

한국 소아 식품알레르기의 연구 현황과 과제

안강모^{1,2}

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, ²삼성서울병원 아토피환경보건센터

The past, present, and future of the research on food allergy in Korean children

Kangmo Ahn^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ²Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Food allergy is an immune-mediated adverse reaction that occurs mainly by consumption of food. Some of the children with food allergies have mild symptoms like urticaria and pruritus, while others manifest fatal symptoms like anaphylaxis. Many cases develop in infants and children, and disappear spontaneously over time. The prevalence of food allergy is known to be up to 6% of children and 3%–4% of adults. Growing concern is that prevalence of food allergy seems to be increasing. The prevalence, common allergens and natural course of food allergy vary according to the race, age, eating habits, and unknown factors. In Korea, many researchers have reported regional data on food allergy for comparison with those of foreign countries. Awareness is increasing and food labelling is being established to help people avoid allergenic foods. In the future, monitoring of prevalence and common food allergens at regular intervals is needed to make appropriate policies for children with food allergy. There are still lack of data on pathogenesis, natural course and clinical trials of immunotherapy in Korean children. In addition, it is necessary to form a consensus on primary prevention of food allergy by early exposure to allergenic foods. Further regional studies should be performed to expand our understanding of food allergy and to lead to proper management for Korean children with food allergy. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6 Suppl 1:S44-51)

Keywords: Food allergy, Child, Korea

서론

식품알레르기는 식품 섭취 후 면역반응에 의해 발생하는 이상 반응이다. 아직 병인에 대해서는 잘 밝혀져 있지 않지만 성인보다는 소아에 흔히 발생하며 성장하면서 자연 소실되는 경과를 보인다.¹ 식품알레르기는 비록 아토피피부염, 천식, 알레르기비염만큼 높은 유병률을 보이지는 않지만 두드러기, 혈관부종, 구토, 설사, 아나필락시스 등 다양한 증상이 나타나고 출생 초기에 영양 공급 및 성장발달에 영향을 미치기 때문에 환자 및 보호자 입장에서 많은 우려를 야기한다.

외국과 마찬가지로 최근 우리나라에서도 소아 식품알레르기에

대한 연구와 논문 발표가 활발하다. 특히 대한 소아알레르기 호흡기학회 내에는 소아에서의 식품알레르기와 아토피피부염에 관한 학술교류를 위하여 2003년에 ‘아토피피부염 연구회(위원장: 편복양 순천향대학교 의과대학 교수)’가 발족하였고, 2013년에 ‘식품알레르기 아토피피부염(Food Allergy & Atopic Dermatitis, FAAD) 연구회(위원장: 이수영 아주대학교 의과대학 교수)’로 명칭을 변경하여 활동을 이어가고 있다. 2016년 이후(위원장: 안강모 성균관대학교 의과대학 교수)에는 일반 국민, 진료의사, 연구자 등에게 우리나라의 객관적인 자료 제공을 목적으로 그동안의 우리나라 어린이 식품알레르기에 관한 연구 자료들을 조사, 정리 및 분석하고 있으며, FAAD 연구회원 간의 공동 집필 활동과 새로운 공동연구의 수

Correspondence to: Kangmo Ahn <https://orcid.org/0000-0001-7751-9829>

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3539, Fax: +82-2-3410-0805, E-mail: kmaped@skku.edu

• 이 논문은 대한 소아알레르기 호흡기학회 30주년 기념 논문임.

Received: November 19, 2017 Revised: January 29, 2018 Accepted: February 15, 2018

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

행을 통해 논문 발간을 준비하고 있다.

이번에 출간하는 대한 소아알레르기 호흡기학회 30주년 기념 학술지 원고에서는 ‘한국 소아 식품알레르기에 관한 연구 현황과 과제’라는 주제로 국내 연구자들의 연구 현황과 앞으로의 과제에 대하여 개략적으로 기술할 예정이며, 그동안 국내 연구진들이 축적한 연구 결과에 대한 자세하고 구체적인 내용들은 앞으로 FAAD 연구회에서 주제별로 정리하여 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한천식알레르기학회의 공식 학술지인 *Allergy, Asthma & Respiratory Disease* (AARD)에 순차적으로 발표할 예정이므로 참고자료로 활용할 수 있겠다.

한국 소아 식품알레르기의 연구 현황

본문에서는 국내 연구자료를 중심으로 소아 식품알레르기 유병률, 식품 섭취에 의한 아나필락시스, 식품알레르기 진단, 소아 식품알레르기의 자연경과, 식품알레르기에 대한 인지도 및 식품표시제 등을 정리하고자 한다.

