

한국 소아 밀 알레르기 환자에서 밀, 글루텐 및 오메가-5 글리아딘 특이 IgE의 유용성

윤종서, 정경욱, 이수영

아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Usefulness of specific IgE antibody levels to wheat, gluten, and ω -5 gliadin for wheat allergy in Korean children

Jongseo Yoon, Kyunguk Jeong, Sooyoung Lee

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: The aim of this study was to assess the clinical usefulness and added diagnostic value of specific IgE antibodies to wheat, gluten, and ω -5 gliadin in diagnosing wheat allergy and distinguishing wheat anaphylaxis.

Methods: This study included 196 children who visited Ajou University Hospital for suspicious food allergy. The subjects were divided into 2 groups: the wheat allergy (WA) and non-wheat allergy (non-WA) groups. Patients with wheat allergy were further divided into 2 subgroups according to their symptoms: the wheat allergy with anaphylaxis (WA^{Ana}) and wheat allergy without anaphylaxis (WA^{Non-Ana}) groups. Serum concentrations of total IgE and specific IgE antibodies to wheat, gluten and ω -5 gliadin were measured.

Results: The median values of specific IgE antibodies to wheat, gluten and ω -5 gliadin were significantly higher in the WA group than in the non-WA group, and the positive decision points (95% specificity) were at 3.12, 2.61, and 0.21 kUA/L, respectively. The combination of specific IgE antibodies to wheat and ω -5 gliadin resulted in the highest accuracy of 93.9% in diagnosing wheat allergy. In differentiating the WA^{Ana} group from the WA^{Non-Ana} group, only specific IgE antibody to ω -5 gliadin showed a significant difference at the optimal cutoff point of 1.56 kUA/L.

Conclusion: Our results show that the individual levels of specific IgE antibodies to wheat, gluten or ω -5 gliadin may have a considerably high accuracy in diagnosing wheat allergy and that specific IgE antibody to ω -5 gliadin may be particularly useful in predicting wheat anaphylaxis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:119-125)


Keywords: Wheat hypersensitivity, Wheat, Glutens, Gliadin, Anaphylaxis

서론

식품알레르기의 발생은 세계적으로 증가하는 추세에 있으며 우유, 계란, 밀, 대두, 땅콩, 견과류, 생선 등이 주된 원인으로 알려져 있으며,^{1,2} 국내에서도 우유, 계란, 대두, 땅콩, 견과류, 갑각류, 해산물, 과일 등이 주요 원인이다.³⁻⁵ 밀은 세계적으로 전체 단백질 소비량의 약 70% 정도를 차지하는 식품으로 국내에서도 2014년 1인당 밀 소비량은 33.6 kg으로 1975년 이후 꾸준한 섭취량을 보이고 있

다.⁶ 밀 알레르기의 유병률은 지역, 대상 및 진단 방법에 따라 차이를 보이며, 북미 통계에 따르면 자가 진단으로는 0.1%–1.3%, 경구유발시험으로는 0%–0.5%, 피부반응검사로는 0.2%–1.2%의 유병률을 보였으며, 아시아 국가 중 일본에서는 6세 미만 소아의 0.37%에서, 국내에서는 1세 미만 소아의 약 0.08%에서 밀 알레르기가 보고되었다.^{4,7,8}

밀 알레르기는 IgE 매개성 반응과 IgE 비매개성 반응으로 나타나며 피부, 위장관 및 호흡기 노출에 의해 발생하는 IgE 매개성 반

Correspondence to: Sooyoung Lee  <http://orcid.org/0000-0003-1734-4101>
Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, 206 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5164, Fax: +82-31-219-5169, E-mail: jsjs87@ajou.ac.kr
Received: August 4, 2015 Revised: September 24, 2015 Accepted: October 1, 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/>).

