯이 스테로이드는 호산구 침착이나 증상의 호전을 가져오지만, 중단하면 재발하는 것이 문제이다. 국내 호산구 식도염 증례 중 단백질 보충제를 먹은 뒤 발생한 것으로 생각된 경우는 스테로이드를 사용하지 않고, 원인 음식을 끊게한 뒤 증상과 내시경 소견의 호전을 보였고 재발이 없었는데, 호산구 식도염이 처음 진단되면 음식 혹은 환경 항원 등에 대한 감별이 중요하다.

그동안의 임상 경험을 통하면 호산구 식도염 자체는 수명에 영향을 주지 않으며 악성화나 이형성증은 보고되지 않고, 악화와 호전을 반복하는 질환이다. 조직학적으로 호산구의 침착 외 점막 자체의 궤양이나 훼손이 없어 역류성 식도염이나 바렛 식도와 관련된 식도 선암, 그외 평편 세포 식도암 등과는 관련이 없을 것 같지만,<sup>1</sup> 향후 장기간 추적 관찰이 필요한 부분이다.

#### 5. 진단적 검사

1) 내시경: 특징적인 내시경 소견은 동심원 모양의 주름(ringed esophagus), 종축 방향의 골(linear furrow), 다수의 백

색 결절 혹은 작은 흰점, 쉽게 손상되는 점막, 백색 삼출물, 협소한 식도 내강을 보이는 경우, “crêpe paper mucosa”, Schatzki’s ring 등이며(Table 3), 빈도의 차이는 있으나 삼킴곤란 증상을 호소하는 환자의 약 38%에서 이러한 소견이 있었다.<sup>11</sup> 그러나, 이러한 내시경 소견은 호산구 식도염에서만 보이는 것이 아니라 어떠한 원인에 의해 식도에 염증이 있는 때 나타나는 육안적 변화이며, 내시경 검사시에 충분히 송기를 했을 때도 종축의 골이나 동심원 주름 등이 지속적으로 나타날 때 의심할 수 있다.

내시경적으로도 정상인 경우에도 9.8~30%까지 호산구 식도염이 진단될 수 있으므로<sup>7,13-15</sup> 삼킴곤란을 호소하는 환자에서는 식도 내시경에서 육안적으로 정상 소견이라 하더라도 생검을 통해 이 질환을 감별할 필요성이 있다.

국내 호산구 식도염 환자에서는 whitish plaques or pinpoint exudates (8예), linear furrow (5예), ringed esophagus (3예), mucosal nodularities (3예), reflux esophagitis, LA A grade (2예), esophageal narrowing (1예) 등이 보였으며 한 증례에서 여러 소견이 중복되어 나타날 수 있다(Fig. 1).

2) 조직학적 생검 평가: 많은 초기의 연구는 하부 식도에서의 생검이 먼저 시행되었고, 그 이후 수많은 연구의 결과 중상부 식도에서의 생검을 원칙으로 하고 있는데, 역류성 식도염에서는 하부 식도에 호산구 침착이 있는 경우가 흔하기 때문이다. 호산구 식도염 66명의 341개의 생검 표본을 분석한 연구에서는 1개 생검으로는 민감도 55%, 5개 이상의 생검에서는 100%의 민감도를 보여 조직 검사를 여러 개 할 것을 권유하였다.<sup>16</sup> 조직 검사의 권고사항은 내시경적으로 식도 점막이 정상 소견 이더라도 반드시 상부와 하부에서 다수의 생검을 하며, 동시에 위와 십이지장에서도 생검을 하여 호산구 위장염 외 여러 질환을 감별하도록 하였다.<sup>1</sup> 그러나 아직 비용-효과면에서는 이러한 권고 사항이 합당한지에 대해서는 추후 연구가 되어야 할 것이다.

