

2세 이하 아토피 피부염 환자에서 모유수유가 식품알레르기 증상과 식품항원 감작에 미치는 영향

김동찬, 서안덕, 양송이, 이해란, 이소연

한림대학교 의과대학 소아과학교실

Breastfeeding increases the risk of food sensitization but not affect food allergy symptoms in young children with atopic dermatitis

Dong Chan Kim, An Deok Seo, Song I Yang, Hae Ran Lee, So-Yeon Lee

Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Purpose: Breast-feeding is recommended to prevent allergies, particularly in high-risk infants, but the evidence of protective effects that breast-feeding has on food allergy (FA) remains elusive. The aim of this study was to investigate risk factors of FA and the association between breast-feeding and FA symptoms/food sensitization (FS) in children with atopic dermatitis under 2 years of age.

Methods: We reviewed the medical records of 384 children with atopic dermatitis under 2 years of age who visited our pediatric allergy clinic from March 1, 2009 through December 31, 2014. Symptoms of FA, feeding type, and family history of allergic disease were assessed. Laboratory tests were conducted, including serum total IgE, eosinophil (%), serum 25-hydroxyvitamin D, and specific IgE to egg white, milk, soy, peanut, and wheat.

Results: Subjects were divided into 3 groups based on FA symptoms and evidence of sensitization: The FA symptom group (n = 240), no symptom group (n = 53) and no FS group (n = 91). The FA symptom group had a higher log total IgE level (2.0 vs. 1.3, $P < 0.001$) and eosinophil (%) (7.0% vs. 4.7%, $P = 0.001$) than the no FA symptom group. In multivariate analysis, breast-feeding was associated with FS (adjusted odds ratio [aOR], 2.43; 95% confidence intervals [CI], 1.03–5.74) but was not associated with FA symptoms (aOR, 0.65; 95% CI, 0.23–1.83).

Conclusion: Breast-feeding may increase the risk of FS, but not immediate-type FA symptoms in children with atopic dermatitis.

(*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:188-194)

Keywords: Breastfeeding, Food hypersensitivity, Atopic dermatitis

서 론

식품알레르기는 특정 식품항원에 대한 과민반응으로 식품을 섭취한 후 발생하는 이상반응 중 면역반응에 의한 질환이다.¹ 식품알레르기는 알레르기 행진(allergic march)에 따라 어린 연령에서의 유병률이 더 높다가 연령이 증가하면서 임상 증상이 사라지는 경우가 많지만, 아토피 피부염, 천식과 같은 다른 알레르기 질환으로 진행할 수 있다. 전세계적으로 다른 알레르기 질환과 마찬가지로 식품알레르기의 유병률도 증가하고 있으며 북미와 유럽에서 소아에서의 유병률은 2%–8%까지 보고되고 있다.² 우리나라에서 식품알

레르기에 대한 역학조사가 1995년, 2000년, 2005년에 전국적으로 시행되었고, 의사에게 진단받은 식품알레르기 유병률은 각각 4.6%, 5.2%, 6.2%로 지속적으로 증가하는 추세를 보여 최근 관심이 늘고 있다.^{3,4}

하지만 식품알레르기의 발병기전 및 위험 요인에 대한 연구는 다른 알레르기 질환보다 부족한 실정이다. 현재까지 식품알레르기는 다른 알레르기 질환처럼 유전적 요인 및 환경적 요인이 복합적으로 작용하여 발병하는 질환으로 알려져 있다. 유전적 요인에는 *STAT*, *IL-10*, *IL-13* 등의 유전자와 식품알레르기의 연관성에 대한 연구 보고가 있다.^{5,6} 또한 환경적 요인에는 제왕절개 출생 시 계란의 알레

Correspondence to: So-Yeon Lee <http://orcid.org/0000-0002-2499-0702>

Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
Tel: +82-31-380-1685, Fax: +82-31-380-1900, E-mail: imipenem@hanmail.net

Received: August 31, 2015 Revised: October 12, 2015 Accepted: October 19, 2015

© 2016 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/>).