응은 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스, 천식이 있고 특수 형태로서 식품 의존성 운동유발성 아나필락시스(food-dependent exercise-induced anaphylaxis)가 있다.⁹ 밀은 응급실에 내원하는 식품 아나필락시스의 원인 가운데 한 가지로 보고되어 있다. 경구유발시험 시 발생할 수 있는 심각한 알레르기반응 때문에 혈청검사가 식품알레르기 진단에 일차적으로 선호되며 최근 정량 검사가 가능해져 밀을 만한 병력과 식품 항원 특이 IgE 항체, 성분 특이 IgE 항체의 검사를 종합하여 불필요한 경구유발시험을 피할 수 있는 경우가 있다.¹ 그러나 특이 IgE 항체검사에서 양성 결과를 보여도 실제 경구유발시험과의 일치율이 낮은 경우도 보고되고 있는데 이는 기준 농도의 차이, 식품의 종류, 연령 등에 의해 차이가 있을 수 있기 때문이다.¹ 자세한 병력과 특이 IgE 농도의 양성진단기준(positive decision point)을 이용하여 즉시형 식품알레르기를 진단함에 있어서 밀은 그 예민도와 특이도가 우유, 계란, 땅콩 등에 비하여 낮아 성분항원검사법(component-resolved diagnosis)이 추가적으로 도움을 주기도 한다.^{10,11}

밀 단백질은 엽불용성 글루텐(gluten)과 엽가용성 nongluten 단백질로 구성되어 있으며, 글루텐은 70% 에탄올에 대한 용해도에 따라 글리아딘(gliadin)과 글루테닌(glutenin)으로 구분된다.¹² 글루텐은 밀 의존성 운동유발성 아나필락시스(wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, WDEIA)에 대하여 낮은 민감도와 특이도를 보이며 오메가-5 글리아딘(ω -5 gliadin)과 고분자량 글루테닌은 WDEIA와 관련된 주요한 항원으로 알려져 있다.^{9,12} 오메가-5 글리아딘은 소아에서 즉시형 밀 알레르기 진단과 임상적 중증도를 구분하는데 밀 특이 IgE 항체보다 상대적으로 유용하다는 보고가 있는 반면 상관관계가 크지 않다는 보고도 있어 정확한 진단 및 예측 인자로서의 유용성에 대해서는 아직 확실하게 정립이 되어있지 않다.^{13,14} 국내 성인 밀 아나필락시스 환자에서 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체 농도는 진단적 의미를 가진다는 보고가 있으나¹⁵ 아직 소아에서 밀 알레르기의 임상 및 특이 IgE 항체에 관련된 연구는 없다. 이에 본 연구에서는 단일 대학병원에 내원한 소아 중에서 밀에 대하여 즉시형 알레르기 반응을 보이거나 의심이 되는 환자들을 대상으로 밀, 글루텐 그리고 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 정량 분석을 통하여 밀 알레르기의 진단 및 아나필락시스 예측 인자로서의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2011년 10월 18일부터 2015년 3월 6일까지 아주대학교병원 소아청소년과에 식품알레르기가 의심되어 내원한 아나필락시스, 급성 두드러기, 아토피피부염 및 혈관부종 환자 중 밀, 글루텐 그리고 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체검사를 모두 시행할 수 있었던 18세

미만의 환자 196명을 대상으로 하였다. 항체 검사는 ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden)을 이용하여 정량분석하였고, 초진 시 작성한 임상 양상, 동반 알레르기 질환 등에 대한 체계화된 병력조사지를 이용하였다. 대상 환자는 두 군으로 나누었으며 밀 섭취 후 2시간 이내에 두드러기, 혈관부종 등의 명확한 즉시형 알레르기반응을 보인 경우를 ‘밀 알레르기(wheat allergy, WA)’로 정의하였고 다른 식품에 대한 알레르기반응이 있지만 밀 섭취 후 즉시형 반응을 경험하지 않았던 환자를 ‘기타 알레르기(non-wheat allergy, Non-WA)’로 정의하였으며, 경구유발시험은 시행하지 않았다. WA는 아나필락시스 진단 기준에 따라¹⁶ ‘밀에 의한 아나필락시스(wheat allergy with anaphylaxis, WA^{Ana})’와 아나필락시스는 아니지만 2시간 이내의 즉시형 알레르기반응을 보인 ‘밀에 의한 비아나필락시스(wheat allergy without anaphylaxis, WA^{Non-Ana})’로 나누었다. 밀 음식을 섭취한 적이 없거나 섭취 후 증상과의 연관성이 불분명한 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 통계 분석