식도 조직검사서 호산구 식도염을 진단하기 위한 호산구의 수는 상피내 호산구 침착이 고배율 시야에서 15개 이상으로 합의하였다.<sup>1</sup> 그외 동반가능한 조직학 소견은 호산구 미세 농양(호산구가 4개 이상 모여있는 경우, eosinophilic microabscess), 기저층 과증식(basal zone hyperplasia), 호산구 침착이 상피의 윗 1/3에 분포하고 있는 경우(superficial layering of eosinophils), 호산구의 탈과립, 고유판의 섬유화, 비만 세포(mast cell)의 증가 등이 있다.<sup>17</sup> 그외, 식도에서 호산구 침착이 발견된 21예의 조직을 검사하여 호산구 식도염의 환자에서 상피하 섬유화(subepithelial fibrosis)가 반 수 이상에서 관찰되었으며 이 경우 대부분 삼킴곤란이나 음식 막힘 등의 증상이 있어 상피하 섬유화가 향후 식도 운동 이상을 예측할 수 있다고 하였는데,<sup>18</sup> 주된 증상이 삼킴곤란인 성인 환자에서 상피하 섬유화는 아직 연구되지 않았지만 역류성 식도염의 감별과 증상

의 중증도를 설명해 줄 수 있는 조직학적 변화로 여겨진다.

3) 식도 pH 검사: 호산구 식도염의 정의에서 역류성 식도염을 배제해야 하는데, 성인 환자 228명 중 40%에서 이 검사를 평가하였고, 이중 82%에서는 정상 소견을 보였다.<sup>1</sup> 역류성 식도질환과의 감별이 모호하거나, 불응성 역류라고 생각되는 경우에는 식도 pH 검사나 임피던스-pH 검사가 도움이 될 것으로 생각한다.

4) 식도 내압 검사: 호산구 식도염의 식도 내압 검사 결과는 성인 환자에서는 약 반수에서 비특이적 연동 운동의 비정상적

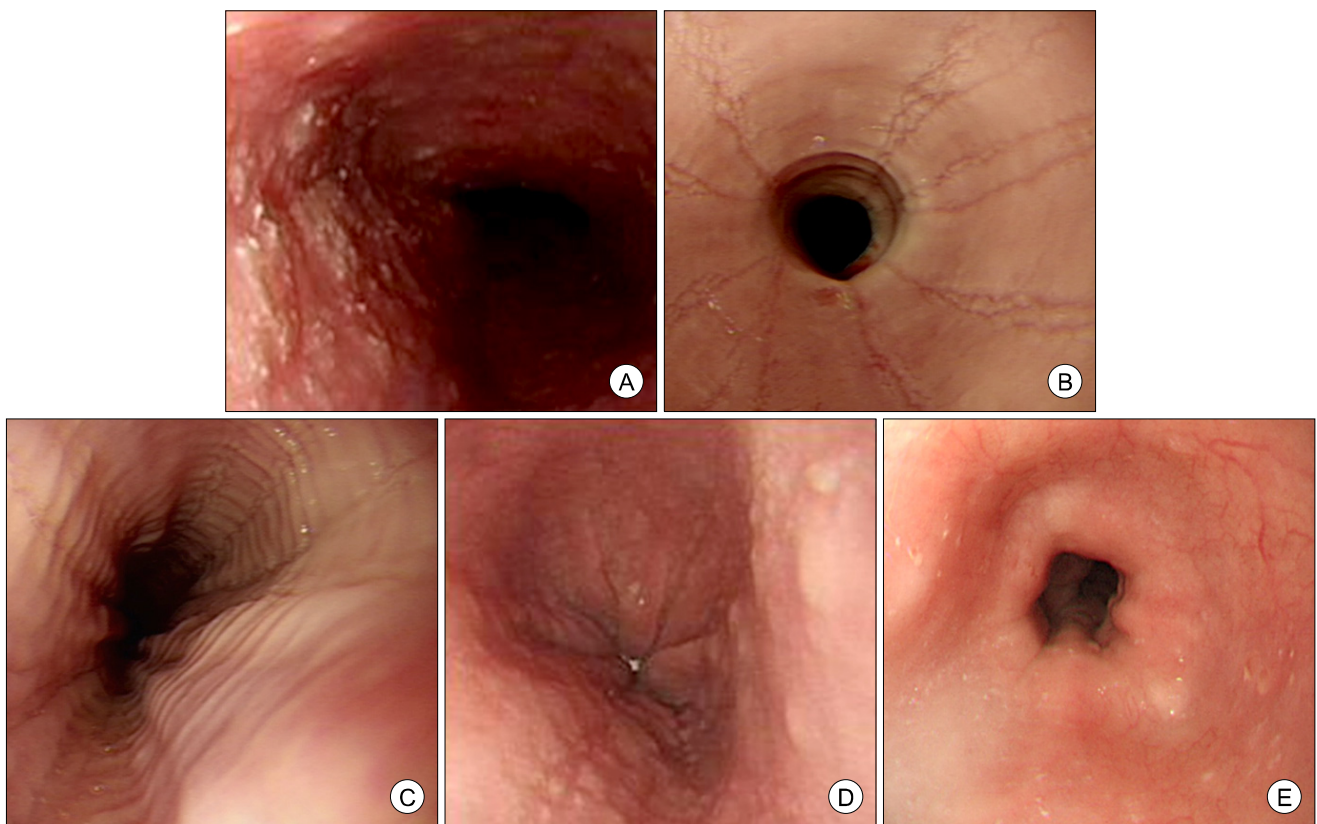
소견을 보였으나, 소아에서는 모두 정상 소견을 보였다.<sup>1</sup> 기존의 식도 내압 검사는 호산구 식도염을 진단하기 위한 추천 검사는 아니지만, 최근 활발히 연구되는 high resolution manometry는 식도의 functional obstruction을 감별하는데 유용한데,<sup>19</sup> 호산구 식도염에서는 이 검사가 삼킴근관을 설명하기 위한 감별 검사로서의 의미가 있을 것으로 추측한다.