르기 증가,⁷ Omega-3, 항산화식품, 비타민 D 부족, 식품항원 노출 시기 등이 식품알레르기와 관련이 있다고 보고되고 있다.^{5,6}

한편 영아기의 완전 모유수유는 아토피 피부염이나 식품알레르기 및 다른 알레르기 질환에 대한 예방 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 모유수유가 아토피 피부염을 예방하는 효과가 있다고 1936년에 처음으로 발표된 이후,⁸ 지속적으로 모유수유와 알레르기 질환의 상관관계에 대한 많은 연구가 나왔으며, 현재 미국소아과학회에서는 알레르기 질환 발생의 위험이 높은 영아에서 모유수유를 지속하도록 권장하고 있다.^{9,10} 또한 6개월 이상 모유수유를 지속하는 경우 단기 수유 시보다 유의하게 알레르기비염과 아토피 피부염, 천식의 유병률이 감소한다는 연구 및 모유수유 기간이 천식 예방 효과에 관여한다는 등 모유수유의 알레르기 질환에 대한 방어 효과를 보여준 역학 연구들이 있다.¹¹⁻¹⁵

반면에 모유수유가 알레르기 질환을 예방한다는 연구 결과와 상반되는 결과를 보인 연구도 지속적으로 발표되고 있다. Giwerman 등¹⁶의 연구에서 영아에서 모유수유가 아토피 피부염은 증가시키나 천식의 위험은 감소시킨다고 하였고, 고위험군 소아에서 완전 모유수유를 9개월 이상하였을 때 식품항원 감작과 아토피 피부염의 위험을 높인다는 보고도 있다. 따라서 모유수유를 통한 식품항원 감작이 면역관용에 어떻게 영향을 주는지 명확하지 않아 추가적인 연구가 필요한 실정이다.¹⁷⁻¹⁹

아토피 피부염은 알레르기 질환 중 특히 식품알레르기와 밀접하게 연관이 있다. 아토피 피부염이 심할수록 식품항원 특이 IgE, 총 IgE 수치가 높다는 연구 결과가 앞서 발표된 바 있으며,²⁰ 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 연구 결과 약 35%에서 IgE 매개성 식품알레르기가 나타났다.²¹ 또한 아토피 피부염 환자에서 식품알레르기가 있을 때 원인 식품항원의 노출로 인해 아토피 피부염의 증상이 악화될 수 있다. 이에 저자들은 2세 이하 아토피 피부염 환자를 대상으로 하여 식품알레르기 발생에 영향을 주는 요인을 알아보고, 특히 모유수유가 식품알레르기에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2009년 3월 1일부터 2014년 12월 31일까지 한림대학교 성심병원 소아청소년과 알레르기 클리닉에 아토피 피부염으로 내원한 2세 이하 환자 총 1,558명의 의무기록지를 후향적으로 분석하였다. 아토피 피부염의 진단은 Hanifin과 Rajka의 진단 기준에 따라 이루어졌다.²² SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) index 15 점 이상이면서 식품항원 검사를 시행한 384명의 환자가 대상군에 포함되었다.

모든 과정은 한림대학교성심병원 임상연구심의위원회 승인(In-

stitutional Review Board, IRB; 2015 - I086)을 받았다.

2. 연구 방법

1) 연구 대상자에 대한 자료수집

첫 번째 검사 당시의 나이, 체중, 성별, 혈청 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) 농도, 계란흰자, 우유, 콩, 밀, 땅콩에 대한 항원 특이 IgE 항체 농도, 혈청 총 IgE 농도, 혈액 내 호산구 분율, 식품알레르기의 증상, 분만 방법, 모유수유 여부, 알레르기 질환의 가족력에 대하여 후향적으로 의무기록지를 조사하였다. Liaison analyzer (DiaSorin, Vercelli, Italia) 장비를 이용하여 화학발광 면역측정법 (chemiluminescent immunoassay)으로 25(OH)D 혈중 농도를 측정하였다. 비타민D 결핍의 혈중농도는 25(OH)D 농도를 기준으로 <20 ng/mL로 정의하였다. ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)로 계란 흰자, 우유, 콩, 밀, 땅콩에 대한 항원 특이 IgE 항체 농도를 측정하였다.

2) 모유수유의 정의

모유수유는 출생 후 6개월 이상 모유만으로 수유를 지속하였던 경우로 정의하였으며, 분유수유 또는 혼합수유인 경우는 비모유수유로 보았다.

