

음식물 알레르기의 진단과 치료

충북대학교 의과대학 내과학교실

김 미 경

Diagnosis and treatment of food allergy

Mi-Kyeong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of medicine and Medical Research Institute,
Chungbuk National University, Cheongjoo, Korea

서 론

음식물 알레르기란 음식물이나 음식물 첨가제에 의해 발생하는 알레르기 질환을 일컫는다. 즉 천식, 비염, 두드러기나 위장관 알레르기, 아나필락시스 등 어떤 알레르기 질환이던 그 원인 알레르겐이 음식물이나 음식물 첨가제인 경우이다. 하지만 표 1과 같이 음식물에 의한 유해반응은 다행한데 이들은 음식물 알레르기와 임상적으로 유사한 경우가 많아 감별이 쉽지 않다. 예를 들면 상한 음식물을 섭취한 경우 두드러기가 발생한다던지 생선 등에 함유된 히스타민으로 인해 두드러기가 발생하는 경우 등 다양하다. 또 음식물 알레르기는 위장관 알레르기가 아니라 다양한 알레르기 질환으로 발현되는데, 발현되는 시기가 음식물 섭취 후 즉시 나타나지 않고 24시간 내지 48시간 후에 나타나는 지연형도 드물지 않아 음식물을 원인 알레르겐으로 추정하기가 쉽지 않다. 더불어 알레르기 질환의 진단에 흔히 사용되는 피부검사나 혈청 특이 IgE 검사로 원인을 찾는 것도 흡입 알레르겐보다 쉽지 않다. 왜냐하면 음식물은 섭취 후 위, 장관에서 변형된 단백질이 원인이 되는데 진단에 사용하는 시약은 그 음식 자체이기 때문이다. 이러한 여러 이유로 음식물 알레르기 진단은 쉽지 않다. 원인 음식물을 위의 검사로 선별을 했다 하더라도 표준진단법인 이중맹검유발검사를 시행하기가 쉽지 않다. 이에 반해 치료는 간단 명료한 회피이다. 본문에서는 음식물 알레르기 질환을 어떻게 정확하게 진단할 것이며 치료로는 회피 외에 어떤 것들이 연구되고 있는 지를 간략히 알아보고자 한다.

1. 진단

진단은 표 2에 예시한 검사들이 이용된다. 음식물에 의한 알레르기 질환이 무엇인지 즉 두드러기나 호흡기 질환인지 아니면 알레르기 호산구 식도염이나 위장관염과 같은 위장관 질환인지에 따라 차이가 있을 수 있다. 음식물이 원인인지라 원인으로 추정되는 음식물을 회피한 후 증상이 소실되는 것과 먹고 나서 증상이 다시 발현되는 것을 확인하는 유발검사를 시행하는데 음식물은 눈으로 보고 먹는 것이기 때문에 검사자나 환자의 감정 이입에 의한 편견을 방지하기 위해 이중맹검으로 시행하는 것이 특징이다. 하지만 보편적으로는 흡입 알레르겐이나 약물 알레르기의 원인을 찾는 것과 같이 피부단자검사나 혈청 특이 IgE 검사 등을 선별검사로 먼저 시행한다.

1) 병력 청취와 음식물 일기

음식물 알레르기 질환을 진단하는데는 다른 질환과 같이 병력이 중요하다. 하지만 다른 질환과는 달리 의사가 환자의 병력에서 표 1에 예시한 것과 같은 음식물에 의한 유해반응인지 알레르기 질환인지를 감별진단하는 것이 중요하다. 즉, 특정 음식물을 정말 섭취한 것인지? 섭취 한 양은 얼마인지? 음식물을 먹고 증상 발현까지 걸린 시간은? 같은 음식 혹은 같은 군의 음식을 먹고 유사한 반응이 전에도 나타났는지? 다른 요인이 필요한 것인지 즉, 음식물의존성 운동유발성 아나필락시스의 경우와 같이 음식물을 섭취하고 운동을 한 경우만 발생하는 것인지? 마지막 반응이 나타나고 얼마나 시