5) 내시경 초음파: 호산구 식도염에서 내시경 초음파의 역할에 대한 연구는 거의 없는데, 11명의 소아 환자를 대상으로 연구에서 정상군보다 호산구 식도염군에서 의미있는 식도벽의 비후를 보이고, 점막층, 점막하층, 고유근층까지 모두 비후된다고 하였다.<sup>20</sup> 그러나, 질환의 유병기간이 길수록 식도벽의 비후가 심해지는 것인지, 질환의 중증도와 관련이 있는지 아직 그 의미를 모른다. 호산구 위장염에서도 호산구가 분포하는 위치 층별로 점막형, 근육층형, 장막층형으로 분류하던 Klein 분류도 실제 환자에서는 두 층 이상의 이환을 보이고 임상 증상도 혼재하여 분류법의 실용성이 떨어졌는데,<sup>21</sup> 호산구 식도염에서는 아직 층별 비후의 의미가 뚜렷하지 않다. 그러나, 최근 호산구 식도염 환자의 종주근(longitudinal muscle)의 이상이 삼킴근관의 원인과 관련있을 것이라는 연구가 있었는데,<sup>22</sup> 연구자들은

**Table 3.** Endoscopic Features Associated with Eosinophilic Esophagitis<sup>1</sup>

Linear furrowing, vertical lines of the esophageal mucosa
White exudates, white specks, nodules, granularity
Circular rings, transient or fixed, felinization
Linear shearing/crêpe paper mucosa with passage of endoscope or dilator
Stricture: proximal, middle, or distal

None of the features are pathognomonic of Eosinophilic esophagitis.



**Figure 1.** Typical endoscopic findings of eosinophilic esophagitis. (A) Whitish plaques and whitish pinpoint exudates,<sup>5</sup> (B) linear furrows,<sup>3</sup> (C) ringed esophagus,<sup>3</sup> (D) mucosal nodularities,<sup>3,5</sup> (E) circumferential narrowing or strictures.<sup>4</sup>

식도 내시경 초음파와 식도 내압 검사를 이용하였다.