3) 식품알레르기의 진단

식품알레르기는 해당 식품 특이 IgE 항체가 양성(>0.35 IU/L)이면서 특정 원인 식품 섭취 후 명확한 증상이 있었거나 개방형 식품 유발시험에 양성인 경우로 정의하였다. 식품 섭취 후 나타나는 두드러기, 혈관부종 등의 피부 증상, 구토, 설사 등 위장관 증상, 아나필락시스 등의 즉시형(immediate-type) 반응 증상을 식품알레르기 증상으로 보았다. 식품알레르기의 증상이 있고 식품항원 감작이 있는 환아들을 식품알레르기군(food allergy [FA] symptom group)으로, 식품알레르기 증상이 없는 환아를 비식품알레르기군(no symptom group)으로 나누었다. 비식품알레르기군은 식품항원 감작 여부에 따라 식품항원 감작군(food sensitization [FS] with no symptom group)과 식품항원 비감작군(no FS group)으로 나누었다.

4) 통계 분석

통계 분석은 SPSS ver. 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 분석하였다. 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 식품알레르기군과 비식품알레르기군의 성별, 분만 방법, 모유수유 여부, 알레르기 질환의 가족력 등 임상적 특성분석은 카이제곱검정을 이용하였다. 첫 번째 검사 당시의 나이, 혈청 25(OH)D 농도, 혈청 총 IgE 농도, 호산구 분율의 평균 비교를 위해서 Student *t*-test를 이용하였다. 식품알레르기 증상 발현 및 식품항원 감작과 위험 요

Table 1. Comparison of study subject characteristics

Characteristic	FA symptom (+)	FA symptom (-)		P-value*
	FS (+)	FS (+)	FS (-)	
No. of subjects	240	53	91	
Age (mo)	8.9±4.2	8.6±4.3	7.4±4.0	0.004
Sex, male:female	150:90	36:17	56:35	0.785
Anaphylaxis history	53 (22.1) ^{†,‡}	0 (0)	0 (0)	<0.001
Family history of allergic disease	170 (70.8) [‡]	34 (64.2)	52 (57.1)	0.025
Delivery type (vaginal)	176 (73.3)	42 (79.2)	64 (70.3)	0.952
Breastfeeding	188 (78.3) [‡]	41 (77.4) [‡]	48 (52.7)	<0.001
Log total IgE	2.0±0.6 ^{†,‡}	1.7±0.5 [‡]	1.0±0.5	<0.001
25(OH)D (ng/mL)	18.9±11.8 [‡]	22.9±12.6 [‡]	28.3±14.3	<0.001
Eosinophil (%)	7.0±5.1 ^{†,‡}	5.2±4.1	4.5±3.0	<0.001
Egg white sensitization	204 (85.0) [‡]	40 (75.5) [‡]	0 (0)	<0.001
Milk sensitization	171 (71.3) ^{†,‡}	21 (39.6) [‡]	0 (0)	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

FA, food allergy; FS, food sensitization; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

*FA symptom group compared with no FA symptom group. [†]P<0.05 compared to FA symptom (-) and FS (+). [‡]P<0.05 compared to FA symptom (-) and FS (-).

Table 2. Comparison of characteristics between study subgroups

Characteristic	FA symptom (-)		P-value	FA symptom (+)		P-value	FA Symptom (+)		P-value
	FS (+)	FS (-)		FS (+)	FS (-)		FS (+)	FS (+)	
No. of subjects	53	91		240	91		240	53	
Age (mo)	8.6±4.3	7.4±4.0	0.057	8.9±4.2	7.4±4.0	<0.001	8.9±4.2	8.6±4.3	0.525
Sex, male:female	36:17	56:35	0.442	150:90	56:35	0.872	150:90	36:17	0.458
Family history of allergic disease	34 (64.2)	52 (57.1)	0.408	170 (70.8)	52 (57.1)	0.018	170 (70.8)	34 (64.2)	0.338
Delivery type (vaginal)	42 (79.2)	64 (70.3)	0.242	176 (73.3)	64 (70.3)	0.585	176 (73.3)	42 (79.2)	0.372
Breastfeeding	41 (77.4)	48 (52.7)	0.003	188 (78.3)	48 (52.7)	<0.001	188 (78.3)	41 (77.4)	0.876
Log total IgE	1.7±0.5	1.0±0.5	<0.001	2.0±0.6	1.0±0.5	<0.001	2.0±0.6	1.7±0.5	<0.001
25(OH)D (ng/mL)	22.9±12.6	28.3±14.3	0.043	18.9±11.8	28.3±14.3	<0.001	18.9±11.8	22.9±12.6	0.071
Eosinophil (%)	5.2±4.1	4.5±3.0	0.831	7.0±5.1	4.5±3.0	<0.001	7.0±5.1	5.2±4.1	0.004

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

FA, food allergy; FS, food sensitization; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