1. 유병률

특정 지역의 유병률 조사를 위해서는 병원 단위(hospital-based)가 아닌 지역사회 단위 조사(community-based study)가 이루어져야 한다. 국내에서 시행된 식품알레르기 유병률에 관한 대표적인 연구로는 대한 소아알레르기 호흡기학회에서 1995년과 2000년 각각 시행한 ‘한국 어린이와 청소년의 알레르기 질환에 관한 전국 역학조사(Nationwide Study of Asthma and Allergies in Korean Children)’를 들 수 있다.^{2,3} 이 연구는 ‘국제 소아천식 및 알레르기질환의 역학조사(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC)’의 일환으로 이루어졌으며, 초등학교생(6-12세)과 중학생(12-15세)에 해당하는 어린이와 청소년을 전국적으로 무작위 추출한 후 1995년에는 총 40,063명, 2000년에는 총 43,045명을 대상으로 역학조사를 실시하였다. “일생 동안 한 번이라도 식품알레르기로 진단”받은 유병률을 보면 초등학교생에서는 1995년 4.2%, 2000년 4.7%였으며, 중학생에서는 1995년 3.8%, 2000년 5.1%였다. 이 연구는 40,000명 이상의 어린이와 청소년을 전국적으로 무작위 추출하여 시행한 역학조사로서 연도별 유병률을 확인했을 뿐 아니라 5년이라는 기간 동안 식품알레르기 유병률이 증가하고 있었음을 알 수 있었다. 그러나 1995년 및 2000년 당시에 식품알레르기 진단에 의한 유병률 조사의 정확성이 낮을 가능성이 있고, 조사시점의 현재 유병률을 반영하지는 못하였으며, 회상 오류(recall bias)에 의해 원인식품 조사의 신뢰도가 떨어진다는 제한점이 있었다. 또한 유병률의 증가가 실제 식품알레르기의 발생이 증가하였기 때문인지, 아니면 의사 혹은 보호자의 식품알레르기 인지도가 높아지면서 진단율이 증가하였기 때문인지는 알 수 없다.

ISAAC 설문지를 사용한 전국적 역학조사는 2010년에도 이루어졌으며,² 2010년 조사에서는 이전과 달리 초등학교 및 중학교의 전체 학년을 조사하지 않았고, 초등학교 1학년(6-7세) 3,907명과 중학교 1학년(12-13세) 3,975명만을 대상으로 단면 연구를 시행하였다. 또한 ISAAC 설문조사의 단점을 보완하기 위해 2010년 역학연구에서는 상세한 병력을 통한 알고리즘을 도입하여 즉시형 식품알레르기의 유병률을 조사하고자 하였다.⁴ 현재 즉시형 식품알레르기를 앓고 있는 유병률은 초등학교생과 중학생에서 각각 0.6%와 1.6%로 나타났다. 그러나 전체 식품알레르기 중 IgE 비매개형 식품알레르기는 포함되어 있지 않고, 설문조사에 참여한 보호자들의 회상 오류가 있었으며, 설문조사 결과에서 비전형적인 증상이나 비전형적인 식품은 모두 제외하였기 때문에 아마도 이 수치는 실제로 과소 평가되었을 가능성이 있다.

2012년도에 Lee 등⁵은 전국에서 초등학교 1학년 및 5학년 13,435명, 중학교 2학년 7,142명, 고등학교 2학년 7,102명을 포함하는 총 27,679명을 대상으로 식품알레르기에 대한 역학조사를 실시하였다. 결과에 따르면 ‘식품알레르기 진단 유병률’은 6.8%였고, 연령별로 보면 초등학교 1학년 6.7%, 초등학교 5학년 6.4%, 중학교 2학년 6.1%, 고등학교 2학년 8.0%였다. 이 연구는 대단위의 역학조사 결과이며, 비교적 최근의 식품알레르기 유병률을 반영하였다. 그러나 이 연구에서도 과거에 사용했던 ISAAC 한국어판을 사용하였기 때문에 1995년도 및 2000년도 역학조사의 방법론적 제한점을 극복하지는 못하였다.

2015년에 Kim 등⁶은 전국 어린이와 청소년을 대상으로 2010년 역학연구에서 사용했던 상세한 병력을 통한 알고리즘을 수정하여 즉시형 식품알레르기의 유병률을 조사하였다. 이 연구에서는 무작위 추출된 6-7세(초등학교 1학년) 9,671명, 9-10세(초등학교 4학년) 9,756명, 12-13세(중학교 1학년) 5,169명, 15-16세(고등학교 1학년) 5,246명을 대상으로 설문지를 통한 역학조사가 이루어졌다. 결과에 따르면 현재 즉시형 식품알레르기를 앓고 있다고 추정되는 유병률은 4.06%였으며, 이를 연령별로 보면 6-7세 3.15%, 9-10세 4.51%, 12-13세 4.01%, 15-16세 4.49%였다. 원인 식품별 유병률을 보면 땅콩(0.22%)이 가장 흔하였고, 그 다음으로 난백(0.21%), 우유(0.18%), 메밀(0.13%)의 순이었다. 개별 단일 식품이 아닌 식품군으로 보면 과일(1.41%), 갑각류(0.84%), 견과류(tree nuts) (0.32%), 생선(0.32%) 등이 흔한 식품알레르기 원인으로 조사되었다. 이 연구는 가장 최근의 유병률 조사이고, 전국 어린이와 청소년을 대상으로 한 대단위 역학조사이며, 상세 설문 문항을 통하여 즉시형 식품알레르기 진단을 함으로써 기존의 진단적 정확성의 문제를 극복하려고 했다는 점에서 의미가 있다. 하지만 이 연구도 기존의 연구와 마찬가지로 식품유발시험을 통한 진단을 하지 않았기 때문에 자료의 신뢰도에 어느 정도 한계가 있을 수밖에 없다.