Table 1. Adverse reactions to food and food additives

Food Hypersensitivity
Food Allergy
Food Idiosyncrasy
Food Poisoning
Pharmacologic Reactions
Caffeine(coffee, soft drinks)
Theobromine(chocolate, tea)
Histamine(fish, sauerkraut)
Tryptamine(tomato, plum)
Tyramine(cheese, pickled herring)
Metabolite-induced Reactions

간이 경과했는지? 등을 물어 가능성을 우선 확인해야 한다. 또 모든 음식물이 원인 알레르겐이 될 수는 있고 나라마다 차이가 있기는 하지만 성인의 경우는 대개 땅콩, 견과류, 생선, 조개류 등이 흔한 원인이라, 흔하지 않은 음식물의 경우는 보다 신중해야 한다.

예를 들면 새우구이를 먹고 30분 쯤 지나 혀가 붓고 전신에 두드러기가 난 경우는 새우에 의한 알레르기이다. 하지만 두드러기가 나는데 돼지고기를 먹으면 더 나는 것 같기도 한다고 하면 돼지고기를 먹을 때마다 그런 것인지 먹고 나서 두드러기가 발생하는 시간과의 관계 등을 자세히 물어 가능성이 있는 지를 우선 선별해야 한다.

가능성이 있다면 그 다음은 일정 기간 대개 2주 정도 음식물 일기를 적어오도록 한다. 요령은 입에 들어가는 모든 음식, 껌을 포함하여 음식물 즉 시금치 나물이 아니라 시금치 나물(시금치 데친 것, 깨소금, 소금, 참기름, 마늘)과 같이 내용물은 세세히, 증상은 어떤 것이라도 환자 본인이 경험한 사소한 것까지 나타난 시간을 포함하여 기록하도록 한다.

2) 피부단자검사 및 혈청 특이 IgE 항체

흡입 알레르겐과는 달리 일반적으로 상업화된 제품의 경우 역가가 낮아 위 음성을 나타내는 경우도 있다. 음식물 항원과 글리신을 포함한 완충액의 비율이 1:10내 1:20을 사용하여 3 mm이상 팽진을 나타내면 대개 양성으로 판정하는데 우유, 땅콩, 계란은 8 mm이상을 양성으로 판정하기도 한다. 하지만 병력이 의심되는 경우에도 피부단자검사에서 양성인 나오는 경우는 대개 50% 미만이지만 negative predictive value는 95% 이상으로 음성인 경우는 IgE 매개성은 아닌 것을 확인할 수 있으므로 양성이면 그 음식물에 의한 IgE 매개성 즉, 알레르기 질환일 가능성을 시사한다. 과일이나 야채

Table 2. Diagnostic methods for food allergy

Medical history
Diet diary
Prick skin test
Serum specific IgE antibody test(MAST, Uni-CAP)
Basophil histamine releasability test
Intestinal mast cell histamine release
Intragastral provocation under endoscopy
Intestinal biopsy following allergen elimination and feeding
Elimination diet
Double-blind placebo-controlled food challenge(DBPCFC)

는 직접 피부에 문지른 후 단자검사를 시행하는 것도 역가에 의한 위 음성반응을 경감할 수 있는 대체법으로 사용할 수 있다. 피내검사를 시행할 수는 있으나 위 양성인 높고 검사에 의한 부작용으로 아나필락시스 등이 나타날 수 있어 유용한 검사법은 아니다.

최근 CAP을 이용한 혈청 특이 IgE 항체검사를 시행하여 의심되는 원인 음식물에 양성을 나타내면 95% 이상 신뢰도가 있는 것으로 알려져 있다. 또 CAP은 특정 원인 음식물인 계란은 2 kU/L, 우유는 7 kU/L 미만이면 관해가 이루어진 것으로도 판정할 수 있어 면역요법 후나 오랜 시간 회피한 후 관해를 확인하기 위해 이중맹검 검사를 대체할 수 있는 유용한 검사법으로 보고되고 있다.