인의 연관성 분석은 교차비(odds ratio, OR)를 구하였으며, 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 식품알레르기와의 연관이 있는 특성(식품알레르기 증상, 식품항원 감작, 나이, 성별, 분만 방법, 검사절)을 보정하여 분석하였다. 혈청 총 IgE는 상용로그를 이용하여 정규분포로 변환해주었다. 모유수유와 알레르기 질환의 역인과관계(reverse causation)의 오류의 발생 가능성을 감소시키기 위한 방법으로 알레르기 질환의 가족력 여부에 따라 나누어 하위분석을 시행하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

1. 연구 대상 환자들의 특성 비교

전체 연구 대상은 총 384명이었으며, 남아가 242명(63.0%), 여아

가 142명(37.0%)으로 남녀 비는 1.7:1이었으며, 평균 연령은 8.5개월이었다. 식품알레르기 증상이 있는 식품알레르기군(FA symptom group)은 240명, 증상이 없는 비식품알레르기군(no symptom group)은 144명이었고, 비식품알레르기군 중 식품항원 감작군(FS with no symptom group)은 53명, 식품항원 비감작군(no FS group)은 91명이었다.

식품알레르기군과 비식품알레르기군에서 평균 연령은 8.9개월, 7.8개월로 식품알레르기군에서 유의하게 높았다(P=0.004). 성별, 분만 방법에서는 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 알레르기 질환의 가족력은 식품알레르기군(70.8%)에서 비식품알레르기군(59.7%)보다 유의하게 높았다(P=0.025).

모유수유의 비율은 식품알레르기군(78.3%)은 비식품알레르기 식품항원 감작군(77.4%)과는 유의한 차이가 없었으나(P=0.876),

Table 3. Risk factors for food sensitization among infants with atopic dermatitis

Variable	Crude OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Breastfeeding	3.21 (1.95–5.27)	<0.001	2.43 (1.03–5.74)	0.043
Family history of allergic disease	1.72 (1.06–2.79)	0.028	0.65 (0.26–1.62)	0.359
Vitamin D deficiency (<20 ng/mL)	2.35 (1.36–4.08)	0.002	1.16 (0.41–3.33)	0.773
Total IgE (≥ 100 IU/mL)	24.38 (7.54–78.84)	<0.001	5.24 (1.27–21.68)	0.022
Eosinophil ($\geq 4\%$)	2.36 (1.46–3.86)	<0.001	1.03 (0.37–2.81)	0.772

Data were calculated by logistic regression multivariate analysis.

Adjusted for food allergy symptom, age, sex, delivery mode and season of sampling time.

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 4. Risk factors for food allergy symptoms among infants with atopic dermatitis

Variable	Crude OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Breastfeeding	2.23 (1.42–3.52)	0.001	0.65 (0.23–1.83)	0.415
Family history of allergic disease	1.64 (1.06–2.53)	0.026	2.58 (1.16–5.75)	0.020
Vitamin D deficiency (<20 ng/mL)	2.30 (1.41–3.76)	0.001	1.99 (0.79–5.06)	0.146
Total IgE (≥ 100 IU/mL)	7.35 (4.17–12.94)	<0.001	3.06 (1.26–7.40)	0.013
Eosinophil ($\geq 4\%$)	2.35 (1.85–4.38)	<0.001	4.03 (1.83–8.89)	0.001

Data were calculated by logistic regression multivariate analysis.

Adjusted for food sensitization, age, sex, delivery mode and season of sampling time.

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

비식품알레르기 식품항원 감작군(77.4%)이 식품항원 비감작군(52.7%)보다 유의하게 높았다($P=0.003$) (Table 2).

혈중 25(OH)D의 농도는 식품알레르기군(18.9 ± 11.8 ng/mL)에서 비식품알레르기군(26.4 ± 13.9 ng/mL)보다 유의하게 낮았다($P<0.001$).

Log total IgE는 식품알레르기군(2.0 ± 0.6)에서 비식품알레르기군(1.3 ± 0.6)보다 유의하게 높았고($P<0.001$), 혈액 내 호산구 분율은 식품알레르기군($7.0\% \pm 5.1\%$)에서 비식품알레르기 식품항원 감작군($5.2\% \pm 4.1\%$)보다 유의하게 높았으나($P=0.004$), 비식품알레르기 식품항원 감작군과 식품항원 비감작군 간의 차이는 없었다($P=0.831$).

