

한국인 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 임상적 특성 분석

정수지,^{1,2} 심지수,^{1,2} 김형준,¹ 손경희,^{1,2} 강성윤,^{1,2} 강민규,³ 박한기,^{1,2} 강혜련^{1,2}

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, ³충북대학교병원 내과

Analysis of clinical characteristics of food-dependent exercise-induced anaphylaxis at a single tertiary hospital

Soo Jie Chung,^{1,2} Jisu Shim,^{1,2} Hyung-Jun Kim,¹ Kyoung-Hee Sohn,^{1,2} Sung-Yoon Kang,^{1,2} Min-Gyu Kang,³ Han-Ki Park,^{1,2} Hye-Ryun Kang^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is a rare subtype of food allergy in which both sensitization to food allergen and exercise as a trigger contribute to its development. However, its pathogenesis is still under investigation. This study compared clinical features, the causative foods, and the degree of sensitization to food between FDEIA and food anaphylaxis to characterize FDEIA more clearly.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients who were diagnosed with FDEIA (n = 89) or food anaphylaxis (n = 115) between 2003 and 2015 at Seoul National University Hospital.

Results: Subjects with FDEIA more frequently had urticaria than those with food anaphylaxis (88.8% vs. 76.5%, $P = 0.024$). Whereas patients with FDEIA had less laryngeal edema than those with food anaphylaxis (12.4% vs. 30.4%, $P = 0.02$). Wheat (67.4%) was the most common causative food allergen in FDEIA, whereas seafood (40.9%) was the most common culprit food allergen in food anaphylaxis. Also, subjects with FDEIA showed a lower atopic index score than those with food anaphylaxis (0.55 ± 1.07 vs. 1.21 ± 1.82 , $P = 0.006$).

Conclusion: There were significant differences in clinical manifestation, causative food allergens and the degree of sensitization to food between FDEIA and food anaphylaxis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:436-441)

Keywords: Hypersensitivity, Immediate, Anaphylaxis, Food hypersensitivity, Allergens, Exercise

서 론

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스(food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)는 특정 음식물 섭취 후 운동 후에 발생하는 음식물 알레르기의 일종으로 드문 질환으로 알려져 있다. 일본에서 고등학생을 대상으로 시행한 한 연구에서는 0.017%의 낮은 유병률을 나타내었다.¹ 반면, 국내에서는 전체 아나필락시스의 13.2%로 상당히 높은 비중을 보이고 있으며,² 성인에서 운동과 관련된 아나필락시스 중 가장 흔하다고 보고된 바 있다.³

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스는 1979년 조개류 섭취 후 달리기로 유발된 아나필락시스 사례가 처음 보고된 이래 다양한 사례가 보고되고 있으며⁴ 국내에서는 밀,⁵ 쭉갈,⁶ 돼지고기⁷의 의존성 운동유발 아나필락시스 사례가 보고된 바 있다. 그러나 이러한 연구는 주로 단편적인 증례 보고 위주였으며 아나필락시스의 종류에 따른 빈도에 대한 연구가 부족하다.

이에 이번 연구에서는 단일기관에서 장기간에 걸쳐 진단한 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스 전수를 대상으로 임상적 특징을 분석하여, 우리나라 FDEIA 환자들의 특성을 파악하고 향후 적

Correspondence to: Hye-Ryun Kang <http://orcid.org/0000-0002-2317-4201>

Department of Internal Medicine, Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

Received: July 15, 2016 Revised: August 18, 2016 Accepted: September 2, 2016

© 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/>).

절한 진료를 위한 기초자료로 삼고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

전자의무기록검색을 통하여 2003년 4월부터 2015년 3월까지 12년간 서울대학교병원 알레르기내과 외래를 방문하여 6명의 알레르기 전문의에 의해 음식물 관련 아나필락시스로 진단 받은 전수에 대해 후향적으로 의무기록을 조사하였다.