3) 유발검사

위에서 언급한 여러 이유로 병력, 음식물 일기, 피부단자검사, 특이 IgE 항체검사 등으로 그 음식물에 의한 알레르기 질환이라 단정하기 어렵다. 단지 병력에서 원인으로 의심되는 음식물이 피부단자검사에서 양성인 나온 경우는 유발검사를 시행하면 90% 이상 증상이 유발되기 때문에 원인이라고 해도 무리는 없다. 그러므로 음식물 알레르기 진단을 위한 표준 진단법은 유발검사이다. 유발검사는 흡입이나 약물 알레르겐 등과는 달리 두 가지로 시행한다. 의심되는 음식물을 우선 회피하는 제거법(elimination diet)을 시행하여 증상이 소실되는 것을 확인하고 다시 먹게 하여 유발되는 것을 확인한 경우 원인 음식물이라 할 수 있다. 회피 즉, 제거법(elimination)은 병력을 포함한 여러 검사에서 의심되는 원인 음식물을 완전히 철저히 회피해야 한다. 단일 음식물인 경우는 단일 음식물 제거시험(simple elimination diet)이기 때문에 어렵지 않지만 다수음식물 제거시험(probability multiple elimination diet)나 광범위한 음식물 제거시험(extensive

Table 3. Methods for DBPCFCs

- Eliminate suspected foods for 7 to 14 days before challenge
- Discontinue antihistamines and minimize other medications
- Challenge to patients on an empty stomach
- Administer equal number of food and placebo challenge and randomize by dietitian
- Use lyophilized food and must be blinded
- Administer 10g over 1 hour and first dose <250 mg
- Use standardized scoring system
- Observe for 2 to 4 hours for IgE-mediated reactions and upto 4 days depending on the type of reactions being studied
- Prepare appropriate equipment available to treat anaphylaxis

All negative challenge must be confirmed by an open feeding under observation

elimination diet)의 경우는 단순하지 않다. 제거시험에서 증상이 소실되면 원인일 가능성이 매우 높다. 유발검사는 개방형, 일방맹검과 이중맹검 검사가 있는데, 검시자와 피검사의 편견을 배제하기 위해 이중맹검 검사를 표준 진단법으로 사용하고 있다. 방법은 표 3에 예시한 바와 같이 병력, 제거시험을 포함한 검사에서 의심되는 음식을 1~2주간 철저히 금식시킨 후 공복 상태에서 증상의 정도에 따라 5내지 250 mg의 냉동건조된 음식을 캡슐 등에 넣어 masking한 후 15 내지 60분 간격으로 두배 씩 증량하여 10 gram까지 먹이면서 증상을 관찰하면서 시행한다. 증상이 발현되는 시기가 지연형인 경우는 최대 4일까지 관찰한다. 하지만 캡슐을 이용할 경우 먹어야 하는 캡슐의 양이 많고 캡슐로 인해 반응이 지연되는 경우가 있어 어려움이 있다. Masking 할 수 있는 다른 방법이 있다면, 다른 방법으로 대체하는 것도 고려해 볼만하다. 저자의 경우는 청국장 등을 이용하여 분말을 타서 먹게 한다. 이중맹검 검사가 음성인 경우는 원인이 아니라고 할 수는 없다. 이런 경우 개방형검사를 시행하여 확인하여야 한다. 또 유발검사는 아나필락시스 등의 부작용과 위험을 철저히 대비해야 한다. 아나필락시스 병력이 있는 경우는 유발검사는 하지 않는 것이 원칙이다.