2. 식품항원 감작의 위험 인자 분석

식품알레르기와 연관성이 있는 인자들을 고려한 다중 로지스틱 회귀분석 결과, 모유수유(adjusted OR [aOR], 2.43; 95% confidence interval [CI], 1.03–5.74; $P=0.043$) 및 혈청 총 IgE 증가(aOR, 5.24; 95% CI, 1.27–21.68; $P=0.022$)가 식품항원 감작의 위험도를 증가시켰으나 알레르기 질환 가족력, 비타민 D 결핍, 혈액 내 호산구 분율 증가는 식품항원 감작과 연관성을 보이지 않았다(Table 3).

3. 식품알레르기 증상 발생의 위험 인자 분석

알레르기질환 가족력(aOR, 2.58; 95% CI, 1.16–5.75; $P=0.020$), 혈청 총 IgE 증가(aOR, 3.06; 95% CI, 1.26–7.40; $P=0.013$) 및 혈액 내 호산구 분율 증가(aOR, 4.03; 95% CI, 1.83–8.89; $P=0.001$)가 식

품알레르기 증상 발생의 위험도를 증가시켰다.

모유수유 및 비타민 D 결핍은 식품알레르기의 증상 발생과 연관성을 보이지 않았다(Table 4).

4. 알레르기 질환의 가족력 여부에 따른 모유수유의

식품알레르기 증상 및 식품항원 감작과의 관계에 대한 분석

알레르기 질환과 모유수유와의 관계에서 역인과관계의 오류의 발생 가능성을 고려하여 이를 감소시키기 위해 알레르기 질환의 가족력이 있는 환자, 알레르기 질환의 가족력이 없는 환자로 나누어 모유수유의 식품알레르기 증상 발생 및 식품항원 감작과의 관계에 대한 분석을 시행하였다(Table 5).

알레르기 질환의 가족력이 있는 환자는 256명으로 관련 인자를 고려한 다중 로지스틱 회귀분석에서 모유수유와 식품알레르기 증상 발생은 연관성을 보이지 않았다(aOR, 1.07; 95% CI, 0.42–2.72; $P=0.885$). 모유수유와 식품항원 감작 간에는 보정 전후 모두 유의한 상관관계를 보였다(aOR, 3.34; 95% CI, 1.22–9.20; $P=0.019$).

알레르기 질환의 가족력이 없는 환자는 128명으로 모유수유와 식품알레르기 증상 발생은 보정 전후 모두 연관성을 보이지 않았다(aOR, 0.86; 95% CI, 0.26–2.79; $P=0.796$). 모유수유와 식품항원 감작 간에는 유의한 상관관계를 보였으나(OR, 2.57; 95% CI, 1.18–5.63; $P=0.018$), 보정 후에는 연관성을 보이지 않았다(aOR, 2.66; 95% CI, 0.80–8.82; $P=0.110$).

Table 5. Risk of breast feeding for food allergy symptom and food sensitization in subgroup analysis

Breastfeeding	FA symptom				FS			
	Crude OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)*	P-value	Crude OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)†	P-value
With family history of AD (n=256)	2.34 (1.31–4.19)	0.004	1.07 (0.42–2.72)	0.885	3.51 (1.84–6.70)	0.000	3.34 (1.22–9.20)	0.019
Without family history of AD (n=128)	1.90 (0.90–3.98)	0.091	0.86 (0.26–2.79)	0.796	2.57 (1.18–5.63)	0.018	2.66 (0.80–8.82)	0.110

Data were calculated by logistic regression multivariate analysis.

FA, food allergy; FS, food sensitization; OR, odds ratio; CI, confidence interval; AD, allergic disease.

*Adjusted for food sensitization, age and sex. †Adjusted for food allergy symptom, age and sex.

고찰

2세 이하 아토피피부염 환자에서 즉시형 식품알레르기의 증상 발현에는 알레르기 질환의 가족력, 증가된 혈청 총 IgE 및 증가된 호산구 분율이 연관성이 있으며, 식품항원 감작에는 모유수유 및 증가된 혈청 총 IgE가 연관성이 있음을 확인 할 수 있었다.

이번 연구 결과에서 가장 흥미롭게 보인 항목은 모유수유가 식품알레르기에 미치는 영향이다. 아토피 피부염 환자에서 모유수유가 식품항원 감작에는 위험 요인이 될 수 있지만 즉시형 식품알레르기 증상 발현과는 연관성이 없는 결과를 보였다. 이는 모유 내의 식품항원이 환아에게 전달되어 감작을 유발시키지만, 모유의 여러 작용에 의해 이러한 식품알레르기 증상이 일어나지 않았다고 생각할 수 있다.