비록 유병률을 알 수는 없으나 우리나라 어린이 청소년에서의 흔

한 식품알레르기 원인을 파악하고 연령별 원인 분포 및 임상 특성을 알아보기 위해 병원 단위의 조사도 이루어졌다. 병원 단위 연구는 과거에도 많이 이루어졌으나 대부분 연구 대상의 숫자가 적고, 한 개 병원에서의 조사에 불과하며, 식품유발시험 등의 진단적 방법 없이 병력청취에 의존한 자료라는 한계를 가지고 있었다. 최근 Jeong 등⁷은 2014년과 2015년에 걸쳐서 전국의 14개 3차의료기관이 참여하는 다기관 연구를 수행하여 0-18세 소아에서 즉시형 식품알레르기의 원인 식품을 조사하였다. 이 연구에서는 1,363명의 소아 즉시형 식품알레르기 환자가 대상이 되었으며, 기존의 역학조사의 최대 단점인 진단의 정확성 문제를 해결하기 위해 FAAD 연구회 소속의 전문가에 의한 병력 조사, 진찰, 특이 IgE 존재 유무 확인, 식품유발시험 등을 통해 즉시형 식품알레르기를 진단하였다. 연구 결과에 따르면 흔한 원인 식품으로는 우유(28.1%), 난백(27.6%), 밀(7.9%), 호두(7.3%), 땅콩(5.3%), 메밀(1.9%), 새우(1.9%)로 조사되었다. 연령별로 보면 2세 미만에서는 우유, 2-6세에서는 호두, 7-12세에서는 호두, 13-18세에서는 메밀이 가장 흔한 식품알레르기 원인으로 보고되었다. 그러나 연구 대상자들을 보면 2세 미만이 전체의 71.1%, 2-5세가 21.9%를 차지하고 있어서 연령 분포에서 치우침이 있고, 병원을 방문하여 진료를 받은 환자만 대상으로 했기 때문에 선택 편향(selection bias)이 발생하고 있음을 알 수 있다. 따라서 이 연구에서는 우리나라 어린이 식품알레르기의 임상 양상과 원인 식품에 관한 중요한 결과들을 확인할 수 있었지만 전국 유병률을 알 수는 없고 또한 학동기에 있는 청소년에 관한 자료는 제한적이라는 사실을 고려해야 한다.

그동안의 역학조사에서는 학동기 어린이 청소년보다 더 많은 수의 환자들이 분포해있는 영유아 및 학동전기 어린이에 대한 전국 유병률 조사는 이루어지지 않았으며, 현재까지는 초등학교에 입학하기 이전 단계의 5세 이하 연령군에 대해서는 연구자에 따라 일부 지역에 국한되어 역학조사가 이루어졌다.⁸⁻¹² 향후 이 연령군에 대해서도 전국적으로 정확한 조사가 이루어져야 하는 부분이라고 판단한다.

그동안 국내 연구진에 의해 수행되었던 우리나라 어린이 청소년의 식품알레르기 유병률 관련 자료들에 대해서는 Min 등¹³이 정리하여 논문으로 AARD 저널에 곧 발표될 예정이므로 구체적인 자료들은 해당 논문에서 참고하면 되겠다.

2. 식품유발 아나필락시스(food-induced anaphylaxis)

아나필락시스는 급격히 발생하는 전신적 알레르기반응이며, 원인 물질에 노출된 후 짧은 시간 동안 두드러기, 혈관부종, 복통, 구토, 설사, 기침, 천명음, 호흡곤란, 혈압저하 등의 증상을 동시에 일으키게 된다. 따라서 아나필락시스는 전신상태가 위중하게 되며, 경우에 따라 적절한 처치를 하지 않으면 사망에 이를 수 있기 때문에 질환에 대한 정확한 인식과 예방 및 대처방법에 대한 교육이 필

수적이다. 아나필락시스의 진단은 아나필락시스 정의 및 관리에 관한 2차 심포지움 보고서에 나온 진단 기준에 따라 이루어진다.¹⁴

우리나라 성인을 대상으로 전국 15개 대학병원에서 다기관연구로 조사한 연구 결과에 따르면 성인에서는 비스테로이드 소염제, 항생제, 조영제 등 약물이 가장 흔한 아나필락시스의 원인이었다.¹⁵ 반면, 우리나라 18세 이하의 소아를 대상으로 한 연구에서는 식품이 가장 흔한 원인으로 보고되고 있다.¹⁶⁻¹⁸ 우리나라 소아에서의 식품유발 아나필락시스의 전국적인 유병률을 정확히 가늠하기는 힘들다. Lim¹⁶이 18세 이하의 소아를 대상으로 건강보험심사평가원의 의료보험 청구 자료를 분석한 결과에 따르면 2001-2007년의 아나필락시스 빈도는 인구 10만 명당 0.70-1.0건이었다. 그 중 24.9%가 식품 관련이었다는 점을 감안하면 아마도 식품에 의한 아나필락시스 발생은 같은 기간 중 인구 10만 명당 0.17-0.25건으로 추정된다. 그러나 일선 의료기관에서 정확하게 아나필락시스 진단이 되지 않았거나 혹은 진단명에 대한 코드 입력이 제대로 되지 않았던 경우들이 있을 수 있고, 또한 병원에 방문하지 않은 아나필락시스 환자들도 있음을 고려하면 보험공단 자료에 기반한 발생률은 과소평가되었을 가능성이 높다. 앞서 소개했던 연구 중 2015년에 Kim 등⁶이 약 30,000명의 전국 어린이와 청소년을 대상으로 시행한 역학조사에 따르면 현재 즉시형 식품알레르기를 앓고 있다고 추정되는 유병률은 4.06%이고, 아나필락시스는 0.97%였다. 즉, 즉시형 식품알레르기 전체 환자 중 23.9%에서 아나필락시스가 발현되고 있다. 이 연구에서 나타난 식품유발 아나필락시스의 유병률은 다소 높아 보이는 하지만 대단위 규모의 전국 자료이고 상세설문을 이용한 알고리즘을 적용하여 진단의 정확성을 높이고자 했다는 점에서 유용한 자료라고 할 수 있다. 그러나 학동기 어린이 청소년으로 대상이 국한되어 있고, 보호자의 진술을 기반으로 진단하였기 때문에 진단의 정확성에 대한 논란에서 벗어날 수 없다. 흥미로운 것은 2014-2015년에 걸쳐서 대학병원에서 진단한 18세 이하에서의 즉시형 식품알레르기 환자 1,353명을 대상으로 조사한 다기관연구 결과에서도 30.5%에서 아나필락시스가 발생한 것으로 보고되었다.⁷ 다시 말하면 각 대학병원 단위에서 자세한 병력청취, 진찰 및 검사를 통해 정확하게 진단한 경우에도 즉시형 식품알레르기 환자 중 아나필락시스가 차지하는 비율이 앞선 설문조사 연구에서 나타난 비율과 비슷한 정도라는 의미이기 때문에 Kim 등⁶이 보고한 식품유발 아나필락시스 유병률이 대단히 과대평가된 수치는 아닐 가능성이 있다고 추정된다.