## 6. 알레르기 질환과의 관계

1) 알레르기 질환과의 관계: 호산구 식도염의 병인은 잘 알려져 있지 않지만, 환자의 50~80%에서 아토피, 알레르기 비염, 천식 등의 알레르기 질환이 관찰되고,<sup>13</sup> 원인 음식을 제한하면 호전이 되는 등 알레르기가 병인에 관여할 것으로 생각된다. 그러나 나라마다 인종마다 알레르기 질환의 유병율의 차이가 있으므로 호산구 식도염과 이러한 알레르기 질환과의 관련성은 아직 연구자마다 혹은 연구 방법에 따라 상이한 결과를 보이고 있다. 그의 알레르기 환자에서 보이는 T helper cell (Th) 2면역 반응이나, 호산구를 불러모으는 사이토카인 interleukin (IL)-5, IL-13, eotaxin 등의 증가가 관찰된다.<sup>23</sup> 최근 호산구 식도염이 알레르기 질환과 관련이 높을 것이라는 간접적인 증거로 호산구 식도염이 봄과 여름, 4월과 5월에 많이 발생하는 계절적 편향이 있어 aeroallergens이 병인기전에 중요할 것이라는 연구가 있었다.<sup>24</sup> 따라서, 호산구 식도염 환자에서 알레르기 비염, 천식, 알레르기 습진 등의 빈도가 높으므로 알레르기 전문의에 의뢰하여 심도있는 감별 진단을 도모할 필요가 있다.

## 2) 여러 알레르기 검사 방법의 권고사항

(1) 말초 혈액의 호산구 증가: 말초혈액의 호산구 증가는 호산구 식도염의 가능성을 알려주고, 조직 침습의 정도를 예측할 수 있지만 약 50%에서만 나타나고 이것만으로 진단적이지는 않으며 질환 활성도와와의 관계도 알려져 있지 않다. 그의 호산구 유래 신경독(eosinophil-derived neurotoxin, EDN)이 이 질환의 표지자로서의 역할에 대한 연구가 있었는데, 조직의 호산구 수는 조직 침습 정도에 비해 저평가되는 경향이 있으므로 면역화학염색법을 통해 세포의 EDN을 관찰하는 것이 진단에 도움이 된다는 내용이다.<sup>25</sup> 호산구가 탈과립이 되면 조직에서는 호산구가 적은 것처럼 보일 수 있지만, 세포외로 빠져 나온 EDN을 관찰하면 용이하기 때문이다. 현재 호산구 식도염의 정의로는 호산구 수가 15개/HPF 이상이지만 향후에는 호산구를 증명하는 다른 분자학적 표지자가 유용할 것으로 예상된다.

(2) 총 IgE: 호산구 식도염 소아 환자의 71~78%, 성인 환자의 60~69%에서 총 IgE가 증가되어 있는데, 이는 아토피 질환이 같이 이환되어 있을 가능성이 높음을 시사한다.<sup>1</sup>

(3) Aeroallergen-specific IgE: 밀이나 호밀에 대한 교차 반응으로 잔디에 의해 유발되었을 가능성이 있는 호산구 식도염 1예가 있었지만 호산구 식도염의 병인에 알레르기 질환의 관련성이 매우 높으므로 의심되는 환자에게서 aeroallergen에 대한 과민반응 검사를 시행해야 한다.<sup>1</sup>

(4) Food-specific IgE: 호산구 식도염에서 음식 항원에 대한 특이 IgE 항체 검사와 피부단자검사(skin prick test) 등을 통해 원인 음식 항원을 찾고, 이를 제거하는 것만으로도 77~

98%의 호전을 보였다.<sup>1</sup> 그러나 아직 호산구 식도염에서 음식 항원에 대한 특이 IgE의 양성 혹은 음성 예측도에 대한 데이터가 없어, 호산구 식도염에서 곧바로 in vitro 음식 알레르기항원 검사(food allergen test)를 권유하지는 않고, 경험적인 검사로 피부단자검사가 먼저 타당하다.