특정 식품항원 노출을 회피하거나 늦게 이유식 시작하는 것보다는 오히려 이른 시기에 식품항원 노출을 하거나 이유식의 조기 도입이 알레르기 질환을 예방할 수 있다는 최근 연구들은 본 연구 결과와 같은 맥락으로 볼 수 있다. 이전 미국소아과학회의 지침에서 알레르기 질환의 고위험군 영아에서 우유는 1세까지, 계란은 2세까지, 땅콩은 3세까지 항원의 노출을 피하도록 권장하였으나,²³ 수년 전부터 이러한 특정 식품항원을 회피하는 것이 알레르기 질환 예방에 도움이 되는가에 대한 증거가 부족하다고 언급하며 기존 입장을 바꾸었다.²⁴ 또한 최근 동물 연구에서는 식품항원의 조기 노출로 경구 관용 유도(oral tolerance)를 하여 식품알레르기를 예방한다는 연구 결과가 있으며,²⁵ 영아에서 6개월 이후의 늦은 곡류 식품의 섭취가 IgE 매개 식품알레르기의 위험을 증가시킨다는 보고도 있다.²⁶ 특정 식품항원을 회피하기보다는 이른 시기의 경구 노출이 오히려 알레르기 질환을 예방할 수 있으며 식품항원의 노출로 인해 감작이 되지만 식품알레르기가 발생하지 않았음을 보여주는 자료들이다.

모유 내에는 엄마가 섭취한 식품항원이 존재하며, 직접적인 경구 섭취보다는 미량이지만 모유수유를 통해서도 식품알레르기가 유발될 수 있다.²⁷ 모유수유 중인 어머니가 유제품을 섭취하였을 때 베타락토글로불린, 카제인 및 bovine γ -globulin이 모유 내에서 관

찰되었고, 계란과 밀, 땅콩도 섭취한 후 2–6 시간 후부터 4일까지 모유 내에서 발견될 수 있다.²⁸ 국내 연구에서도 6개월 이하 영아에서 계란, 우유, 대두에서 모유를 통한 식품항원 감작을 보여준 바 있어,²⁹ 모유수유가 식품항원 감작에 영향을 주는 본 연구 결과와 일치한다.

경구 관용은 이전에 경구로 섭취된 항원에 대한 특이적인 면역학적 무반응성으로 정의할 수 있으며,³⁰ 장상피 세포, 수지상 세포 등을 포함하는 항원제시 세포와 조절 T 세포가 주된 역할을 한다. 경구로 섭취한 식품항원의 약 2%는 장벽을 통과하여 혈액 내로 흡수되며 정상적으로는 증상을 일으키지 않지만, 경구 관용이 면역학적 불균형으로 형성되지 않으면 식품알레르기 증상이 발생하게 된다.³¹ 본 연구에서 식품항원 감작이 있는 환아들에서 식품알레르기 증상에 따른 비교를 했을 때 모유수유의 비율은 차이가 없었으며 (FS with FA symptom vs. FS with no FA symptom, 78.3% vs. 77.4%; $P=0.876$), 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때도 식품알레르기 증상 발현에 모유수유가 위험도를 증가시키지는 않았다(95% CI, 0.23–1.83; $P=0.415$). 이는 모유수유로 인해 식품항원에 감작이 되지만 식품알레르기 증상 발생이 없었던 것은 모유수유가 식품알레르기 증상 발현에 영향을 주고, 경구 관용 유도가 하나의 역할을 할 가능성을 보여준 것으로 생각한다. 하지만 모유수유가 식품알레르기 발생에 예방 효과를 가지는 것에 대한 구체적인 기전 연구가 추가적으로 필요하다.

모유수유는 면역계와 장내 환경의 복합적 상호작용에 영향을 준다고 알려져 있다. 모유 내의 transforming growth factor (TGF)- β 및 IL-10 등 사이토카인, 분비 IgA의 복합적 작용으로 면역반응의 조절을 통해 항원 특이 방어작용을 나타낸다.³² 특히 TGF- β 는 신생아의 장내에서는 부족한 상태며 어머니의 모유 내에 많은 농도로 존재하고 모유를 통해 전달되어 알레르기 질환의 발생 예방 효과에 대해 보고된 바 있다.^{33–35} 또한 모유수유가 장내 미생물 조성에도 영향을 주는 것으로 알려져 있는데 모유수유를 한 영유아의 장내에는 유산균(*Lactic acid bacteria* e.g. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*)가 많았으며, 분유수유를 하는 영유아는 장내 세균(*Enterobacteriaceae*) 및 장내 구균(*Enterococcus*)이 많았다.³⁶ 모유 내의

올리고당이 유산균의 증식시키고, 모유의 Lactoferrin, lysozyme, 및 IgA가 다른 병적인 장내 세균의 증식을 막아주는 역할을 한다고 알려져 있다.³² 이를 통해 모유수유의 장관 균락 형성에 영향을 미치고 식품알레르기 증상 발현에도 영향을 줄 가능성이 높다.