이외에도 병발 부위에 따라 즉 위장관 알레르기인 경우는 호염기구 히스타민유리능검사(basophil histamine releasability test) 위내시경하 위내유발검사(intragastral provocation under endoscopy)와 알레르겐 제거 및 유발 전, 후 장조직검사(intestinal biopsy following allergen elimination and feeding)등을 하기도 한다.

Table 4. Common food grouping with examples

Crustacea: shrimp, crab, lobster, crayfish
Pelecypoda: oyster, clam, scallop, abalone
Cephapoda: octopus, squid
Osteichthyes: sardine, trout, salmon, whitefish
Graiminea: barley, corn, oats, rye, wheat, buckwheat, rice
Drupaceae: almond, plum, peach, apricot, cherry
Pomaceae: apple, pear
Rutaceae: lemon, grapefruit, orange
Solanaceae: white potato, chili pepper, tomato

2. 치료

1) 회피 및 교육

음식물 알레르기 치료의 기본은 회피다. 회피란 원인 음식물과 표 4에 나열한 같은 과에 속해 공통항원을 공유한 음식물 군을 회피하는 것뿐만 아니라 우연히 먹게 되는 경우 예를 들면 뷔페를 가서 여러 가지 음식물이 섞여 있어 원인 음식물 군이 포함되어 있는지 잘 알아보지 못하게 먹는 경우가 발생하지 않게 하는 것까지도 포함한다. 초기 증상을 비롯하여 증상이 무엇인지, 아나필락시스의 경우는 에피네프린 사용까지 교육시켜야 한다. 3년 정도 완전히 원인 음식을 회피하면 땅콩이나 해산물 등의 음식을 제외하고는 대개의 음식물은 관해가 이루어지는 것으로 알려져 있다. 그러므로 회피는 면역요법에 준하는 치료 효과도 있다. 미국은 Food Allergy and Anaphylaxis (FAAN)와 같은 협회를 통해 이러한 전반적인 교육이 인터넷을 통해 가능하다. 최근 음식물 알레르기 환자와 심한 알레르기 반응을 나타내는 환자가 늘어나고 있는 실정이므로 앞으로 우리나라도 이와 같은 단체를 만들거나 혹은 천식 협회 등을 통해 대국민 홍보와 교육 시스템을 구축하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

2) 약물

H1, H2 차단제, ketotifen, 스테로이드, 류코트리엔조절제나 Disodium cromogylcate (DSCG) 등을 복용하면 음식물에 의한 두드러기, 천식, 아토피 등의 증상 완화에는 효과가 있다. 특히 DSCG는 경구로 복용하면 음식물에 의한 위장관 알레르기 질환인 알레르기 호산구위장관염에 효능이 있는 것으로 알려져 있다. 즉 약물은 음식물에 의해 발생한 알레르기 질환의 증상을 치료하는 것 일 뿐이다.

3) 면역치료

흡입 알레르겐의 경우는 대개 피하주사법을 선호하지만 음식물 알레르겐의 경우는 부작용이 심해 대신 복용하는데 구강(oral)과 설하(sublingual)법이 있다. 우유, 계란, 땅콩 등이 주 치료 대상 알레르겐이다. 구강이나 설하법으로 시행한 경우, 모두 완전 혹은 불완전 관해(tolerance)를 이룬다고 보고되고 있다. 여러 protocol이 있으나 대개 방법은 흡입 알레르겐과 같이 서서히 복용 양을 증가시키는 initial phase를 거쳐 우유의 경우는 3~8 gram, 계란은 1.5~3 gram을 유지용량으로 하여 기간은 18~24개월 정도 한다. 부작용은 두드러기, 오심, 구강 이상감각 등 경미한 것으로 알려져 있다. 설하요법이 구강요법보다는 다소 효능이 높은 것으로 알려져 있다. Hazelnut으로 설하요법을 한 경우 특이 IgG4 항체가 형성되는 것과 혈청 IL-10 등이 증가하였다고 보고하여, 기전은 흡입 알레르겐과 같이 Treg에 의한 것으로 추정된다.

