

영유아 식품알레르기의 새로운 패러다임: 새로이 모여지는 퍼즐들

연대원주의대 소아청소년과

이 정 민

서 론

식품알레르기란 식품 섭취 후 발생하는 이상반응 중 면역 반응에 의해 일어나는 경우를 일컫는다. 1980년대 초반까지 미국에서도 식품알레르기의 실제 유병률은 1% 미만으로 상대적으로 천식, 알레르기비염에 비해 관심이 적었던 것이 사실이다. 그러나 2000년대에 들어오면서 미국 내 소아 8%, 전체 인구 3.5-5%가 식품알레르기에 이환 된 것으로 보고 되며 식품알레르기와 아토피피부염의 증가를 ‘second wave of the allergy epidemic’ 으로 표현한 바 있다.¹⁻³ 지난 한세기 동안 식품알레르기 분야의 진단과 치료 영역에서 지속적인 연구가 있어 왔지만 특히 최근 수십년 동안의 발전은 괄목할 바, 아래에서는 최근의 영유아 식품알레르기 영역에서의 연구 결과들과 새로운 경향을 정리하고자 한다.

본 론

1. 진단

1912년에 Schloss가 식품 단백으로 피부반응검사를 하여 식품알레르기를 진단하는 개념을 소개하고 1950년 Loveless가 진단을 위해 맹검식품경구유발시험을, 1970년 Charles May 등이 이중맹검위약대조 식품유발검사를 최초로 시행하여 보고한지 약 100년이 흘렀다. 그 동안 병력 청취의 유용성은 지속적으로 강조되어 식품알레르기 반응을 면역학적, 표적기관별 증상에 따라 세분화 하고 정교화하면서 청취의 정확성을 개선시켰다. 그러나 1990년대 중반까지만 해도 대개의 알레르기 전문가들에게 진단 방법으로써의 in vitro RAST (radioallergosorbent tests)의 효용성에 대해서는 의문이 있었다. 정량적 해석으로 특정 식품에 이상반응이 발현될 가능성을 재현할 수 있음이 알려진 것은 1997년, Sampson 등이 발표한 Diagnostic Decision Points (DDP) 개념 이후이며^{4,5} 이 후 국가별, 연령별 진단의 정확성을 높이기 위한 식품 특이 IgE 농도에 대한 연구가 지속되었다. 국내에서는 소아를 대상으로, 메밀(1.27 kU/L)-, 땅콩(10.3 kU/L)- 특이 IgE 농도의

cutoff 값과 NPV (negative predictive value) 95% 이상 특이 IgE 값을 우유(0.94 kU/L), 난백(3.06 kU/L)에 대해 각각 발표한 바 있다.⁶⁻⁸

최근에는 주성분항원 연구가 진행되면서 몇몇 식품의 경우 성분항원기반 진단(CRD, component resolved diagnosis)이 진단의 정확성을 높이고, 예후를 예측하는데 도움이 될 수 있음이 증명되었다. 난백의 경우 Senouf 등에 따르면 난백 특이 IgE 농도 cutoff 4.1 kU/L일 때 이상반응(reactivity)을 보일 가능성이 크며 특히 ovomucoid 특이 IgE 농도 6.9 kU/L 이상에서는 95%의 특이성을 보였다. 또한 Ando 등의 연구에 따르면 ovomucoid 특이 IgE 농도 10.8 kU/L 이상일수록 열처리한 난백에도 이상반응을 보일 가능성이 높았다. 우유의 경우 Boyano-Martinez 등에 의하면 casein 감작 유무에 따로 예후를 예측할 수 있었고, Caubert 등에 의하면 casein 특이 IgE 농도가 높을 때는 열처리한 우유에도 반응이 나타날 가능성이 높았다. 밀의 경우, 밀 특이 IgE 양성(>0.35 kU/L) 소아 환자의 절반에서만 이상반응 양성을 보여 특이 IgE 결과 해석과 진단적 가치 해석에 어려움이 있었지만 omega-5 gliadin 특이 IgE를 함께 평가하여 그 농도가 높을 때는 반응의 양성도는 물론 중증도도 높았다. 소아 대두 알레르기 환자에서는 Gly m 8이 주항원으로 전신적 알레르기 반응으로 발현되는 반면, Gly m 4 감작은 자작나무 감작 환자에서 교차 항원성으로 인한 구강식품알레르기 증후군 발현으로 대개 나타나며 발효시 단백질이 분해되는 특성을 보였다. 땅콩의 경우 Ara h 2가 조항원(crude extract)보다 진단 가치가 높았고 이는 특히 소아에서 두드러졌다. Ballmer-Weber 등에 따르면 Ara h 2 특이 IgE 농도 1.0 kU/L 이상의 환자에서 유의하게 전신 반응이 높은 빈도로 발현되었다(Table 1, 9). 국내에서는 Ara h 2 특이 IgE 농도 4.0 kU/L를 소아 땅콩 알레르기 진단의 cutoff value로 발표한 바 있으며, 소아의 우유, 계란, 밀, 땅콩 알레르기에서 주성분항원 연구가 이루어졌다.^{7,10-12}