모유수유와 식품알레르기와의 관계에서 역인과관계의 오류가 발생할 수 있음을 간과해서는 안 된다. 일반적으로 모유수유가 알레르기 질환 예방에 도움을 줄 수 있다고 알려져 있기 때문에 영유아가 알레르기 질환을 진단받거나 알레르기 질환의 가족력이 있는 고위험군 영유아들에서 모유수유를 더 많이 하는 경향이 있어 역인과관계가 성립할 수 있다. 이러한 점 때문에 모유수유를 하면 알레르기 질환이 더 많이 발생하는 것처럼 보이는 오류가 발생할 수 있다. Lowe 등³⁷의 연구에서는 실제로 모유수유와 알레르기 질환과의 역인과관계의 오류가 발생함을 보여준 바 있다. 저자들은 이러한 역인과관계의 오류를 최소화하기 위해 알레르기 질환 가족력의 유무에 따라 같은 방법으로 분석하였다. 그 결과 알레르기 질환 가족력 유무에 관계없이 전체 대상군과 유사한 결과를 보여 역인과관계의 오류를 고려하여도 모유수유가 식품항원 감작에는 위험요인이 될 수 있지만 식품알레르기 증상 발현과는 연관성이 없는 것을 확인할 수 있었다.

이번 연구에서 식품알레르기와 연관성을 보이는 검사실 소견을 보면 혈청 총 IgE의 증가(>100 IU/mL)는 식품항원 감작 및 식품알레르기 증상 발현의 위험 요인으로, 호산구 분율의 증가(>4%)는 식품알레르기 증상 발현의 위험 요인으로 각각 확인되었다. 아토피 피부염이 있는 환자에서 식품알레르기의 면역반응은 감작단계(sensitization phase)와 작동단계(effector phase)로 구성된다. 감작단계에서는 식품항원의 노출로 항원 제시 세포가 T 림프구에게 정보를 전달해 줌으로써 B 림프구에서 알레르겐 특이 IgE를 생성한다. 작동단계에서는 감작상태에서 다시 알레르겐에 노출이 되면 Th2 사이토카인인 IL-4, IL-13에 의해 B세포에서 IgE의 생성과 동형 전환(isotype switching)를 통해 IgE를 증가시키게 되며 IL-5 등에 의해 호산구도 증가되며 면역반응이 일어나게 된다.³⁸ 이전 연구에서도 아토피 피부염이 있는 환자들 중 높은 호산구 분율을 가지는 환자에서 식품알레르기의 유병률이 높았으며, 우유 알레르기가 있는 환자에서 우유를 섭취하였을 때 호산구 분율이 상승한 결과를 보였다.³⁹ 또 다른 연구에서는 아토피 피부염을 동반한 식품알레르기 환자에서 알레르겐 특이 IgE가 증가할수록 및 혈청 총 IgE의 증가를 보였고, 식품항원 감작이 있는 환자에서 식품 감작이 없는 환자들 보다 혈청 총 IgE가 더 높게 보고된 바 있다.⁴⁰ 따라서 혈청 총 IgE는 식품항원 감작과 식품알레르기 증상 발현에, 호산구 분율 증가는 식품알레르기 증상 발현과 관련성이 높다고 볼 수 있다.