아나필락시스는 다음의 세 가지 기준 (1) 급성 피부 또는 점막 침범 증상이 있으면서 호흡기 증상이나 혈압저하 또는 장기 기능 장애를 동반하는 경우, (2) 알레르겐으로 의심되는 물질에 노출된 후 피부, 점막이나 호흡기, 위장관 증상, 혈압 저하 중 2가지 이상이 발생한 경우, (3) 이미 알고 있는 알레르겐에 노출된 후 혈압저하가 발생한 경우 중 하나 이상을 만족하는 경우 진단하였다.⁸ 음식물과 운동 연관성은 유발 검사를 통해 확인하였으며, 노출 후 발생이 확실하고 반복될 경우 병력에 근거하여 진단하였다.

2. 방법

음식물 관련 아나필락시스로 진단된 환자 총 204명을 병력에 의해 89명의 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스와 115명의 음식물 아나필락시스(food anaphylaxis)로 구별하였다. 환자들의 성별, 연령 등과 같은 인구학적 정보를 확인하였으며, 의무기록을 통해서 알레르기 질환의 과거력 및 아나필락시스의 증상, 원인 음식물의 종류를 확인하였다. 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 경우 유발운동에 대한 자료도 수집하였다. 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스 환자의 경우 원인 식품을 피부단자시험이나 혈청 특이 IgE 검사, 유발검사까지 진행하여 진단한 경우 이들에 대한 정보도 수집하였다. 또한 아나필락시스 재발에 대비한 에피네프린 주사 처방 여부도 조사하였다.

피부단자시험은 흡입항원(유럽 집먼지진드기, 북아메리카 집먼지진드기, 긴털가루진드기, 점박이응애, Outdoor mold mixture [*Alternaria*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Aspergillusniger*, *Candida albicans*], Indoor mold mixture [*Aspergillus fumigatus*, *Mucor*, *Neurospora*, *Penicillium*], cat, dog, rat, chicken, rabbit, German cockroach, American cockroach, alder, hazel, poplar, elm, willow, ash, elder, birch, beech, oak, plane, Japanese cedar, acacia, pine, velvet, orchard, rye, timothy, Kentucky, meadow, nettle, Bermuda, ragweed, mugwort, Japanese hop, *Chrysanthemum*, dandelion, golden rod, plantain) 및 음식물 항원 55종(우유, 달걀 전체, 소고기, 돼지고기, 닭고기, 오리고기, 번데기, 홍합, 새우, 바닷가재, 게, 굴, 뱀장어, 연어, 송어, 참치, 대구, 청어, 넙치, 가자미류, 고등어, 굴비, 갈치, 명태, 꽁치, 오징어, 쌀, 통밀가루, 메밀가루, 옥수수가루,

보리, 밤, 호두, 땅콩, 대두, 아몬드, 감자, 고구마, 마늘, 무, 배추, 시금치, 토마토, 양배추, 당근, 셀러리, 오이, 버섯, 양파, 고추, 굴, 딸기, 멜론, 바나나, 배, 복숭아, 사과, 수박, 자두, 포도, 키위)에 대한 검사 결과를 분석하였다. 또한 흡입항원 및 음식물 항원에 대해 아토피 지수(atopic index, 양성반응을 보인 항원 개수), 아토피 점수(atopic score, 알레르겐/히스타민 비의 합)를 평가하였다.⁹

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 임상적 특성을 음식물 아나필락시스환자군의 특성을 비교해보았다.

3. 통계 분석

모든 측정치는 평균 ± 표준편차 또는 백분율로 나타내었고 임상적 특성은 T-검정 및 Pearson의 카이제곱 검정을 통해 비교하였다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였고 P값은 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성 및 임상 양상

89명의 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스와 115명의 음식물 아나필락시스(food anaphylaxis)의 특성 및 임상 양상을 분석한 결과 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스 환자들의 첫 증상 발생 당시 평균 연령은 31.67 ± 14.2 세였고, 남성의 비율이 51.4%였다. 음식물 아나필락시스 환자들의 경우 발병 당시 평균 연령은 41.36 ± 16.69 세, 남성의 비율은 48.6%로 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스와 유의한 차이를 보였다(Table 1).