저자는 환자가 모호한 알레르기 질환력을 얘기하거나, 호산구 위장염 혹은 식도염이 의심되는 경우에는 총 IgE, multiple allergen simultaneous test-chemiluminescent assay (MAST-CLA)를 의뢰하는데, 후자의 검사로는 한국에서 흔한 aeroallergen, 음식 알레르기항원에 대한 과민반응 여부를 알 수 있다. 그러나, 특정 원인 음식이나 흡입 항원이 의심되는 경우는 알레르기 전문의와 체계적으로 상의해야 한다. 국내 연구에서도 식도와 관련된 증상을 호소하는 환자 108명 중 5예에서 식도 및 위장관에 호산구 침착이 있었는데, 2예는 호산구 식도염, 2예는 호산구 위장염, 1예는 carbamazepin 약제의 의한 호산구 침착으로 감별하였다. 이중 3예에서는 알레르기 병력 및 원인 음식을 증명하였다.<sup>5</sup>

(5) Eotaxin: 호산구 식도염에서 eotaxin-3가 진단적 표지자로서의 가능성을 시사한 연구가 있는데, 소아 환자 식도 점막에서 eotaxin-3가 의미있게 증가하고, 호산구 수와도 연관성이 있었지만, eotaxin-1, eotaxin-2, IL-5에서는 그러한 변화가 없었고, 역류성 식도염에서는 eotaxin-3이 증가하지 않았다.<sup>26</sup> 그리고 eotaxin-3에 대한 single nucleotide polymorphism (SNPs)이 발견되었는데, 환자군에서 SNP 2496 GG가 과발현되는 것을 알 수 있었다.<sup>27</sup> 따라서, Eotaxin-3와 SNP 등 유전자에 대한 연구는 호산구 식도염의 독특한 특징으로 앞으로의 연구가 기대된다.

(6) Skin prick testing for allergen sensitization: 음식이나 환경적인 항원에 대한 피부단자검사는 호산구 식도염 환자에서 반드시 평가하여 가능성이 있는 항원과 아토피 경향을 확인한다. 피부단자검사로 양성이 나오는 가장 흔한 음식 항원은 땅콩, 계란, 콩식품, 우유, 밀, 호밀, 소고기 등이 알려져 있다.

저자는 젊은 남자에서 단백질 보충제(건강보조식품)를 먹고 발생한 호산구 식도염을 진단하였는데, MAST 검사에서는 땅콩에 대한 과민반응이 있었고, 피부단자검사 대신 원인 음식을 희석하여 피하에 주사하였더니 발적, 부종 등의 과민 반응을 보여 원인 음식물로 진단할 수 있었다. 이 건강보조식품의 주원료는 밀, 우유, 계란 등이었다. 그 환자에게는 스테로이드는 사용 않고 먼저 원인 물질(건강보조식품)을 먹지 않게 하였다더니 점점 증상이 호전되어 2개월 뒤 추적한 내시경 검사에서 육안적 소견과 조직학적 소견까지 호전되었다.<sup>5</sup>

(7) Atopy patch test (APT): APT는 비-IgE, 세포 매개 면역 반응(T-cell)을 진단할 때 이용해 왔는데, 어떤 항원에 대해 장기간 노출될 때 아토피 피부염에서와 유사한 면역 반응이 관여한다. 소아 환자 146명에서 피부단자검사와 APT가 양성인

77% 환자에서, 이를 근거로 원인 항원을 배제한 음식으로 호전을 보였다.<sup>15</sup> 아토피 피부염에서처럼 APT는 호산구 식도염의 진단에 높은 예측도, 높은 특이도를 보일 것으로 평가하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

## 7. 치료

호산구 식도염의 치료에는 크게 원인 음식 영양 요법과 약제가 있다. 알레르기 검사에서 원인으로 생각되는 음식 항원을 배제하는 방법과, 그외 일부 소아환자에서 필수 아미노산이 주된 성분 영양식(elementary diet)을 먹는 방법이 있다. 소아나 성인에서 음식 영양 요법만으로 치료하는 경우보다 실제로 같이 병행하는 경우가 많다. 그러나 아직 이러한 치료가 장기적 예후에 미치는 영향이나, 치료의 종결시점이 증상의 호전인지, 내시경에서 육안적 소견의 호전인지, 혹은 조직학적으로 정상화되는 것인지 아직 명확하지 않다.<sup>1</sup>