각 군 간의 비교 분석 시에 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여 *t*-test와 Mann-Whitney test를 시행하였다. 또한 각각의 특이 항체에 대해 receiver operating characteristic (ROC) curve 분석을 시행하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자

총 196명의 대상자 중 남성은 각각 109명과 87명이었으며, 중위 연령은 46개월(범위, 4–214개월)이었다. WA에 포함된 환자 35명 중 WA^{Ana}는 17명이었고, WA^{Non-Ana}는 18명이었으며, 연령과 성별 및 발현 증상은 Table 1과 같았다. 대부분의 환자들은 한가지 이상의 증상을 가지고 있었다. Non-WA에 속한 161명 중 52명(32%)은 습진, 139명(86%)은 두드러기, 9명(6%)은 혈관부종, 19명(12%)은 피부 증상과 동반된 호흡기 증상, 10명(6%)은 위장관 증상을 보였으며, 모두 밀 섭취에 의한 증상은 없었다. WA와 Non-WA의 중위 연령은 각각 19개월과 54개월로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$).

2. 밀 알레르기(WA) 진단에서 밀 관련 특이 IgE의 유용성 비교

밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 중앙값은 WA에서 각각 15.40 kU_A/L, 22.80 kU_A/L, 1.49 kU_A/L 였고, Non-WA에서 각각 0.07 kU_A/L, 0.03 kU_A/L, 0.05 kU_A/L로 WA와 Non-WA 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 2).

Table 1. Clinical characteristic of study subjects

Characteristic	WA			Non-WA
	Total (n=35)	WA ^{Ana} (n=17)	WA ^{Non-Ana} (n=18)	Total (n=161)
Age (mo)	19 (9–91)*	16 (9–87)†	28 (9–91)	54 (4–214)
Sex				
Male:female	25:10‡	13:4§	12:6	84:77
Symptoms				
Eczema	19	9	10	52
Urticaria	35	17	18	139
Angioedema	13	9	4	9
Respiratory	17	16	1	19
Gastrointestinal	5	5	0	10

Values are presented as median (25th–75th percentile) or number. Analysis was performed by using Mann-Whitney *U*-test.

WA, wheat allergy; Non-WA, non-wheat allergy; WA^{Ana}, wheat allergy with anaphylaxis; WA^{Non-Ana}, wheat allergy without anaphylaxis.

**P* < 0.001 vs. Non-WA. †*P*-value, not significant vs. WA^{Non-Ana}. ‡*P*-value, not significant vs. Non-WA. §*P*-value, not significant vs. WA^{Non-Ana}.

Table 2. IgE antibody levels to wheat, ω-5 gliadin, and gluten in subjects

Variable	IgE antibody level (kU _A /L)		
	Wheat	Gluten	ω-5 Gliadin
WA (n=35)	15.40 (3.65–52.70)*	22.80 (4.32–64.90)†	1.49 (0.29–7.64)‡
WA ^{Ana} (n=17)	15.40 (9.97–51.70)§	22.80 (7.75–58.60)¶	3.49 (1.63–9.50)¶
WA ^{Non-Ana} (n=18)	13.35 (1.55–52.70)	17.48 (1.31–67.90)	0.34 (0.22–1.49)
Non-WA (n=161)	0.07 (0.05–0.17)	0.03 (0.01–0.09)	0.05 (0.05–0.05)

Values are presented as median (25th–75th percentile).