아나필락시스 발생 당시 나타난 증상은 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군에서는 두드러기의 빈도가 88.8%로 76.5%를 보인 음식물 아나필락시스군보다 유의하게 높았다($P=0.024$). 반면 혈관 부종이나 후두부종은 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군에서 각각 46.1%, 12.4%로 음식물 아나필락시스의 59.1%, 30.4%에 비해 빈도가 낮았다($P=0.064$, $P=0.021$). 저혈압, 실신, 어지러움 등 심혈관계통의 증상의 경우 개별 증상의 빈도는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 심혈관계 증상으로 통합하였을 때 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군이 음식물 아나필락시스군에 비해 유의하게 높은 빈도를 나타내었다(68.7% vs. 38.3%, $P<0.001$).

혈액호산구 수치나 총 IgE 수치는 두 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 원인 음식물 알레르겐

원인 알레르겐은 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군에서는 밀(67.4%)이 압도적으로 많았으며, 해산물(6.1%)이 그 다음을 차

Table 1. Comparison of clinical parameters between FDEIA and food anaphylaxis

Variable	FDEIA (n=89)	Food anaphylaxis (n=115)	P-value
Age (yr)	31.67 ± 14.27	41.36 ± 16.69	<0.001
Male sex	57 (51.4)	54 (48.6)	0.015
Past history of allergic disease			
Asthma	3 (3.4)	7 (6.1)	0.373
Allergic rhinitis	16 (18.0)	27 (23.5)	0.339
Clinical manifestation			
Cutaneous	86 (96.6)	105 (91.3)	0.123
Urticaria	79 (88.8)	88 (76.5)	0.024
Angioedema	41 (46.1)	68 (59.1)	0.064
Respiratory	54 (60.7)	75 (65.2)	0.505
Laryngeal edema	11 (12.4)	35 (30.4)	0.002
Dyspnea	54 (60.7)	69 (62.5)	0.505
Gastrointestinal	16 (18.0)	27 (23.5)	0.339
Nausea/vomiting	12 (13.5)	17 (14.8)	0.792
Abdominal pain	4 (4.5)	18 (15.7)	0.011
Diarrhea	3 (3.4)	7 (6.1)	0.373
Cardiovascular	62 (69.7)	44 (38.3)	<0.001
Hypotension	37 (41.6)	37 (32.2)	0.166
Syncope	27 (30.3)	24 (20.9)	0.121
Dizziness	17 (19.1)	13 (11.3)	0.119
Genitourinary	0 (0)	4 (3.5)	0.076
Incontinency	0 (0)	4 (3.5)	0.076
Eosinophil (/mm ³)	163.79 ± 273.41	184.70 ± 187.77	0.548
Serum total IgE (IU/mL)	340.12 ± 348.43	333.07 ± 398.75	0.912
A/H ratio ≥ 1.0 to causative food	2 (5.9)	25 (40.0)	<0.001

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

FDEIA, food dependent exercise induced anaphylaxis; A/H ratio, allergen histamine ratio.

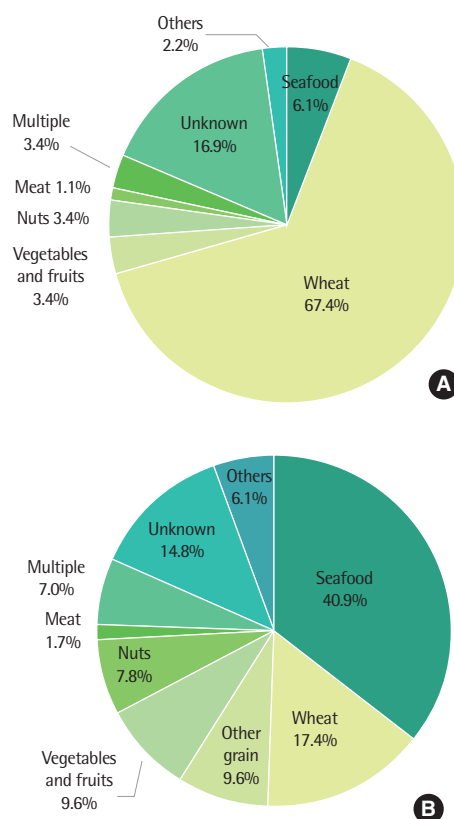
Table 2. Atopic index and atopic score of skin prick test