1) 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI): 호산구 식도염이 의심되는 환자에서는 PPI에 대한 효과가 떨어진다는 것이 진단적 유용성이 있다.<sup>28</sup> 즉 불응성 역류(refractory reflux)의 원인 질환으로 감별해야 하는 것이다. 일부 소수 환자에서는 식도 증상의 호전이 있을 수 있는데, 식도 pH 검사에서 관찰되는 일과성 산 역류에 의한 증상이 PPI에 의해 호전되는 것이 아닌가 추측한다. 그러므로, PPI 치료가 호산구 식도염의 첫 번째 치료로 고려되기보다는 일부분에서 증상의 호전에도움이 되는 정도로 고려한다. 그리고, 향후 호산구 식도염에서 병리적인 산의 역류가 없더라도 산에 대한 민감도가 증가해 있는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 분야이다.

2) 식도 확장술: 호산구 식도염의 합병증인 식도 내강 협소의 빈도는 아직 잘 모르지만, 이 합병증이 발생하면 내과적 치료만으로는 충분하지 않고, 식도 확장술이 필요하다.<sup>29</sup> 아직 성인이나 소아에서 십수 예에서만 시행되어, 확장술에 대한 반응이나 반복 시술에 대한 평가 등이 다양하여 정확한 가이드라인을 제시하기에는 근거가 부족하다.<sup>1</sup>

3) 스테로이드: 호산구 염증은 스테로이드에 의해 현저히 호전되는데, 그 기전은 호산구에 의한 세포자멸사(apoptosis), 화학주성인자(chemotactic factor)의 하향 조절, 친염증 매개물질의 억제 등을 차단하기 때문으로 이해하고 있다.

호산구 식도염에서 전신 스테로이드 요법은 염증성 장질환에서와 유사한 스케줄로 시작하고 감소해 간다(1~2 mg/kg/day: 최고용량 60 mg). 그러나 중단하면 대부분 증상과 조직소견의 재발이 있고, 전신 요법은 소아의 성장장애, 골대사 장애, 성격의 변화, 부신의 억제 등의 중요 합병증 빈도가 높다. 이에 비해 국소 스테로이드 요법은 간대사가 더 빠르고, 병소인 식도점막에 더욱 효과적으로 도달한다는 장점이 있어 흔히 사용하고 있다.

국소 스테로이드 요법에 대한 연구를 종합하면, 성인 환자

47예, 소아 환자 33예에서의 효과는 75%에서 호전을 보였고, 440~550  $\mu$ g, 1일 2회 분무 흡입하였고, 4~6주 동안 사용하였다. 부작용은 칸디다 식도염 3예, 심한 구갈이 1예에서 있었다.<sup>30-32</sup> 관해 이후 국소 요법의 유지 요법에 대해서는 아직 연구가 없다.

스테로이드 요법은 효과적이고 빠르게 임상 증상이나 조직 소견을 호전시키지만, 중단하게 되면 쉽게 재발하고, 장기간 사용하면 약제에 따른 부작용 때문에 장기간 사용하는 것을 추천하지 않는다. 현재 추천하는 국소 스테로이드 요법의 사용 방법은 소아에서는 440~880  $\mu$ g/일, 성인에서는 880~1,760  $\mu$ g/일의 용량으로 시작하며, 하루 2~4회 나누어 분무한다. 분무하여 흡입한 뒤 입안을 행구지 않고 적어도 30분간 음식 섭취를 하지 않는다. 이 방법을 6~8주 사용하고 임상 평가를 한다.<sup>1</sup>

최근 한 연구에서는 성인의 호산구 식도염은 위식도역류질환이 그 병인으로 작용할 것이라는 주장이 있는데, 새로 진단된 호산구 식도염 환자에 PPI (Esomeprazole)와 Fluticasone 국소 스테로이드 치료를 비교하였더니, 양군에서 모두 증상이 호전되고 호산구의 침착이 감소하였다.<sup>33</sup> 그러나 이 연구에 포함된 호산구 식도염 환자는 50% 이상에서 식도 pH 검사 상 산 역류가 보여 현재의 호산구 식도염의 정의와 부합되지 않고, 식도 생검의 위치가 하부 식도였을 가능성이 농후하다. 즉, 역류성 식도질환을 배제한다는 합의된 정의가 잘 지켜지지 않은 연구이다.