WA, wheat allergy; Non-WA, non-wheat allergy; WA^{Ana}, wheat allergy with anaphylaxis; WA^{Non-Ana}, wheat allergy without anaphylaxis.

*.†.‡ *P* < 0.001 vs. Non-WA. §*P* = 0.409 vs. WA^{Non-Ana}. ¶*P* = 0.447 vs. WA^{Non-Ana}. ¶ *P* = 0.013 vs. WA^{Non-Ana}.

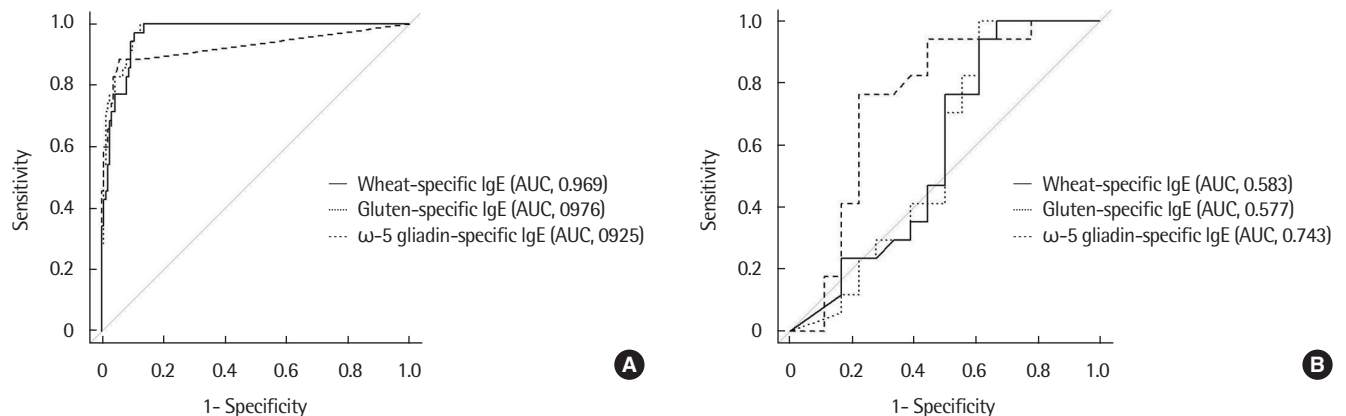


Fig. 1. Receiver operating characteristic curves represent sensitivity and specificity of specific IgE to wheat (solid), gluten (dotted), and ω-5 gliadin (dashed). (A) WA vs. Non-WA, (B) WA^{Ana} vs. WA^{Non-Ana}. WA, wheat allergy; Non-WA, non-wheat allergy; WA^{Ana}, wheat allergy with anaphylaxis; WA^{Non-Ana}, wheat allergy without anaphylaxis; AUC, area under the curve.

각 특이 항체의 ImmunoCAP 검사들의 ROC curve 분석을 시행한 결과 세 종류의 특이 IgE 항체가 모두 높은 area under the curve (AUC) 값을 보였으나, 이 중 글루텐 특이 IgE 항체가 0.976으로 가장 큰 값을 보였다(Fig. 1A). Youden 지수를 이용하여 민감도와 특이도를 고려한 optimal cutoff point에 의하여 양성 예측도와 음성

예측도를 구해본 결과, 밀 특이 IgE, 글루텐 특이 IgE, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 optimal cutoff point는 각각 0.90 kU_A/L, 0.43 kU_A/L, 0.19 kU_A/L였다(Table 3). WA와 Non-WA를 구분하는데 있어 글루텐 특이 IgE 항체는 민감도와 음성 예측도가 각각 100%로 가장 높은 값을 보였고, 특이도와 양성 예측도는 오메가-5