Variable	FDEIA (n=89)	Food anaphylaxis (n=115)	P-value
Inhalant allergens			
Atopic index	1.77 ± 4.90	2.24 ± 2.59	0.488
Atopic score	5.45 ± 10.97	8.00 ± 7.75	0.994
Food allergens			
Atopic index	0.55 ± 1.07	1.21 ± 1.82	0.006
Atopic score	3.44 ± 3.92	5.15 ± 5.98	0.061

Values are presented as mean ± standard deviation.

FDEIA, food dependent exercise induced anaphylaxis.

지하였고, 그 외 과일류(3.4%), 견과류(3.4%), 육류(1.1%)가 뒤를 이었다. 반면 음식물 아나필락시스군에서는 해산물(40.9%)이 가장 많았고, 밀(17.4%)이 두번째로 흔하였으며 그 외 곡물류(9.6%), 과일류(9.6%), 견과류(7.8%), 육류(1.7%) 순으로 나타나, 두 질환 간에 원인 음식물 알레르겐의 분포가 차이를 나타내었다(Fig. 1).

**Fig. 1.** The causative foods for patients with FDEIA (A) and food anaphylaxis (B).**Table 3.** The degree of sensitization measurement by radioallergosorbent test

Class	FDEIA	Food anaphylaxis
0	17 (37.8)	11 (20.8)
1	9 (20.0)	3 (5.7)
2	13 (28.9)	30 (56.6)
3	5 (11.1)	7 (13.2)
4	1 (2.2)	1 (1.9)
5	0 (0)	1 (1.9)
6	0 (0)	0 (0)
≥ 1	28 (62.2)	42 (79.2)*

Values are presented as number (%).

FDEIA, food dependent exercise induced anaphylaxis.

Class 0, <0.35 IU/mL; class 1, 0.35–0.69 IU/mL; class 2, 0.70–3.49 IU/mL; class 3, 3.50–17.49 IU/mL; class 4, 17.50–49.99 IU/mL; class 5, 50.00–100 IU/mL; class 6, >100 IU/mL.

*P=0.074.

3. 감작 양상 및 정도

전반적인 감작 상태를 비교하기 위해 피부단자검사를 통해 아토피 지수와 아토피 점수를 비교해보았다. 아토피 지수는 음식물 의존성 운동 유발 아나필락시스군이 0.55 ± 1.07 로 음식물 아나필락시스군의 1.21 ± 1.82 에 비해 통계적으로 유의하게 낮았고($P=0.006$), 아토피 점수도 음식물 의존성 운동 유발 아나필락시스군이 $3.44 \pm$

3.92로 음식물 아나필락시스의 5.15 ± 5.98 에 비해 낮았지만 통계적으로는 유의하지 않았다($P=0.061$). 흡입성 항원에 대한 아토피 지수 및 아토피 점수 역시 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군이 각각 1.77 ± 4.90 , 5.45 ± 10.97 로 음식물 아나필락시스군의 2.24 ± 2.59 , 8.00 ± 7.75 보다 낮은 값을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.448$, $P=0.994$) (Table 2).

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군 35명(39.3%) 및 음식물 아나필락시스 70명(60.9%)에서 음식물 알레르겐에 대한 피부단자검사(skin prick test)가 시행되었다. 각 원인 항원에 대한 감각 정도를 평가하기 위해 원인 알레르겐/히스타민 비율(allergen/histamine [A/H] ratio)을 비교한 결과, 1 이상의 값을 보이는 사례의 빈도가 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군에서 음식물 아나필락시스보다 유의하게 낮았다(2.2% vs. 21.7% , $P<0.0001$). Radioallergosorbent test로 측정된 혈청 특이 IgE 값으로 각 원인 항원에 대한 감각 정도를 평가하였을 때 class I 이상을 보인 사례가 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군에서는 62.2% (28명)로 음식물 아나필락시스군 79.2% (42명)에 비해 빈도가 낮았으나 이 차이는 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.074$) (Table 3).