4) Mast cell stabilizers (Cromolyn sodium)와 leukotriene receptor antagonists: 항염증 매개 물질을 차단하여 염증을 감소시킨다는 배경하에 cromolyn sodium은 14명의 환자에서 100 mg, 4회/일, 한 달간 경구 투여하였으나 증상이나 조직학적 소견의 호전을 보이지 못했다.<sup>15</sup> Leukotriene receptor antagonists는 8명의 환자에서 100 mg을 수주간 사용한 결과 7명에서 증상이 완전히 없어졌다. 이 치료는 20~40 mg/일 용량으로 14개월간 유지요법을 하였는데, 약제를 중단한 뒤 다시 6명에서 재발하였고, 조직학적 소견의 호전은 관찰할 수 없었다.<sup>34</sup> 현재까지의 연구 결과 임상에서 호산구 식도염에 이 두 약제를 사용할 근거는 아직 부족하다고 하겠다.

5) 식이 요법: 식이 요법은 소아에서의 연구가 주된 것으로 호산구 식도염 병인에 음식 항원이 관여하고 그 원인 음식 알레르기항원을 여러 방법으로 찾아내어 식이에서 제한하였을 때, 증상과 조직 소견이 거의 98%에서 호전되었으나,<sup>13,16</sup> 성인에서의 식이 요법의 효용성은 아직 입증되지 못했다. 원인 항원을 배제하는 방법은 여러 알레르기 검사로 의심되는 음식을 제한하거나, 6개의 주요 알레르기 식품(우유, 계란, 밀, 콩식품, 땅콩, 생선/조개)을 제한한 음식을 먹게 하거나, 아미노산으로 구성된 성분 영양식을 먹게 한다.

6) 생물제제(biologics): Anti-IL-5 같은 단클론항체는 호산

구의 생성, 이동, 활성화에 영향을 주어 호산구 염증을 감소시킬 수 있다는 배경하에 호산구 식도염의 치료에 효과적일 거라고 예상하고 있으며,<sup>35</sup> 최근 호산구 식도염에 대한 초기 임상 연구가 진행되었고,<sup>36</sup> 현재 대규모의 비교임상연구가 진행 중이다.

## 결론

2000년대 후반에 들어서 외국에서는 성인에서의 호산구 식도염에 대한 관심이 커졌고, 최근 국내에서도 몇몇 중례 2~4와 함께 2개 기관의 호산구 식도염에 대한 유행을 연구가 있었다.<sup>5,9</sup> 그러나, 아직 많은 소화기학자의 호산구 식도염에 대한 관심과 이해는 부족하다고 생각된다. 국내에서는 흔하지는 않겠지만, 삼킴 곤란이나 식도 음식 막힘, 내과적 치료에 잘 반응하지 않는 역류성 식도염 증상을 호소하는 환자에서는 내시경 검사에서 특징적인 식도의 육안적 소견을 잘 관찰하고, 식도 중상부에서 생검을 시행하여 호산구 식도염을 감별하려는 노력이 필요하다. 또한 젊은 환자일수록 식이 습관이나 알레르기 질환에 대한 문진을 철저히 하고, 적절한 알레르기 검사로 가능성이 있는 음식이나 흡인 항원을 규명하는 것이 필요할 것이다.