Table 3. Diagnostic performance of specific IgE to wheat, gluten and ω -5 gliadin at different cutoff points

Variable	WA vs. non-WA			WA ^{Ana} vs. WA ^{Non-Ana}		
	Specific IgE against			Specific IgE against		
	Wheat	Gluten	ω 5-Gliadin	Wheat	Gluten	ω 5-Gliadin
AUC/ROC	0.969	0.976	0.925	0.583	0.577	0.743
P-value	<0.001	<0.001	<0.001	0.40	0.438	0.014
Assay cutoff point						
Specific IgE concentration (kU _A /L)	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
Sensitivity (%)	100	100	71	100	100	100
Specificity (%)	80	86	97	0	0	22
PPV (%)	52	60	83	49	49	94
NPV (%)	100	100	94	0	0	50
Optimal cutoff point						
Specific IgE concentration (kU _A /L)	0.90	0.43	0.19	3.05	2.85	1.56
Sensitivity (%)	97	100	89	94	100	77
Specificity (%)	89	88	94	39	39	78
PPV (%)	66	64	78	59	61	77
NPV (%)	99	100	97	88	100	78
Positive decision point						
	95% Specificity			83% Specificity		
Specific IgE concentration (kU _A /L)	3.12	2.61	0.21	73.5	87.6	6.92
Sensitivity (%)	77	83	86	24	12	41
Specificity (%)	95	95	95	83	83	83
PPV (%)	77	78	79	57	40	70
NPV (%)	95	96	97	54	50	60
Negative decision point						
	97% Sensitivity			94% Sensitivity		
Specific IgE concentration (kU _A /L)	0.90	0.54	-	2.40	3.64	0.21
Sensitivity (%)	97	97	-	94	94	94
Specificity (%)	89	89	-	33	39	22
PPV (%)	66	66	-	57	59	53
NPV (%)	99	99	-	86	88	80

WA, wheat allergy; Non-WA, non-wheat allergy; WA^{Ana}, wheat allergy with anaphylaxis; WA^{Non-Ana}, wheat allergy without anaphylaxis; AUC, area under the curve; ROC, receiver operating characteristic; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

글리아딘 특이 IgE 항체에서 각각 94%, 78%로 가장 높았다.

ImmunoCAP의 일반적인 양성진단기준(assay cutoff point)인 0.35 kU_A/L 이상에서 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 민감도는 각각 100%, 100%, 71.4%, 특이도는 80%, 86%, 97%였다. 본 연구에서 특이도 95% 이상을 만족하는 값을 양성진단기준으로 판정한다면, 이때 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체 농도는 각각 3.12 kU_A/L, 2.61 kU_A/L, 0.21 kU_A/L였다. 민감도 97% 이상을 만족하는 밀 특이 IgE 항체와 글루텐 특이 IgE 항체의 음성진단기준은 각각 0.9 kU_A/L, 0.54 kU_A/L였고, 각 기준값에서의 양성예측도와 음성예측도는 Table 3에 기술하였다. 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체는 95% 이상의 민감도를 보이는 수치를 구할 수 없었으며 0.06 kU_A/L에서 89%의 가장 높은 민감도를 보였다.

3. 밀에 의한 아나필락시스(WA^{Ana})와 비아나필락시스(WA^{Non-Ana})에서 밀 관련 특이 IgE 비교

밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 중앙값은 WA^{Ana}에서 각각 15.40 kU_A/L, 22.80 kU_A/L, 3.49 kU_A/L이며 WA^{Non-Ana}에서 각각 13.35 kU_A/L, 17.48 kU_A/L, 0.34 kU_A/L로 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체만이 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다(Table 2). 일반적인 양성판정기준인 0.35 kU_A/L 이상에서 아나필락시스 증상에 대해 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체는 100%의 민감도와 22%의 특이도를 보였다. 각 특이 항체들의 ImmunoCAP 측정치를 ROC curve를 통해 분석한 결과, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체가 0.743으로 가장 큰 AUC 값을 보였다(Fig. 1B). 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 optimal cutoff point는 1.56 kU_A/L였고, 이 값에서의 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도는 각각