밀항원에 대한 감각을 보인 군에서 오메가5 글리아딘(omega-5 gliadin) 특이 IgE가 class I 이상인 빈도는 운동유발 아나필락시스군에서 68.4% (26명)로 음식물 아나필락시스군 25.0% (6명)에 비해 유의하게 높았다($P=0.001$). 반면 밀(wheat)과 글루텐(gluten) 특이 IgE는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

4. 촉발 운동

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군에서 증상을 촉발시킨 운동은 정확한 운동 종류가 기술되지 않은 37명을 제외한 52명에 대해서 분석하였다. 운동 별로는 달리기가 가장 흔하였으며(21명), 걷기(16명), 축구(10명), 농구(5명), 등산(4명), 자전거(3명), 배드민턴(2명), 수영(1명)과 같은 유산소 운동이 대부분을 차지하였다. 위의 결과 중 총 8명은 두 가지 이상의 운동 종류에 의해 증상이 촉발되었다.

5. 유발검사

총 204명의 환자 중 63명(30.9%)에 대해 유발검사를 시행하였다. 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스 환자로 진단된 89명 중 40명(44.9%)에 대해 음식물 및 운동유발검사를 모두 시행하였고 15% (6명)에서 양성 반응을 보였다. 음식물 아나필락시스 환자 115명 중 23명(20%)에 대해 음식물 유발검사 결과를 시행하였고 87% (20명)가 양성 반응을 보였다.

6. 치료

의무 기록을 통해 아나필락시스 진단 후 에피네프린 주사가 처방

된 경우는 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군에서 27.0% (24/89), 음식물 아나필락시스는 46.1% (53/115)이었다.

고 찰

아나필락시스는 급격하게 진행되는 전신적인 중증 알레르기 반응으로, 단시간 내에 여러 가지 장기의 급격한 증상을 유발하여 적절한 처치를 하지 않으면 치명적인 경과를 초래할 수 있다. 사망률에 대해 정확한 국내 자료는 없으나 미국 통계에 따르면 매년 백만 명당 0.4명이 아나필락시스로 사망한다. 아나필락시스의 평생 유병률은 0.05%~2%로 알려져 있으며 발생률이 젊은 층을 중심으로 점차 증가하고 있다.² 따라서 아나필락시스에 대한 적절한 진단 및 치료는 어느 때보다도 중요하다. 2006년 아나필락시스 진단 기준이 제안된 이래¹⁰ 아나필락시스 진단이 보다 용이해졌으나 아나필락시스의 진단율은 여전히 낮은 수준에 머물고 있으며 에피네프린의 처방과 투약 역시 낮다.⁸

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스는 원인 식품 섭취 전후로 운동을 하였을 때 발생하는 음식물 알레르기의 일종이다. 아나필락시스는 전신적인 반응으로 저혈압, 실신, 어지러움증과 같은 심혈관계 증상이 나타날 수 있다. 이번 연구에서는 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군은 음식물 아나필락시스군에 비해 심혈관계 증상을 동반된 비율이 특징적으로 높았는데, 이러한 차이가 두 질환의 병태생리에 기인한 것인지는 아직까지 연구된 바가 없다. 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 원인 식품은 갑각류, 육류, 곡류, 견과류, 과일, 채소 등 다양하게 보고되고 있다.¹¹ 유럽 성인에서는 채소, 그 중에서 토마토가 가장 흔한 원인 음식이라고 보고되었으나¹² 일본에서 시행한 연구에서는 성인, 소아에서 모두 밀이 가장 흔한 원인 음식으로 조사되었다.^{11,13} 국내 청소년 및 성인을 대상으로 한 연구에서도 밀이 가장 흔한 원인 식품으로^{2,14} 이번 연구와 동일한 결과를 보였다. 이에 비해 음식물 아나필락시스의 경우 국내 선행 연구에 따르면 원인 식품이 해산물 혹은 밀인 경우가 많았고¹⁵⁻¹⁷, 본 연구 역시 해산물과 밀이 큰 비중을 차지하였다.