한편, 2004년에 유럽알레르기임상면역학회에서 식품경구유발시험을 표준화하여 발표하였다.¹³ 의견서에 따르면 3세 이하의 환자에서는 개방 식품경구유발시험(OFC, open food challenge)으로도 충분히 진단이 가능하며, 3세 이상에서도 그 결과가 음성인 경우에는 오히려 이중맹검위약대조 경구유발시험(DBPCFC, double blind placebo controlled food challenge)보다 실용적일 수 있다. 국내에서도 2012년 대한 소아알레르기 호흡기학회 아토피피부염 연구회에서 식품 경구유발시험 가이드라인을 발표한 바 있으며 계란과 우유 유발 검사의 예시를 참고할 수 있다.¹⁴ 식품경구유발시험이 산소모니터링, 응급처치 등의 필요로 인하여 설비를 갖춘 인력이 충분한 기관에서 제한적으로 가능함을 고려할 때, 세밀한 병력 청취 기술과 함께 국내 식품알레르기 환자에서 연령별 조항원, 주성분항원 특이 IgE 농도를 해석하여 진단의 정확도를 높이는 노력은 지속적으로 이루어질 것으로 기대된다.

2. 치료

1908년 Lancet지에 계란 아나필락시스 환자의 경구면역치료(OIT, oral immunotherapy) 경험이 보고되었지만 최근까지도 식품알레르기 영역에서 최선의 치료는 회피요법이라는 데 큰 이견이 없었다. 당시 회피요법을 뒷받침 하는 근거로는 아토피피부염이 있는 환자에서 원인 항원에 자주 노출된 경우에 비해 식품알레르기 관해가 더 빨랐다는 후향적 관찰연구가 있었지만, 당시 불연속 항원결정기(conformational epitopes)에