Table 4. Comparison of 3 diagnostic methods for clinical prediction of wheat allergy

Diagnostic method	Positive decision point (kU _A /L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
1 Component				
Wheat*	0.90	77	95	91.8
Gluten†	0.43	83	95	92.9
ω5-Gliadin‡	0.19	86	95	93.4
2 Components				
Wheat, Gluten				
And	-	77	97	93.4
Or	-	83	93	91.3
Wheat, ω5-Gliadin				
And	-	74	98	93.9
Or	-	89	92	91.3
Gluten, ω5-Gliadin				
And	-	80	97	93.9
Or	-	89	93	92.3
3 Components				
Wheat, Gluten, ω5-Gliadin				
3 Positive	-	74	98	93.9
2 Positive	-	83	94	91.8
1 Positive	-	89	91	90.8

*.†.‡The results are based on the positive decision point.

77%, 78%, 77%, 78%였다(Table 3). 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체는 양성진단기준인 6.92 kU_A/L에서 83%로 가장 높은 특이도를 보였고, 음성진단기준인 0.21 kU_A/L에서 94%의 민감도를 보였다.

4. 세 종류의 특이 IgE 항체 조합에 따른 밀 알레르기 진단의 정확도

양성진단기준의 민감도와 특이도를 종합하여 정확도(accuracy)를 구하였을 때, 밀 특이 IgE, 글루텐 특이 IgE, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 정확도는 각각 91.8%, 92.9%, 93.4%였다. 밀 특이 IgE 항체와 글루텐 특이 IgE 항체 중 두 가지 모두 양성일 때 정확도는 93.4%이며, 두 가지 중 하나라도 양성인 경우에는 91.3%의 정확도를 보였다. 밀 특이 IgE 항체와 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체 조합과 글루텐 특이 IgE 항체와 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체 조합의 경우에 정확도는 두 가지 모두 양성일 때 모두 93.9%였으며, 두 가지 중 하나라도 양성인 경우에는 각각 91.3%, 92.3%를 보였다. 세 가지 특이 IgE 항체 모두를 조합한 결과, 정확도는 세 가지 모두 양성인 경우, 두 가지 이상이 양성인 경우, 한 가지 이상이 양성인 경우 각각 93.9%, 91.8%, 90.8%였다(Table 4). WA^{Ana}와 WA^{Non-Ana} 사이에는 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체만이 통계적으로 유의한 차이를 보였기 때문에 정확도 측정은 하지 않았다.

고 찰

식품알레르기의 진단을 위한 가장 확실한 방법은 경구유발시험

이지만, 자세한 병력과 더불어 원인 식품에 대한 IgE 감작이 확인되는 경우도 임상적으로 식품알레르기를 진단하는 도구로 사용될 수 있다.^{1,17} 밀 알레르기의 진단을 위해서도 임상 증상과 연관하여 특이 IgE 항체의 정량검사(ImmunoCAP)를 이용할 수 있지만 우유, 계란, 땅콩 등의 경우에 비해 민감도와 특이도가 낮아 유용성이 떨어져 최근 진단의 정확도와 중증도 예측을 높이기 위하여 성분항원특이 IgE 검사가 추천되기도 한다.^{10,17-20} 이에 본 연구에서는 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체검사가 밀에 의한 즉시형 알레르기의 진단과 아나필락시스 예측에 도움을 줄 수 있는지를 알아보고자 하였다.