2008년도 후반부터 대한소화관운동학회 홈페이지에 호산구 식도염 등록 연구가 시작되었는데, 국내에는 새로운 질환인 만큼 적극적인 임상치의 참여로 체계적인 등록 연구의 표본이 되었으면 한다. 또한 전향적 다기관 연구를 통하여 호산구 식도염에 대한 국내의 기초 자료를 얻는데 도움이 되었으면 한다.

## 요약

호산구 식도염은 지난 10년간 급격히 증가하는 새로운 질환으로, 식도의 호산구 침착과 특징적인 식도 증상을 보인다. 성인에서 삼킴곤란이나 식도 음식 막힘, 불응성 식도염 등이 주된 증상이며, 소아에서는 구토나 식이 섭취 장애, 역류 증상 등이 가능하고, 식도 점막 생검에서 호산구의 침착이 고배율 시야에서 15개 이상 관찰되면 진단적이다. 선상의 골, 동심원 주름, 식도 점막의 결절 변화, 흰색의 반점, 식도 협착 등 특징적인 식도 내시경 소견을 보일 수 있다. 역류성 식도염, 감염, 약제, 과민반응, 크론병, 악성, 호산구 위장염 등의 여러 질환과 감별 진단을 시행하고 알레르기 질환과의 관련성이 높으므로 이에 대한 진단적 접근을 해야한다. 식이 요법 이외의 스테로이드, 산분비 억제, 내시경적 식도 확장술 등의 치료방법이 고려될 수 있다. 최근 이 질환이 국내에서도 진단되기 시작하였으므로, 앞으로 체계적인 국내 연구가 기대되는 분야이다.

**색인단어:** 호산구 식도염, 호산구, 삼킴곤란, 역류, 불응성 식도염

## 참고문헌

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-1363.
2. Kim JW, Park JS, Kim YH, et al. Secondary achalasia by eosinophilic esophagitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2002; 25:198-202.
3. Lee B, Park H, Yoon H, Kim HK, Kim HS. Three cases of eosinophilic esophagitis with dysphagia as a chief complaint. *Korean J Gastrointest Endosc* 2008;36:145-149.
4. Park SB, Kim GH, Choi MK, et al. A case of eosinophilic esophagitis found incidentally during the evaluation of a gastric submucosal tumor. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009; 39:212-216.
5. Yu YH, Jo YJ, Jung MY, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis with dysphagia and reflux related symptoms in Korean Patients. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2009;15: 15-22.
6. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74:1298-1301.
7. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with Dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2627-2632.
8. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of esophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615-620.
9. Ju MK, Park JJ, Whang JK, et al. prevalence and predicting factors of eosinophilic esophagitis in the patients with esophageal symptoms. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009;39 (suppl 2):134S.
10. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-1206.
11. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, et al. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus* 2007;20:311-319.
12. Straumann A, Spichting HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660-1669.
13. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-1206.
14. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109-116.
15. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516-522.
16. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in



- adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:313-319.
17. Lee RG. Marked eosinophilia in esophageal mucosal biopsies. *Am J Surg Pathol* 1985;9:475-479.
  18. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with esophageal esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:319-328.
  19. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography, The Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:627-635.
  20. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:30-36.
  21. Kim NI, Jo YJ, Song MH, et al. Clinical features of eosinophilic gastroenteritis. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:217-223.
  22. Korsapati H, Babaei A, Bhargava V, Dohil R, Quin A, Mittal RK. Dysfunction of the longitudinal muscles of the oesophagus in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2009;58:1056-1062.
  23. Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, HogenEsch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:22-26.
  24. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:828-833.
  25. Kephart GM, Alexander JA, Arora AS, et al. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;doi: 10.1038/ajg.2009.584.
  26. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1328-1336.
  27. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-547.
  28. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophilic and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801-805.
  29. Morrow JB, Vargo JJ, Goldblum JR, Richter JE. The ringed esophagus: histologic features of GERD. *Am J Gastroenterol* 2001;96:984-989.
  30. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3-12.
  31. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122:1216-1225.
  32. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:568-575.
  33. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2009 Jun 18 [Epub ahead of print].
  34. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181-185.
  35. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:115-119.
  36. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312-1319.