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 증상을 촉발시키는 운동은 가벼운 활동에서 조깅, 축구, 농구 등 격렬한 운동까지 다양하다.¹⁸ 이전 연구에 따르면 아주 약한 강도의 운동에 의해서도 유발이 가능한 것으로 알려져 있으며,¹⁸ 이번 연구에서도 운동의 종류가 기술된 51명 중 21명(40.4%)은 걷기로 증상이 촉발되었다고 답해 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스 환자에서는 가벼운 운동에도 주의가 필요함을 시사하였다. 원인 음식 섭취 후에 아나필락시스 발생까지의 시간도 다양한 것으로 보고되었다. 대부분의 4시간 이내에 증상이 나타나는 것으로 알려져 있으나^{19,20} 드물게 2일 이후 등 지연성 반응이 나타나는 경우도 보고되어 재발 방지를 위해 환자를 교육할 때 주의를 요한다.²¹

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 발생 기전은 현재 명확하게 알려져 있지 않다. 이번 연구에서 전반적인 감각 상태를 비교하기 위해 흡입성 항원, 음식물 알레르겐에 대한 아토피지수, 아토피 점수를 비교해보았을 때 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스는 음식물 아나필락시스보다 감각의 정도가 낮았고, 해당 음식물 항원에 대해 피부단자시험을 통한 A/H가 1 이상인 경우도 음식물 아나필락시스군에 비해 통계적으로 유의하게 적었다. 이러한 결과를 볼 때 음식물 의존성 운동 유발 아나필락시스가 IgE 매개에 의한 제1형 과민반응이 병태생리에 관여하지만, 식품항원 자체에 대한 면역반응 단독에 의한 것은 아닐 가능성을 추정할 수 있었다.

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 원인 항원으로 자주 거론되는 밀과 관련하여 몇 가지 가설이 제시되어 있다. 대표적인 가설은 운동에 의해 장점막의 투과성의 증가로 운동 전에는 흡수되지 않던 항원 성분이 운동 후에 장점막으로 흡수되어 알레르기 반응을 일으킨다는 것이다.²² 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 가장 흔한 원인 음식인 밀의 경우 질량의 특성에 따른 밀 알레르겐의 항원성이 다른 것으로 이미 보고되었던 바 있다. 밀 알레르겐은 염에 불용성(salt-insoluble)을 띠는 글루텐 단백질과 염에 용해되는(salt-soluble) 비글루텐 단백질로 구분되며, 비글루텐 단백질은 다시 수용성 알부민과 비수용성 글로불린으로 구분된다. 염 불용성 글루텐 단백질은 에탄올에 용해되는 글리아딘(gliadin)과 용해되지 않는 글루테닌(glutenin)으로 구분된다.¹³ 최근 연구에 따르면 밀 의존성 운동유발 아나필락시스에서 염 불용성이나, 에탄올에 용해되는 성질을 가진 omega-5 글리아딘이 가장 중요한 알레르겐으로 작용하며, 그 외 고분자량글루테닌(high molecular weight glutenin)이 주요 항원으로 작용하는 것으로 보고된 바 있다. 밀 의존성 운동유발 아나필락시스에서는 omega-5 글리아딘 또는 고분자량글루테닌 특이 IgE 항체가 92.3%에서 양성을 보여, 밀 특이 IgE 항체 40%에 비해 높은 비율을 보였다. 반면 아토피피부염 환자에서는 밀 특이 IgE 항체가 80% 이상에서 관찰되었으나 omega-5 글리아딘 특이 IgE는 측정되지 않아 질환에 따라 같은 식품이라도 작용하는 알레르겐이 차이가 있음을 보여준다.²³ 이번 연구에서도 밀 항원을 세분화하여 혈청 ImmunoCAP을 통해 그 감각 정도를 비교해보았을 때 omega-5 글리아딘 특이 IgE가 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스군에서 음식물 아나필락시스군에 비해 통계적으로 유의하게 큰 값을 보여 선행 연구와 같은 결과를 보였다. 이러한 결과는 omega-5 글리아딘에 대한 특이 IgE 측정이 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 진단의 도움이 될 수 있다는 기존 가설을 뒷받침한다.