우리나라 학동기 어린이 청소년에서 아나필락시스의 흔한 원인 식품은 단일 식품으로는 땅콩, 우유, 메밀, 계란 등이며, 식품군으로는 과일, 갑각류, 견과류, 생선 등이다.⁶ 비록 지역적으로는 서울 지역에 국한되어 있기는 하지만 6세 이하의 소아 16,749명을 대상으로 조사한 Park 등¹²의 연구에 따르면 아나필락시스를 일으키는 흔한 단일 식품은 계란, 우유, 땅콩의 순이며, 식품군은 견과류, 생

선, 과일의 순이었다. 18세 이하의 식품알레르기 환자를 대상으로 시행한 병원기반의 다기관 연구를 보면 아나필락시스의 흔한 원인 식품은 우유(28.4%), 계란(13.6%), 견과류(13.2%), 밀(7.2%), 메밀(6.5%), 땅콩(6.2%), 갑각류(3.5%) 등의 순으로 나타났다.¹⁷ 약 90%가 5세 이하이며 병원 단위에서 수행했던 Jeong 등⁷의 다기관 연구에서도 가장 흔한 아나필락시스의 원인 식품은 우유였으며, 다른 흔한 원인은 계란, 밀, 호두, 땅콩, 메밀, 잣, 새우, 키위, 아몬드 순으로 보고되었다.

종합해 보면 우리나라 소아를 대상으로 시행했던 그동안의 연구 결과들은 조사 대상의 나이, 지역, 진단 방법 등 여러 가지 변수들로 인해 정확한 평가는 어렵지만 식품에 의한 아나필락시스가 적지 않은 소아에서 발생하고 있음을 보여주고 있다. 원인 식품은 영유아 및 학동전기에는 우유, 계란, 밀, 땅콩 등이 흔하고, 성장하면서 점차 호두, 아몬드 등의 견과류, 갑각류, 해산물, 과일 등이 아나필락시스의 흔한 원인 식품이 되고 있음을 알 수 있다. 우리나라 소아에서의 식품유발 아나필락시스에 대해서도 곧 발표될 Min 등¹³의 논문에서 자세하게 기술될 예정이다.

3. 진단

식품알레르기 진단의 첫 번째 단계는 병력청취이다. 아나필락시스나 두드러기 같은 증상이 나타난 경우에는 병력만으로도 진단이 가능할 수도 있기 때문이다. 그러나 증상이 애매모호하거나 음식물과의 연관성이 명확하지 않은 경우에 식품알레르기를 확진할 수 있는 방법은 식품 경구유발시험이다.¹ 식품 경구유발시험은 직접 환자에게 의심되는 음식물을 섭취하도록 한 후 증상이 유발되는 것을 관찰함으로써 진단을 내리는 방법이다. 식품 경구유발시험 중 이중맹검유발시험(double-blind placebo-controlled food challenge test)은 식품알레르기를 확진하는 표준 진단법으로 여겨지고 있으나, 시간과 노력이 많이 들어가기 때문에 실제 우리나라 진료 현장에서는 시행하기가 쉽지 않다. 반면, 개방유발시험(open challenge test)은 환자의 임상 증상이 특정 음식물과의 관련성이 없다는 것을 확인하기 위해 주로 이용되며, 검사에 사용하는 음식물이 노출 되더라도 검사에 따른 편견 발생 가능성이 적은 경우, 특히 소아에서는 식품알레르기 확진을 위해 이용되기도 한다. 경구유발시험 방법은 각 기관마다, 또한 각 연구자마다 조금씩 다를 수 있다. 국내에서는 좀 더 표준화된 방법을 제시하기 위해 FAAD 연구회에서 식품 경구유발시험 방법의 가이드라인을 제시하였다.¹⁹

병력청취를 통해 IgE 매개형 식품알레르기가 강력히 의심되는 경우에는 해당 식품 단백질에 대한 특이 IgE를 확인하는 것만으로 식품알레르기 진단을 할 수 있다. 이때 식품 특이 IgE를 확인하는 방법으로는 피부단자시험과 ImmunoCAP (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, USA) 등의 혈청검사가 이용되고 있다. 이중 피부단자시험은 예민도가 80% 이상으로 높고 특이도는 약 50%