Table 1. Clinical characteristics of food allergen components

Antigen	Component to food allergens	Author	Published year	Results
Egg	Gal d 1 (ovomucoid)	Ando et al.	2008	OVM-sIgE was a good marker for reacting to heated egg.
		Ohtani et al.	2015	High levels of OVM-sIgE was associated with persistent egg allergy
	Gal d 2 (ovalbumin)	Benhamou et al.	2015	OVM was best to distinguish between allergy to raw only, and allergy to all forms of egg.
Milk	Bos d 4 (alpha-lactoglobulin)	Ahrens et al.	2012	OVA was the best test for the diagnosis of allergy to raw and cooked egg
	Bos d 5 (beta-lactoglobulin)			Low levels of IgE to milk allergen components (casein, Bos d 4, Bos d 5) predicted outgrowth of milk allergy
	Bos d 8 (casein)	Kuitinen et al.	2015	High baseline IgE levels to milk components (casein, Bos d 4, Bos d 5) predict less successful milk oral immunotherapy
		Boyano-Martinez et al.	2009	High levels of casein-sIgE was associated with persistent milk allergy
		Caubet et al.	2013	Casein-sIgE predict clinical reactivity to baked milk
		Yanagida et al.	2015	Casein-sIgE were significantly reduced during low-dose-induction OIT
Wheat	Gliadin	Kotaniemi-Surjanen et al.	2010	High levels of IgE to gliadins was correlated with persistent wheat allergy and the development of asthma in children
	Omega-5 gliadin	Ebisawa et al.	2011	Omega-5 gliadin was useful diagnostic marker in immediate type of wheat allergy
		Nilsson et al.	2015	High levels of omega-5 gliadin-sIgE was associated with severity of reaction during wheat challenge
	Omega-5 gliadin HMW-glutenin	Morita et al.	2009	Omega-5 gliadin and HMW-glutenin were causative antigens in WDEIA
	Lipid transfer protein (LTP)	Palacin et al.	2007	Wheat lipid transfer protein was associated with Baker's asthma
	Alpha-amylase inhibitors	Pastorello et al.	2007	Alpha-amylase inhibitors and lipid transfer protein were associated with immediate type of wheat allergy
Soybean	Gly m 4 (Bet v 1 homolog)	Fukutomi et al.	2012	High level of Gly m 4-sIgE was associated with adult soybean allergy
		Berneder et al.	2013	Gly m 4 was a risk factor for severe oral allergy syndrome or systemic reactions to soybean in patients allergic to birch
	Gly m 5 (7S Globulin)	Holzhauser et al.	2009	Gly m 5 or Gly m 6 were diagnostic markers for severe allergic reactions to soy
Peanut	Gly m 8 (2S albumin)	Ebisawa et al.	2013	Gly m 8 was the best diagnostic marker for soybean allergy
	Ara h 1 (7S globulin)	Lieberman et al.	2013	Ara h 1, 3 and 2 were associated with severe reactions to peanut
	Ara h 2 (2S albumin)			
	Ara h 3 (11S globulin)			
	Ara h 2 (2S albumin)	Ebisawa et al.	2012-2013	Ara h 2 was the best diagnostic marker for peanut allergy
		Dang et al.		
		Lieberman et al.		
		Klemans et al.		
		Eller et al.		
		Beyer et al.	2015	A 95% probability for a positive peanut challenge was estimated for an Ara h 2 sIgE of 42.5 kU/L
		Klemans et al.	2013	The diagnostic value of sIgE to Ara h 6 on population level was as good as sIgE to Ara h 2
	Ara h 6 (2S albumin)	Kukkonen et al.	2015	Co-sensitization to Ara h 2 and Ara h 6 was associated with severe reactions to peanut
	Ara h 8 (Bet v 1 homolog)	Sicherer et al.	2013	Ara h 8 was associated with no or very mild local symptoms
	Ara h 9 (LTP)	Ballmer-Weber et al.	2015	Ara h 8 and Ara h 9 were major allergens for central/western and southern Europeans
		Sicherer et al.	2013	Ara h 9 was associated with mild to severe symptoms in Mediterranean patients

Modified from; Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy. Allergy International 65 (2016) 378-87

감작된 유소아가 연속 항원결정기(linear epitopes, ex. casein)에 감작되어 예후가 좋지 않은 그룹에 비해서는 조리된 음식에 노출되어도 무증상을 보여 오히려 반대의 결론이 도출되었을 가능성이 있다. 실제로 우유와 계란의 불연속 항원결정기에 감작된 유소아에서 열처리 식품을 지속 섭취한 경우 섭취하는 동안 이상반응이 없을 뿐 아니라 관해도 빨리 오는 것으로 밝혀져 오늘날에는 영아 우유, 계란 알레르기 환자에서 열처리 식품으로 경구유발시험을 한 후 조기에 지속적으로 섭취하는 것을 권하고 있다.¹⁵

한편, 면역치료는 식품알레르기 영역에서는 오랜 시간 관심을 받지 못하다가 1998년 Patriarca 등이 계란 알레르기 환자를 탈감작(desensitization, 원인 식품을 지속적으로 투여하고 있는 동안에 OFC를 시행하면 증상이 유발되지 않는 상태) 시키는 프로토콜을 소개한 이후 우유, 계란은 물론 땅콩, 견과류 등 다양한 식품알레르기 영역에서 연구가 진행되어 왔다. 하지만 현재까지는 면역치료의 효과가 관해유도(tolerance, 일정 기간 해당 식품을 섭취하지 않은 후에도 OFC에 의하여 증상이 나타나지 않는 상태) 보다는 탈감작에 대해 제한적으로 입증되었고 초기 급속면역요법 시키는 물론, 유지기간에도 이상반응이 중증도로 발현됨이 빈번하여 일반적 치료 방법이라 할 수는 없겠다.¹⁶ 이상반응을 줄이기 위한 방법으로 omalizumab, probiotics, hydrolyzed protein 사용 등이 제안되어 연구 단계에 있다.¹⁷