4) 열 변형 단백질

높은 고온으로 음식을 가열하면 단백질의 구조 변형으로 인해 allergenicity를 상실하게 된다. 예를 들면 저자의 환자 중에도 간장계장을 먹으면 아나필락시스가 발생하지만 계를 찌거나 탕하거나 전을 해서 먹으면 전혀 증상이 발생하지 않는다. 우유 알레르기 환자에게 baked 우유를 먹었더니 알레르기 증상이 발생하지 않았을 뿐 아니라 3개월 후 피부 단자검사를 시행한 결과 우유 casein에 대한 반응도 현저히 감소하였고, 우유 특이 IgG4 항체가 형성되었는데 이는 우유로 구강이나 설하 면역요법을 시행한 결과와 유사하다. 향후 원인 음식을 고열 처리하여 지속적으로 복용하는 자연 면역요법이 구강이나 설하면역요법을 대체할 수 있을 것이다.

5) 유전자 재조합 식품단백

항원 특이 T 림프구를 자극하지만 IgE와 결합하지 않아 비만세포를 자극하지 않는 재조합 식품단백의 생성이 가능하다. 이를 복용하거나 향문으로 주입하거나 주사로 이용할 수 있다. 땅콩의 주 원인 알레르겐인 Ara 1,2,3를 E coli에 주입하여 땅콩에 감작된 쥐에 투입한 후 땅콩으로 유발검사를 시행한 결과 증상이 완화되고 혈청 히스타민 분비가 감소하였으며 땅콩 특이 IgE 항체가 감소하였을 뿐 아니라 특이 IgG2a 항체가 증가하였다는 역구 결과를 보면 설하 면역요법 결과와 동일하다. 현재는 동물 실험 단계이지만 향후 새로운 치료법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

6) 항 IgE 항체

IgE Fcε수용체의 Cε3 domain 항체인 항 IgE 항체, TNX-901을 투여한 결과 임상 증상을 유발시키는 양을 증가시키는 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 조절되지 않는 심한 천식 환자에게 사용하는 Omalizmab의 경우는 preomalizmab을 사용한 경우 발생한 부작용으로 인해 임상연구가 더 이상 진행되지는 않고 있다. 항 IgE 항체의 경우 사용한 다 할지라도 한번 주사한 경우 얼마나 오래 음식물 특이 IgE 항체 역치를 감소시켜 증상 특히 아나필락시스를 예방할 수 있는지가 문제가 될 것이다.

7) 한약

FAHF-2를 땅콩에 감작된 마우스에 투여한 결과 감작 시작 시기부터 투여하거나 혹은 땅콩 알레르기 마우스에게 투여하거나 아나필락시스를 방지하였을 뿐 아니라 땅콩 특이 IgE 항체 IL-4, 5, 13이 감소하였으나 특이 IgG2a 항체와 INF-γ가 증가하였다. 즉 예방과 치료 효과가 동시에 있을 것추정되는데 이와 같은 결과를 토대로 현재 1상 임상이 진행 중이다. 이외에도 IL-21이나 TGF-β 등도 동물실험이 진행 중이다.

3. 결론

다양한 형태의 알레르기 질환으로 나타나는 음식물 알레르기의 진단은 흡입 알레르겐과는 달리 피부단자검사로는 원인을 밝힐 수 없다. 표준 진단법은 이중맹검유발검사이지만 시행하기가 쉽지 않고 양성이면 확진이 되지만 음성이면 원인이 아니라고 할 수 없다. 최근 개발된 특이 IgE 항체 검사법인 CAP이 우유나 계란 등 몇몇 음식물 알레르겐에서는 이중맹검검사를 대체할 만하다. 특이 치료 후 관해가 이루어졌는지를 수치로 판정할 수 있어 유용하다. 이와 같이 향후 보다 쉬운 검사법이 개발되기를 기대한다. 치료는 회피하면 되므로 성인의 경우 자신의 노력과 우연히 노출될 수 있는 기회를 포함한 동일 군의 음식물에 관한 교육을 통해 비교적 간단히 할 수는 있지만 소아의 경우는 특히 우유는 영양 불균형 문제 등이 발생 할 수 있다. 그러므로 향후는 이도 앞서 언급한 여러 가지 치료들이 임상 시험에서도 좋은 결과를 도출하여 회피외의 적절한 치료법으로 사용되어 삶의 질을 보다 높일 수 있기를 기대한다.