정도로 낮기 때문에 피부단자시험 결과가 음성인 경우에는 IgE 매개형 식품알레르기가 아니라고 할 수 있겠으나 양성으로 나오는 경우에는 해당 식품이 식품알레르기의 원인이라고 확진할 수 없다. IgE 매개형 식품알레르기의 경우에는 피부단자시험보다 오히려 식품알레르겐에 대한 특이 IgE를 정량적으로 분석하는 ImmunoCAP이 더 유용할 수 있다. 그 이유는 일부 식품의 경우 경구유발시험의 양성 예측률이 95% 이상 되는 식품 특이 IgE 농도가 제시되어 있기 때문이다. 즉, 1세 미만에서 5 kU/L 이상, 1세 이상에서 15 kU/L 이상의 우유 특이 IgE 농도를 보이면 우유 알레르기라고 진단할 수 있다. 난백의 경우에는 2세 미만에서는 2 kU/L 이상, 2세 이상에서는 7 kU/L 이상이 되면 계란 알레르기로 진단하고, 땅콩의 경우에는 14 kU/L가 진단을 위한 기준으로 제시되고 있다.²⁰ 그러나 이와 같은 혈청 내 특이 IgE 농도의 진단 기준에 대해서는 연구집단마다 조금씩의 차이를 보이고 있는데, 아마도 그 이유는 인종, 식습관 및 지역 간 식품알레르기 유병률의 차이가 있기 때문이다. 따라서 특이 IgE 농도를 이용한 진단 기준을 만들기 위해서는 우리나라 환자를 대상으로 하는 국내 자료가 필요하다. Min 등²¹의 연구 결과에 따르면 2세 미만의 한국인 소아에서 난백 특이 IgE가 2 kU/L 이상이면 71.4%의 양성 예측률을 보였다. 이는 우리나라 소아에서는 Sampson²⁰이 제시한 기준이 적합하지 않음을 제시하고 있다. Kim 등²²은 291명의 계란 알레르기 환자를 대상으로 한 연구에서 2세 미만과 2세 이상에서 90% 이상의 양성 예측률을 보이는 난백 특이 IgE 농도가 각각 28.1 kU/L와 22.9 kU/L라고 보고하였다. 같은 연구에서 240명의 우유 알레르기 환자에 대한 분석도 하였는데, 2세 미만에서는 우유 특이 IgE 농도가 31.4 kU/L에서 100%의 양성 예측률을 보였고, 2세 이상에서는 10.1 kU/L에서 93.8%의 양성 예측률을 보였다. 48명의 땅콩 알레르기 환자 연구에서는 땅콩 특이 IgE 농도가 10.3 kU/L일 때 100%의 양성 예측률을 보였다.²³ 서양과 달리 우리나라와 일본에서 특징적으로 보고되고 있는 메밀 알레르기의 경우에는 1.26 kU/L에서 79.75%, 1.27 kU/L에서 100%의 양성 예측률을 보인다고 보고되었다.^{24,25} 그러나 이러한 연구들은 모두 한 개의 기관에서 모집한 환자들을 대상으로 수행한 연구이었기 때문에 선택오류(selection bias)가 발생했을 가능성이 있고, 일부 연구에서는 대상자의 숫자가 적다는 제한점도 있었다. 앞으로 다기관 연구를 통한 추가적인 국내 연구가 필요하다.

4. 자연경과

소아에서 볼 수 있는 식품알레르기는 많은 경우에서 생후 1-2년에 발생하였다가 나이가 들에 따라 자연 소실된다. 우유 알레르기는 생후 1년에 발생하여 5세경에 약 80%에서 자연 소실하고,²⁶ 계란 알레르기는 6세까지 12%, 10세까지 37%, 16세까지 68%에서 자연 소실된다.²⁷ 땅콩 알레르기는 약 80%에서 평생 지속되는 반면, 약 20%에서는 시간이 지남에 따라 자연 소실된다.²⁸ 최근의 연구에 따

르면 이러한 자연소실은 식품알레르기 진단 당시의 특이 IgE 농도가 낮을수록 빨리 일어나고, 농도가 높을수록 늦게 일어난다.²⁹ 국내에서는 2세 이전에 계란 알레르기로 진단받았던 106명의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 계란 알레르기가 3세 및 5세에 각각 41%, 60%에서 자연소실 되었다고 보고되었다.³⁰ 그러나 계란 알레르기를 진단할 때 식품유발시험을 근거로 하지 않았고, 연구 대상 숫자가 많지 않았으며, 한 개의 연구기관에서만 이루어진 연구이었기 때문에 제한점이 있다고 할 수 있다. 아직 국내에서는 식품알레르기의 자연 경과에 대한 논문이 없어서 앞으로 많은 연구가 이루어져야 한다.

5. 인지도, 관리 현황 및 식품표시제

식품알레르기 사고 발생 예방을 위해서는 환자, 보호자 및 소아가 이용하는 공공기관의 관리자 등의 질병에 대한 정확한 인식 및 이해가 필요하며, 소아 식품알레르기의 관리를 위한 사회적 공감대 형성이 요구된다. 식품알레르기 관리에 관한 교육 자료 및 프로그램의 개발과 활용은 국내외적으로 활발하게 이루어지고 있다.³¹⁻³⁶

그러나 이러한 교육자료의 보급은 환자 및 보호자에 대한 끊임없는 교육 및 홍보와 연결되어야 효과적인 식품알레르기 관리라는 소기의 목적을 달성할 수 있다. 실제로 Hwang 등³⁷은 전국의 초등학교, 중학교, 고등학교의 학부모 30,088명을 대상으로 설문조사를 시행하였는데, 자녀가 즉시형 식품알레르기로 진단된 경우는 3.8%에 해당하는 1,143명이었고, 그 중 아나필락시스는 22.3%의 즉시형 식품알레르기 환자에서 발견되었다. 그러나 아나필락시스를 경험했던 학부모들조차 자가주사용 에피네프린을 처방받은 경우는 47.6%로 조사되었고, 자가주사약을 항상 소지하고 다니거나 학교에 보관해 두었던 경우는 각각 5.6%, 3.8%에 불과하였다. 같은 연구에서 750명의 학교 보건교사에게 설문조사를 한 결과에 따르면 3.8%에서 아나필락시스에 대해 잘 모른다고 답하였고, 아나필락시스 발생 시 투여하는 자가주사용 에피네프린의 사용법에 대해 숙지하고 있는 학교 보건교사는 응답자의 42.5%에 그쳤다. 이러한 결과는 식품알레르기가 있는 어린이와 청소년을 직접 돌보고 있는 우리나라의 보호자 및 학교 보건교사의 질환에 대한 인지도 및 대응 체계가 아직 미흡하다는 사실을 시사하고 있다.