이번 연구는 2세 이하의 비슷한 연령대로 대상군을 한정하여 진행하였고, 국내에서는 처음으로 아토피 피부염 환자에서 식품알레르기 발생의 위험 요인을 조사하였다. 식품알레르기가 없는 환자를

식품항원 감작 여부에 따라 분류하여, 식품알레르기의 증상 발현, 식품항원 감작에 따른 위험 요인에 대한 분석을 진행하였다는 점, 그리고 모유수유의 역인과관계의 오류를 최소화하기 위해 알레르기 질환의 가족력에 따른 하위분석을 실시하여 그 결과를 확인하였다는 장점이 있다. 하지만 연구의 대상 환자 수가 적고 대상군이 모든 아토피 피부염 환자가 아닌 식품항원검사를 시행하였던 중등증 이상의 아토피 피부염 환자에 국한된 것이 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 또한 식품알레르기의 진단 방법으로 이중맹검 위약 대조 식품유발시험(double blind, placebo controlled food challenge test)을 임상적인 어려움으로 실시하지 못하였다. 단일 기관 단면연구로서 전향적인 코호트연구에 비해 인과관계 분석에는 한계가 있고, 모유수유 여부 및 각 항목에 대한 조사를 부모의 기억에 의존하여 조사를 하였다는 점, 모유수유 기간이 고려되지 않고 비모유수유에 혼합수유가 포함된 점, 아토피피부염과 무관한 식품항원 감작군을 선정에 한계가 있다는 점도 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 역인과관계의 오류를 최소화하기 위한 하위분석을 실시하였지만 대상군의 수가 적은 점은 추후 보완이 필요할 것으로 생각한다. 향후 이러한 문제점들을 보완하여 아토피 피부염 환자만을 대상으로 한 연구가 아닌 전체 영유아를 대상으로 한 대규모 전향적 연구를 통해 모유수유와 식품알레르기의 관련성을 보는 연구도 필요할 것이다.

결론적으로 2세 이하 아토피 피부염 환자에서 즉시형 식품알레르기의 증상 발현에는 알레르기 질환의 가족력, 증가된 혈청 총 IgE, 증가된 호산구 분율이 연관성이 있음을 확인할 수 있었고, 식품항원 감작에는 모유수유 및 증가된 혈청 총 IgE가 연관성이 있음을 확인할 수 있었다. 특히 모유수유는 식품항원 감작의 위험도는 증가시키지만 즉시형 식품알레르기 증상 발현의 위험도는 증가시키지 않았다. 따라서 아토피 피부염 환자에서 모유수유와 식품알레르기 발생 간의 연관성을 좀 더 명확히 하기 위해서 전체 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
2. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongratic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128:e9-17.
3. Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51:343-50.
4. 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.
5. Kumar R. Epidemiology and risk factors for the development of food al-

- lergy. *Pediatr Ann* 2008;37:552-8.
6. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-6.
7. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:420-6.
8. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1936;9:223-5.
9. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-41.
10. Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:698-702.
11. Ehlayel MS, Bener A. Duration of breast-feeding and the risk of childhood allergic diseases in a developing country. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:386-91.
12. Dell S, To T. Breastfeeding and asthma in young children: findings from a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1261-5.
13. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995;346:1065-9.
14. Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:328-36.
15. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1013-9.
16. Gierman C, Halkjaer LB, Jensen SM, Bonnelykke K, Lauritzen L, Bisgaard H. Increased risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:866-71.
17. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7.
18. Pesonen M, Kallio MJ, Ranki A, Siimes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1011-8.
19. Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:398-405.
20. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-8.
21. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
22. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta derm venereol (Stockh)* 1980;92:44-7.
23. Baker S, Cochran W, Greer F, Heyman M, Jacobson M, Jaksic T, et al. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-9.
24. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
25. Strid J, Thomson M, Hourihane J, Kimber I, Strobel S. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology* 2004;113:293-303.
26. Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006;117:2175-82.
27. Kilshaw PJ, Cant AJ. The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;75:8-15.
28. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001;285:1746-8.
29. Han YS, Chung SJ, Ahn KM, Lee KS, Choi HM, Lee SI. Sensitization of food allergen in breastfed infant with atopic dermatitis. *Korean J Community Nutr* 2005;10:264-70.
30. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3-12.
31. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003;3:331-41.
32. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol* 2010;22:623-30.
33. Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med* 2008;14:170-5.
34. Kalliomaki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E. Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1251-7.
35. Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al. TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:723-8.
36. Rubaltelli FF, Biadaioli R, Pecile P, Nicoletti P. Intestinal flora in breast- and bottle-fed infants. *J Perinat Med* 1998;26:186-91.
37. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Abramson MJ, Hosking CS, Hill DJ, et al. Atopic disease and breast-feeding: cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:682-7.
38. Noh G, Lee JH. Revision of immunopathogenesis and laboratory interpretation for food allergy in atopic dermatitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:20-35.
39. Noh G, Jin H, Lee J, Noh J, Lee WM, Lee S. Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:e18-24.
40. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053-8.