Key Words: Food allergy; Diagnosis; Treatment

중심 단어: 음식물 알레르기; 진단; 치료

REFERENCES

- 1) Sicherer SH, Leung DY. *Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2007. J Allergy Clin Immunol* 121:1351-1358, 2008
- 2) Sampson HA. *Food allergy Part 2:Diagnosis and management J Allergy Clin Immunol* 103:981-999, 1999
- 3) Bock S, Buckley J, Holst A, May C. *Proper use of skin test with food extracts in diagnosis of food hypersensitivity. Clin Allergy* 8:559-564, 1978
- 4) Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Bentino LV. *Reducing the need of food allergen challenges in young children : a comparison fo in vivo and in vitro test. Clin Allergy* 31: 1031-1035, 2001
- 5) Atkins FM, Steiberg SS, Metcalfe DD. *Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. I. Correlation of dermatographic , laboratory, and prick skin test data with response to controlled oral food challenges. J Allergy Clin Immunol* 75:348-355, 1985
- 6) Sampson HA. *Utility of food specific IgE concentration in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol* 197:891-897, 2001
- 7) Bock SA, Sampson HA, Atkins FM. *Double-blind, placebo-controlled food challenge(DBPCFC) as an office procedure: a manual J Allergy Clin Immunol* 82:986-997, 1988
- 8) Patriarca G, Nucera E, Pollatrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Buonomo A, Roncallo C, Pecora V, Musumeci S, Altomonte G. *Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. Dig Dis Sci* 51:471-473, 2006
- 9) Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, Pedone C, Gasbarrini G, Buonomo A, Schiavino D. *Oral specific desensitization in food-allergic children. Dig Dis Sci* 52:1662-1672, 2007
- 10) Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, ChristieL, Althage KA, Steele PH, Pons L, Helm RM, Lee LA, Burks AW. *Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. J Allergy Clin Immunol* 119: 199- 205, 2007
- 11) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol* 121:343-347, 2008
- 12) Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. Allergy* 122:418-419, 2007
- 13) Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R, Castello JV, Alonso R, de Mateo JA, Cerda-Trias T, San Miguel-Moncín Mdel M, Monzón S, García M, Palacios R, Cisteró-Bahima A. *Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. J Allergy Clin Immunol* 116:1073-1079, 2005
- 14) Burks AW, Laubach S, Jones SM. *Oral tolerances, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. J Allergy Clin Immunol* 121:1344-50, 2008
- 15) Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. *Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol* 122:342-347, 2008
- 16) Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR Jr. *Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. N Engl J Med* 348:986-993, 2003
- 17) Sampson HA: *A Phase II, randomized, double-blind, parallel group placebo-controlled, oral food challenge trial of XOLAIR(omalizumab) in peanut allergy (TOPS). J Allergy Clin Immunol* 119:S117, 2007
- 18) Qu C, Srivastava K, Ko J, Zhang TF, Sampson HA, Li XM. *Induction of tolerance after establishment of peanut allergy by the food allergy herbal formula-2 is associated with up-regulation of interferon-gamma. Clin Exp Allergy* 37: 846-855, 2007

게재목록

2008년 11월 : 협심증 환자의 진단과 치료

게재예정목록

2009년 1월 : 겨울철 감기의 감별진단 및 처방례

2009년 2월 : 간기능검사의 이해와 적용

2009년 3월 : 류마티스 관절염의 최신지견