그밖에 밀 의존성 운동유발 아나필락시스 발생기전에 대한 또 다른 가설들로는 운동에 의해 소화기 점막에서의 조직 transglutaminase 효소가 활성화되어 글리아딘과 가교를 형성하여 IgE 반응을 촉진시킨다는 추측, 운동 후 혈액의 재분포에 따라 흡수된 음식

물 알레르겐이 소화기 점막뿐만 아니라 피부나 골격근에 전달되어 아나필락시스 반응이 발생된다는 추측, 소화기 점막에서의 삼투압 변화에 의한 알레르기 반응이라는 추측 등이 제기되고 있다.^{11,19}

한편 밀 의존성 운동유발 아나필락시스의 기전에 대한 분자·유전체학적인 접근도 이루어지고 있다. 앞서 언급한 것처럼 주요 항원으로 작용하는 omega-5 글리아딘에서 IgE에 잘 결합하는 형태의 에피토프에 대한 분석 등이 진행된 바 있다.²² 그 외 고분자량글루테닌의 IgE에 잘 결합하는 에피토프에 대한 분석도 이루어진 바 있다.²⁴

밀 의존성 운동유발 아나필락시스 외 다른 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 경우 두부 의존성 운동유발 아나필락시스에서 beta-conglycinin IgE와의 관련성,²⁵ 벵타린 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스에서 벵타린 항원에 대한 피부단자검사 양성 반응 경향에 대한 연구²⁶ 등이 대표적이다. 이러한 결과들을 고려할 때 특정 음식물 알레르겐에 대한 IgE 매개 제1형 과민반응이 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 병태생리의 주된 병리기전으로 추정된다. 그러나 밀 의존성 운동유발 아나필락시스에 비해 단편적인 증례 위주의 연구로 제한되어 있어서 앞으로 다양한 음식물 알레르겐과 관련된 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스에 대한 연구가 필요하다.

이번 연구에서는 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 발생 원인에 대해 식품 섭취, 운동에 대해서 주로 조사하였으나 최근 연구들에 따르면 비스테로이드성항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs),²⁷ 알코올 섭취,²⁸ 추운 기후²⁹ 등도 촉발 인자로 작용함이 보고되었다. 이번 연구에서는 운동 외에 다른 촉발 인자에 대한 조사는 이루어지지 않았으나 이러한 촉발 인자를 조정함으로써 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스 조절에 도움이 될 수 있기에 향후 이에 대한 보다 심도 있는 연구가 이루어져야겠다.

음식물 관련 아나필락시스의 주된 치료는 환자 교육 및 유발 음식을 피하는 것이며, 특히 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 경우 해당 음식물 섭취 전후 운동을 피해야 한다. 일단 증상이 발생하였다면 에피네프린 근주가 가장 중요한 치료이다. 본 연구에서는 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스 27.0%, 음식물 아나필락시스는 46.1%에게 에피네프린 주사가 처방되었고, 국내의 다른 연구에서는 에피네프린 주사가 처방된 경우가 13.6%에 불과하여 향후 에피네프린 주사 처방률을 높이기 위한 대책이 필요함을 시사하였다.

이번 연구는 단일기관에서 이루어진 바 연구 대상의 수가 적고 후향적 의무기록 분석을 통한 연구로 임상 증상이나 촉발 운동의 종류가 누락되어 있는 경우도 있으며 식품 섭취와 운동 사이의 시간 간격이 정확하게 기술되어 있지 않았다. 또한 비스테로이드성항염증제, 알코올 섭취 등의 촉발 인자에 대한 조사가 이루어지지 않은 등의 한계점이 있다. 또한 그러나 일정 기간의 전수의 환자에 대해 특성과 원인 알레르겐을 분석하였다는 장점이 있으며, 같은 음

식물 관련 아나필락시스인 음식물 아나필락시스와 임상적 특성을 비교하여 차이를 확인하였다는 의의가 있다.