식품알레르기를 앓고 있는 환자들의 안전 관리를 위해 각 나라에서는 알레르기식품에 대한 표시제를 운영하고 있다. 우리나라에서는 2015년 4월 8일에 식품의약품안전처에서 개정 고시한 식품 등의 표시기준에 따라 한국인에게 알레르기를 유발하는 것으로 알려진 난류, 우유, 메밀, 땅콩, 대두, 밀, 고등어, 게, 새우, 돼지고기, 복숭아, 토마토, 아황산나트륨, 호두, 닭고기, 쇠고기, 오징어, 조개류(굴, 전복, 홍합 등) 등 총 18가지 재료를 함유하거나 이들 식품으로부터 추출 등의 방법으로 얻은 성분과 이들 식품 및 성분을 함유한 식품 또는 식품첨가물을 원료로 사용하였을 경우에는 함유된 양

과 관계없이 원재료명을 표시하고 있다. 또한 2017년 5월 30일부터는 햄버거, 피자 등 어린이 기호식품을 조리 판매하는 식품접접업소 중 점포 수가 100개 이상인 프랜차이즈 업체에 대해 ‘알레르기 유발식품 표시제’를 실시하여 알레르기 유발식품 표시를 의무화하였다. 앞선 2015년도의 연구에서 자녀가 식품알레르기가 있다고 응답한 학부모의 42.1%만이 실제 가공식품의 알레르기 유발식품 표시를 확인하고 있었다.³⁷ 서울과 경기 지역의 7개 대학병원에서 2007년에 시행한 설문조사에 따르면 자녀가 식품에 대한 이상반응을 경험한 적이 있다고 응답한 경우에는 49.7%에서 알레르기 식품 표시제를 인지하고 있고 식품표시를 확인한다고 하였다.³⁸ 이러한 결과는 우리나라 보호자들의 알레르기 식품 표시제에 대한 인식도가 아직 낮음을 보여주고 있다. 그러나 Seo 등³⁹이 2015년에 시행한 연구를 보면 70%의 보호자들이 알레르기 식품 표시를 항상 확인하며 정확히 확인하는 법을 알고 있다고 응답하였다.³⁹ 이렇게 높은 비율의 인지도를 보인 이유는 이 연구의 대상이 식품알레르기로 진단받고 지속적으로 한 대학병원의 외래를 다니고 있는 환자의 보호자들이었기 때문이다. 즉, 지속적인 교육에 의해 식품알레르기 관리가 더욱 효율적으로 될 수 있다는 점을 보여주고 있다고 할 수 있다.

앞서 보여주었던 2007년의 연구에 따르면 19.0%만이 현행 알레르기 식품 표시제에 대해 만족한다고 응답하였는데, 본인이 식품에 이상반응이 있었던 경우, 자녀가 식품에 이상반응이 있었던 경우 및 식품에 이상반응이 없었던 경우로 나누어보면 만족도는 각각 15.4%, 14.1%, 21.1%였다. 즉, 식품 섭취 후 이상반응이 있었던 경우일수록 현행 표시제에 대한 만족도가 낮음을 알 수 있었다.³⁸ 반면, 2015년의 Hwang 등³⁷의 연구에서는 알레르기 유발식품 표시제에 대한 학부모들의 만족도는 32.1% 정도로 나타나고 있어 알레르기 유발식품 표시제에 대한 만족도가 여러 가지 이유로 인해 낮기는 하지만 부분적으로 표시제에 대한 개선이 이루어지고 있는 것으로 추정할 수 있겠다. 한편, 최근의 국내연구에 따르면 식품알레르기 관리에 있어 중요한 부분을 차지하고 있는 학교 급식의 알레르기 식품 표시제의 도입에 대해서는 대체로 긍정적인 반응을 보였다.⁵

한국 소아 식품알레르기의 과제

앞서 보여드렸던 유병률, 진단방법, 식품알레르기 인지도, 식품알레르기 표시제 등에 대한 연구 결과들은 그동안 우리나라 어린이 청소년기의 식품알레르기 문제에 대한 이해를 높이고 대책 마련에 대한 기초자료가 되었다고 볼 수 있다.

그러나 외국에서의 연구들과 비교해보면 우리나라 환자들을 위한 적정 진료 제공 및 정부 정책 수립을 위해서 앞으로도 조사해야 할 자료들이 아직 많다. 예를 들어 식품알레르기 유병률을 보면 6

세 이하의 영유아 및 학동 전기 어린이들을 대상으로 하는 전국적인 역학자료는 아직 없으므로 연구가 필요하며, 식품알레르기 유병률의 변화 추이를 보기 위해서는 앞으로 5-10년 간격의 정기적인 추적 조사가 이루어져야 하겠다. 그뿐 아니라 설문지를 통한 역학 조사의 한계를 극복하기 위해 식품유발시험을 도입하거나 기존의 연구방법을 개선할 수 있는 방안을 찾는 연구도 필요하겠다. 식품알레르기 진단방법에서는 식품특이 IgE 측정치의 decision point를 결정하기 위한 다기관 연구가 필요하겠으며, 이를 통해 식품유발 시험을 대체할 수는 없겠으나 우리나라 어린이 청소년에서의 식품알레르기 진단을 위한 보조적인 방법을 개발할 수 있겠다. 우리나라 환자들의 인종, 식습관, 조리 방법 등이 외국과는 상이하므로 아마도 식품알레르기의 자연경과도 다르게 나타날 가능성이 높고, 아직 개별 식품알레르기의 자연경과에 대한 국내 자료가 부족하기 때문에 이에 대한 연구도 앞으로 필요하겠다.