3. 예방

약 80여년 전, Grulee 등이 완전모유수유가 분유수유에 비해 아토피피부염 발현 예방 효과가 7배 높음을 보고한 이후 1990년대까지 아토피피부염과 우유알레르기 예방을 위해 완전모유수유, 완전가수분해분유수유 및 수유모와 영아의 고향원성 제한 식이를 권하였다. 그러나 당시 연구들은 고위험군 환자의 피부를 통한 식품 감작 가능성을 고려하지 않았기 때문에 환경 평가(예, 방안의 식품항원 농도)나 개인의 피부 상태 평가를 시행하지 않았다. 최근 출생 후 피부장벽장애의 정도가 2세의 식품항원 감작 빈도와 비례한다는 결과를 비롯, 피부를 통한 식품 감작의 가능성들이 입증되고 있다.¹⁸⁻¹⁹ 이에 따라 경구 섭취를 늦추는 것이 아토피피부염이 있는 영아에서 면역학적 관용을 가질 기회를 놓치고 오히려 피부 감작에 취약하게 만들었을 가능성을 유추할 수 있다. 최근 LEAP study, EAT study 등을 통해 고위험군 영아에서 고향원성 식품 조기 섭취를 통해 window period를 놓치지 않고 면역학적 관용을 얻음으로써 식품 알레르기 발현 빈도를 낮출 수 있음이 입증된 바 있다.¹⁹⁻²⁰ 현재는 식품알레르기 예방을 위하여 고위험군 영아에서 6개월 이전에 고향원성 식품 섭취를 유도할 것을 권한다.

결 론

소아 식품알레르기의 정확한 진단과 더 나은 치료법에 대한 연구는 현재도 진행 중이며 임상가의 목표인 면역관용 획득을 위해서 식품 항원성에 대한 이해 및 표적 기관의 면역학적 작용에 대한 연구도 지속되고 있다. 연령별, 기후적 차이뿐만 아니라 특히 문화적 속성에 따라 다른 식품알레르기의 발현으로 인하여 국내의 연구 필요성 또한 강조되고 있다. 향후 식품알레르기 여러 영역에서 보다 나은 지침을 상용화 할 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

1. Anderson J, Sogn D. Adverse reactions to foods. In: Anderson J, Sogn D, editors. NIH public. #84-2442, 2. Bethesda, MD: National Institute of Allergy & Infectious Disease; 1984.
2. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128:e9e17.
3. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155e60.
4. Sampson H, Ho D. Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444e51.
5. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891e6.
6. Clinical and laboratory findings of childhood buckwheat allergy in a single tertiary hospital. Park K, Jeong K, Lee S. *Korean J Pediatr.* 2016;59(10):402-7.
7. Diagnostic Value of Specific IgE to Peanut and Ara h 2 in Korean Children with Peanut Allergy. Kim HY, Han Y, Kim K, Lee JY, Kim MJ, Ahn K, et al. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(2):156-60.
8. Diagnostic Decision Points of Specific IgE Concentrations in Korean Children With Egg and Cow's Milk Allergies. Kim J, Kim HY, Park MR, Choi J, Shim JY, Kim MJ, et al. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(4):332-8.
9. Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy. Borres MP, Maruyama N, Sato S, Ebisawa M. *Allergol Int.* 2016;65(4):378-87.
10. Sensitization patterns of cow's milk and major components in young children with atopic dermatitis. Lee JM, Yoon JS, Jeon SA, Lee SY. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(3):179-85.
11. The Clinical Usefulness of IgE Antibodies Against Egg White and Its Components in Korean Children. Min TK, Jeon YH, Yang HJ, Pyun BY. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(3):138-42.
12. Comparison of specific IgE antibodies to wheat component allergens in two phenotypes of wheat allergy. Nam YH, Hwang EK, Jin HJ, Lee JM, Shin YS, Ye YM, et al. *J Korean Med Sci.* 2013;28(11):1697-9.
13. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2004;59(7):690-7.
14. 식품 경구유발시험 가이드라인. 대한 소아알레르기 호흡기학회 아토피피부염 연구회. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2012;22:3-20.
15. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6 Suppl.):S1e58.
16. 즉시형 식품알레르기 치료를 위한 경구면역치료. 이수영. *Allergy Asthma Respir Dis* 2(4):229-35.
17. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(2):117-25.
18. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, Murray DM, Kiely M, Kenny L, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1111-6.e1-8.
19. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. Du Toit G1, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. *N Engl J Med.* 2015 26;372(9):803-13.
20. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. *JAMA.* 2016 Sep 20;316(11):1181-1192.