음식물 의존성 운동유발 아나필락시스는 드문 질환으로 대다수의 의료진들조차 질환 자체를 제대로 인지하지 못하고 있다. 향후 보다 정확한 진단과 대책을 위해 일반인 및 의료인을 대상으로 한 교육과 홍보가 선행되어야 할 것이다. 또한 전향적 연구를 통한 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스의 기전을 밝히는 연구와 보다 근본적인 대책이 필요하다.

결론적으로 음식물 의존성 운동유발 아나필락시스 전수조사를 통해 음식물 알레르겐에 대한 알레르기 반응의 일환으로 우리나라에서는 밀 알레르겐이 가장 많은 원인을 차지함을 알 수 있었으며, 운동과 무관한 음식물 아나필락시스와는 원인 알레르겐, 감각 상태에서 차이를 보이는 상이한 질환임을 확인하였다.

REFERENCES

- Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1035-9.
- Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
- Lee BJ, Ban JW, Kim YK, Cho SH, Min KU, Kim YY. Three cases of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Korean J Med* 1998;54:718-22.
- Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433-4.
- 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.
- Yoon TY, Choi KH, Lee KM, Ahn JY, Kim MK. Crown daisy-dependent exercise-induced anaphylaxis in a patient with mugwort-sensitized pollinosis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:63-6.
- Lee HH, Lee KE, Kim KE. Food allergy and anaphylaxis-2065. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in a patient with sensitization to pork. *World Allergy Organ J* 2013;6(Suppl 1): P148.
- Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37.
- Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):403-9.
- 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. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-80.
- Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2007;47:109-17.
- Romano A, Di Fonso M, Giuffrida F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
- Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström 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.
- Im JH, Kwon HY, Ye YM, Park HS, Kim TB, Choi GS, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Korea: a multicenter retrospective case study. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:203-10.
- Kim MJ, Choi GS, Um SJ, Sung JM, Shin YS, Park HJ, et al. Anaphylaxis; 10 years' experience at a university hospital in Suwon. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:298-304.
- Seo MH, Kim SH, Hong JS, Kim WY, Choe SW. Clinical features of food-induced anaphylaxis in the southeastern coasted area of Korea. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:110-5.
- Koh YI, Choi IS, Chung SU, Cho S. Clinical features of adult patients with anaphylaxis associated with food in Gwangju and Chonnam area. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:217-23.
- Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham III CO, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:123-7.
- Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:45-51.
- Tanaka S. An epidemiological survey on food-dependent exercise-induced anaphylaxis in kindergartners, schoolchildren and junior high school students. *Asia Pac J Public Health* 1994;7:26-30.
- Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 2012;67:699-704.
- Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:312-7.
- 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.
- Battais F, Courcoux P, Popineau Y, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Denery-Papini S. Food allergy to wheat: differences in immunoglobulin E-binding proteins as a function of age or symptoms. *J Cereal Sci* 2005;42:109-17.
- Adachi A, Horikawa T, Shimizu H, Sarayama Y, Ogawa T, Sjolander S, et al. Soybean beta-conglycinin as the main allergen in a patient with food-dependent exercise-induced anaphylaxis by tofu: food processing alters pepsin resistance. *Clin Exp Allergy* 2009;39:167-73.
- Miceli Sopo S, Monaco S, Giorgio V, Calvani M, Mistrello G, Onesimo R. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) by nectarine in a paediatric patient with weakly positive nectarine prick-by-prick and negative specific IgE to Pru p 3. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:201-3.
- Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461-6.
- Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F. Alcohol, IgE and allergy. *Addict Biol* 2004;9:195-204.
- Shin YS, Youn SH, Kim MC, Choi JH, Suh YJ, Suh CH, et al. A case of wheat-induced anaphylaxis in an adult. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2003;23:539-43.