세 가지 특이 IgE 항체에 대한 ROC curve 분석을 시행한 결과 WA와 Non-WA 사이에 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체 및 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 AUC는 각각 0.969, 0.976, 0.925로, 모두 즉시형 밀 알레르기의 발생과 관련성이 높았다($P < 0.001$). 본 연구에서 사용한 assay cutoff point (0.35 kU_A/L)에서 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체의 상세한 문진에 의한 임상 증상에 대한 양성예측도는 52%와 60%였으며, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 경우는 83%로 상대적으로 높았고 이는 Nilsson 등¹¹이 보고한 밀 특이 IgE 항체의 양성예측도 52%, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 양성예측도 80%와 유사한 경향을 보였다. Sampson¹⁰은 경구유발시험 없이 식품알레르기 진단이 가능한 밀 특이 IgE 항체의 농도를 26 kU_A/L, 양성예측도 74%로 보고하였는데, 본 연구에서는 26 kU_A/L를 기준으로 한다면 양성예측도는 91%로 상대적으로 높았다. 이러한 차이는 연구 대상의 수, 연령, 중증도, 및 연구

에 사용한 진단 기준의 차이, 지역과 인종의 차이 등에 의할 수 있다. 즉시형 밀 알레르기 반응을 예측할 수 있는 최적의 민감도와 특이도를 갖는 optimal cutoff point를 구해본 결과 밀 특이 IgE 항체와 글루텐 특이 IgE 항체의 cutoff point는 각각 0.9 kU_A/L와 0.43 kU_A/L였고, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 경우는 0.19 kU_A/L로 일반적인 assay cutoff point인 0.35 kU_A/L보다 낮았다. 결과적으로 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체는 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체보다 더 높은 양성예측도(78%)를 보이며, 특이도(94%)도 높아 진단적 가치가 높음을 알 수 있었다. 특이도 95%인 양성진단기준값에서 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 양성 예측도는 각각 77%, 78%, 79%로 비교적 높았고, 민감도 97%인 음성진단기준에서 밀 특이 IgE 항체와 글루텐 특이 IgE 항체의 음성예측도는 모두 99%였다. 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 경우는 95% 이상의 민감도를 만족하는 값이 없어 음성진단기준에 해당하는 값을 구할 수 없었다.

경구유발시험 없이 혈청 특이 IgE 농도의 결과로 식품알레르기를 진단하기 위한 cutoff point는 일부 식품에서 제시되어 왔지만 연구마다 그 농도값은 다양하게 보고되고 있으며 본 연구에서 도출된 진단기준도 기존에 제시되었던 농도값과 차이가 있다.^{11,21-23} 본 연구에서는 밀에 대한 즉시형 알레르기 반응이 의심되는 환자 중 양성진단기준과 음성진단기준 사이의 특이 IgE 항체농도값을 만족하는 경우를 경구유발시험 적응증 대상으로 고려하였으며, 본 연구 결과를 토대로 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체의 경우 각각 0.9-3.12 kU_A/L, 0.54-2.61 kU_A/L 사이의 값을 가지는 환자를 경구유발검사의 대상으로 제시하고자 한다. 그러나 Non-WA에서 161명 중 3명에서는 밀 특이 IgE 항체 농도가 각각 20.5 kU_A/L, 27.1 kU_A/L, 46.2 kU_A/L로 높아 일부의 환자에서 예외가 있었다. 따라서 특이 IgE 항체농도와 상제한 병력을 함께 고려하여 경구유발시험의 대상을 선정해야 할 것으로 생각한다. 본 연구에서는 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 경우 95% 이상의 민감도를 갖는 값이 없어 기준을 제시할 수 없었다.