식품알레르기의 발병 기전과 관련된 연구가 외국에서 활발하게 이루어지고 있지만 국내에서의 연구는 아직 미미한 실정이다. 식품알레르기의 발생이 인종, 지역, 식습관, 유전자 변이 등 다양한 요인에 의해 영향을 받기 때문에 우리나라에서의 식품알레르기 예방 정책 수립을 위해서는 발병에 대한 국내 자료 확보가 필요할 수 있겠다. 이를 위해서는 급속히 발전하고 있는 분자생물학적 방법, 즉, 유전체학(genomics), 후성유전체학(epigenomics), 프로테오믹스(proteomics), 대사체학(metabolomics) 등을 도입하여 식품알레르기 발생 및 병태생리에 관한 연구들이 국내에서도 진행되어야 하겠다. 또한 최근에는 식품알레르기 발생 기전과 관련하여 장내 세균의 역할에 대한 관심이 높아지고 있다. 동물 모델에서 식품알레르기 발생이 장내세균의 분포와 관련성을 가지고 있고,⁴⁰⁻⁴² 인간을 대상으로 한 환자 대조군 연구에서 장내 세균 분포가 달리 나오고 있으며,^{43,44} 프로바이오틱스의 투여가 면역관용을 유도했다는 보고도 있다.⁴⁵ 그러나 이러한 연구들은 아직 숫자가 많지 않고, 연구자에 따라 서로 다른 결과를 보이고 있어서 많은 수의 자료들을 확보하는 것이 시급하다.⁴⁶ 특히 장내 세균의 분포는 지역이나 인종에 따라서 서로 다르기 때문에 우리나라 어린이 청소년 식품알레르기의 발병에 장내세균이 기여하는 바는 외국과 다를 가능성이 있다. 향후 국내 연구가 이루어져야 할 부분이다.

최근 외국에서의 연구 동향을 보면 현황 파악뿐 아니라 치료 및 예방을 위한 방법들이 지속적으로 이루어지고 있음을 알 수 있다. 식품알레르기 치료는 점차 단순 회피에서 벗어나 면역치료 등의 보다 적극적인 방법들이 도입되고 있다. 즉, 경구면역치료(oral immunotherapy, OIT), 저용량 경구면역치료(low dose OIT), 설하면역치료(sublingual immunotherapy), 경피면역치료(epicutaneous immunotherapy) 등의 효과 및 안전성에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.⁴⁷⁻⁵⁰ 최근 식품알레르기 발병 기전에 대한 연구에서 피부를 통한 식품알레르겐 감작 및 경구 식품 섭취에 의한 면역관용이

밝혀지면서 식품알레르기 발생 예방을 위해 알레르기 식품 섭취를 최대한 늦추는 과거의 방식으로부터 오히려 1세 이전의 영아기에 적극적으로 섭취를 권장하는 방식으로 패러다임의 변화가 일어났다. 그 결과 Learning Early About Peanut Allergy 연구, Enquiring About Tolerance 연구, Prematurity's Effect on Toddlers, Infants and Teens 연구 등을 통해 식품알레르기 발생 예방을 위한 여러 연구자료들이 나오고 있다.⁵¹⁻⁵³ 국내에서는 여러 가지 여건의 미비로 인해 아직 식품알레르기의 치료 및 예방과 관련한 연구들은 전무한 실정임으로 향후 국내 연구 수행을 통한 객관적 근거의 확보가 시급하다고 할 수 있겠다.

결론

그동안 대한 소아알레르기 호흡기학회 회원들의 연구를 통해 많은 자료들이 축적되었다. 유병률이나 원인 식품의 빈도 등에 대해서는 5-10년마다 정기적인 조사를 통해 시간에 따른 변화의 추이를 관찰하는 것이 필요하겠고, 최근의 새로운 개념이나 새로운 기술 도입에 따라 한국인에서의 발병기전, 예방 및 치료 방법 개발 등이 이루어져야 하겠다. 개인 연구자 및 학회의 단독 연구 혹은 융합 연구가 활발하게 이루어지기를 기대한다.

REFERENCES

1. Jones SM, Burks AW. Food allergy. *N Engl J Med* 2017;377:1168-76.
2. Oh JW, Pyun BY, Choung JT, Ahn KM, Kim CH, Song SW, et al. Epidemiological change of atopic dermatitis and food allergy in school-aged children in Korea between 1995 and 2000. *J Korean Med Sci* 2004;19:716-23.
3. Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:15-25.
4. Ahn K, Kim J, Hahm MI, Lee SY, Kim WK, Chae Y, et al. Prevalence of immediate-type food allergy in Korean schoolchildren: a population-based study. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:481-7.
5. Lee AH, Kim KE, Lee KE, Kim SH, Wang TW, Kim KW, et al. Prevalence of food allergy and perceptions on food allergen labeling in school food-service among Korean students. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:227-34.
6. Kim M, Lee JY, Jeon HY, Yang HK, Lee KJ, Han Y, et al. Prevalence of immediate-type food allergy in Korean schoolchildren in 2015: a nationwide, population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:410-6.
7. Jeong K, Kim J, Ahn K, Lee SY, Min TK, Pyun BY, et al. Age-based causes and clinical characteristics of immediate-type food allergy in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:423-30.
8. Lee HS, Lee J, Kim JW, Hong SC, Kim SY, Lee KH. The prevalence of allergic diseases in children living in Jeju. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:248-55.
9. Jung YH, Ko H, Kim HY, Seo JH, Kwon JW, Kim BJ, et al. Prevalence and risk factors of food allergy in preschool children in Seoul. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:177-83.
10. Park JY, Park GY, Han YS, Shin MY. Survey of food allergy in elementary school children in Bucheon-city and relationship between food allergy and other allergic diseases. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:266-73.

11. Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:715-9.
12. Park M, Kim D, Ahn K, Kim J, Han Y. Prevalence of immediate-type food allergy in early childhood in Seoul. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:131-6.
13. Min TK, Pyun BY, Kim HH, Park YM, Jang GC, Kim HY, et al. Epidemiology of food allergy in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis* Forthcoming 2017.
14. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
15. Ye YM, Kim MK, Kang HR, Kim TB, Sohn SW, Koh YI, et al. Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:22-9.
16. Lim DH. Epidemiology of anaphylaxis in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51:351-4.
17. Lee SY, Ahn K, Kim J, Jang GC, Min TK, Yang HJ, et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:535-40.
18. Jang GC, Chang YS, Choi SH, Song WJ, Lee SY, Park HS, et al. Overview of anaphylaxis in Korea: diagnosis and management. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:181-96.
19. Song TW, Kim KW, Kim WK, Kim JH, Kim HH, Park YM, et al. Guidelines for the oral food challenges in children. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2012;22:3-20.
20. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
21. Min TK, Jeon YH, Yang HJ, Pyun BY. The clinical usefulness of IgE antibodies against egg white and its components in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:138-42.
22. Kim J, Kim HY, Park MR, Choi J, Shim JY, Kim MJ, et al. Diagnostic decision points of specific IgE concentrations in Korean children with egg and cow's milk allergies. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:332-8.
23. Kim HY, Han Y, Kim K, Lee JY, Kim MJ, Ahn K, et al. Diagnostic value of specific IgE to peanut and Ara h 2 in Korean children with peanut allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:156-60.
24. Sohn MH, Lee SY, Kim KE. Prediction of buckwheat allergy using specific IgE concentrations in children. *Allergy* 2003;58:1308-10.
25. Park K, Jeong K, Lee S. Clinical and laboratory findings of childhood buckwheat allergy in a single tertiary hospital. *Korean J Pediatr* 2016;59:402-7.
26. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):717-28.
27. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
28. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367-74.
29. Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:196-203.
30. Kim J, Chung Y, Han Y, Ahn K, Lee SI. The natural history and prognostic factors of egg allergy in Korean infants with atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27:107-14.
31. Ahn K. Food allergy: diagnosis and management. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:163-9.
32. Seo WH, Jang EY, Han YS, Ahn KM, Jung JT. Management of food allergies in young children at a child care center and hospital in Korean. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:32-8.
33. Vale S, Smith J, Said M, Mullins RJ, Loh R. ASCIA guidelines for prevention of anaphylaxis in schools, pre-schools and childcare: 2015 update. *J Paediatr Child Health* 2015;51:949-54.
34. Rosen J, Albin S, Sicherer SH. Creation and validation of web-based food allergy audiovisual educational materials for caregivers. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:178-84.
35. Choi Y, Ju S, Chang H. Food allergy knowledge, perception of food allergy labeling, and level of dietary practice: a comparison between children with and without food allergy experience. *Nutr Res Pract* 2015;9:92-8.
36. Choi SH, Rha YH. Food allergy in children. *J Korean Med Assoc* 2009;52:1090-9.
37. Hwang JY, Kim M, Lee JY, Yang HK, Lee KJ, Jeon HY, et al. Perception of food allergy among parents and school health instructors: a nationwide survey in 2015. *Allergy Asthma Respir Dis* Forthcoming 2017.
38. Lee SY, Kim KW, Ahn K, Kim HH, Pyun BY, Park YM, et al. Consumer's use and satisfaction of allergic food labels. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:294-301.
39. Seo AD, Lee JY, Yang SI, Lee HR, Lee SY. Food allergic reactions in the community: a questionnaire survey of caregivers. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:27-33.
40. Berni Canani R, Gilbert JA, Nagler CR. The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:243-9.
41. Stefa AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:13145-50.
42. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011;331:337-41.
43. Thompson-Chagoyan OC, Fallani M, Maldonado J, Vieites JM, Khanna S, Edwards C, et al. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow's milk protein allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:325-32.
44. Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol* 2014;80:2546-54.
45. Berni Canani R, Sangwan N, Stefa AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016;10:742-50.
46. Kim MH, Suh DI, Lee SY, Kim YK, Cho YJ, Cho SH. Microbiome research in food allergy and atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:389-98.
47. Yu W, Freeland DM, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2016;16:751-65.
48. Wood RA. Food allergen immunotherapy: current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:973-82.
49. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ebisawa M. Comparisons of outcomes with food immunotherapy strategies: efficacy, dosing, adverse effects, and tolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:396-403.
50. Gernez Y, Nowak-Węgrzyn A. Immunotherapy for food allergy: are we there yet? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:250-72.
51. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
52. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J*

- Med 2016;374:1733-43.
53. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-86.