Sampson과 Ho²⁴는 진단적 가치가 있는 달걀, 우유, 땅콩 그리고 생선 특이 IgE 항체 농도를 제시하였으나 증상의 중증도와 특이 IgE 항체 농도와의 관계에 대한 연구는 거의 없다. 본 연구에서는 세 가지 특이 IgE 항체 중 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체만이 WA^{Ana}와 WA^{Non-Ana} 사이에 농도값에 유의한 차이가 있었고, 이러한 결과는 기존의 보고와 일치하였다.^{11,13,23,25} 아나필락시스를 예측할 수 있는 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 optimal cutoff point는 1.56 kU_A/L (민감도 77%, 특이도 78%)로 확인되었는데, 기존의 연구에서는 중증도를 예측하는 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체의 농도 cutoff point에 대하여는 보고된 바 없으므로 비교 분석할 수 없었다. 또한 본 연구에서는 세 가지 특이 IgE 항체검사 결과들의 조합에 따른 즉시형 밀 알레르기의 진단적 유용성에 대해 알아보았

다. 검사의 특이도와 민감도를 모두 고려하여 계산된 정확도(accuracy)를 기준으로 평가했을 때, 세 가지 특이 IgE 항체 모두 정확도는 91% 이상이었으며 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체를 포함한 두 종 이상의 검사 조합 시 진단의 정확도가 다소 높아짐을 알 수 있었으나, 반드시 추천되는 사항은 아니라고 판단되었다. 다만, 밀에 의한 아나필락시스 반응을 예측하기 위해서는 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체검사를 추가하는 것이 유용할 것으로 판단하였다.

본 연구는 단일의료기관 내원 환자를 대상으로 하였고 대상 환자 수가 비교적 적고 경구유발시험이 아닌 병력 청취에 의하여 즉시형 밀 알레르기를 진단하였다는 제한점이 있지만, 국내 소아 밀 알레르기 환자에서 밀 특이 IgE 항체, 글루텐 특이 IgE 항체 및 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체정량분석 결과를 이용하여 진단적 유용성을 평가하고자 시도한 첫 연구로, optimal cutoff point 각각의 양성 및 음성 예측도를 구하고 특이 IgE 항체조합에 따른 정확도의 차이를 제시했다는 점에서 의의가 있으며, 오메가-5 글리아딘 특이 IgE 항체만이 아나필락시스의 예측 인자로 고려될 수 있음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
- Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
- 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.
- 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.
- Lee SY, Kim KW, Lee HH, Lim DH, Chung HL, Kim SW, et al. Incidence and clinical characteristics of pediatric emergency department visits of children with severe food allergy. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:169-75.
- Korea Flour Mills Industrial Association. Annual per capita flour consumption [Internet]. Seoul: Korea Flour Mills Industrial Association; c 2015 [cited 2015 April 20]. Available from: <http://www.kofmia.org>.
- Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1210-8.e4.
- Lee AJ, Thalayasingam M, Lee BW. Food allergy in Asia: how does it compare? *Asia Pac Allergy* 2013;3:3-14.
- Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:238-43.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- Nilsson N, Sjolander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Vrtala S, et al. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:119-25.
- Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlstrom J, Tanaka A.

- Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis-. *Allergol Int* 2009;58:493-8.
13. Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to ω -5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:71-6.
14. Beyer K, Chung D, Schulz G, Mishoe M, Niggemann B, Wahn U, et al. The role of wheat omega-5 gliadin IgE antibodies as a diagnostic tool for wheat allergy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:419-21.
15. Lee SE, Lee SY, Jo EJ, Kim MY, Kim SH, Chang YS. Wheat-induced anaphylaxis in korean adults: a report of 6 cases. *Clin Nutr Res* 2013;2:76-9.
16. Sampson HA, Munoz-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.
17. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;6:17.
18. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102:410-5.
19. Pourpak Z, Mansouri M, Mesdaghi M, Kazemnejad A, Farhoudi A. Wheat allergy: clinical and laboratory findings. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:168-73.
20. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-9.
21. Shibata R, Nishima S, Tanaka A, Borres MP, Morita E. Usefulness of specific IgE antibodies to ω -5 gliadin in the diagnosis and follow-up of Japanese children with wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107:337-43.
22. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:634-8.
23. Makela MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, et al. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1420-30.
24. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
25. Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy* 2008;63:1536-42.