

영아 아토피피부염에서 알레르기 감작과 IgE 매개 여부에 따른 임상 양상

나민선,¹ 김가람,¹ 하은교,¹ 이승진,¹ 신윤호,² 최선희,³ 정영호,¹ 이경석,¹ 지혜미,¹ 한만용¹

¹차의과학대학교 분당차병원 소아청소년과, ²차의과학대학교 강남차병원 소아청소년과, ³경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Allergen sensitization and clinical characteristics in young children with atopic dermatitis

Min Sun Na,¹ Ga Ram Kim,¹ Eun Kyo Ha,¹ Seung Jin Lee,¹ Youn Ho Sheen,² Sun Hee Choi,³ Yong Ho Jung,¹ Kyung Suk Lee,¹ Hye Mi Jee,¹ Man Yong Han¹

¹Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam; ²Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University School of Medicine, Seoul; ³Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Few studies have demonstrated the effects of aeroallergen sensitization on the development of atopic dermatitis (AD) in young children. This study aimed to investigate the sensitization rate of food and aeroallergens in AD patients under 2 years of age and to compare clinical characteristics between IgE- and non-IgE-mediated AD patients.

Methods: Children aged less than 2 years who had visited CHA Bundang Medical Center from 2013 through 2016 were enrolled. Allergen sensitization was measured by specific IgE levels for common allergens. Detailed information was obtained using an atopy questionnaire.

Results: A total of 173 patients were examined, 118 (68.2%) were male patients. The prevalence of aeroallergen sensitization under 1 year of age was 4.8% and increased to 19.5% for children aged 2 years ($P=0.005$). The mean age (13.6 ± 6.3 months vs. 9.0 ± 5.1 months, $P=0.003$) and the proportion of children born premature (15.4% vs. 2.3% , $P=0.013$) were higher in the aeroallergen-sensitized group than in nonsensitized group. Sensitization to food allergens between children aged less than 1 year and 2 years appeared to be similar (61.1% vs. 57.1% , $P=0.651$). There were no significant differences in clinical characteristics between food allergen IgE-mediated and non-IgE-mediated AD children.

Conclusion: Aeroallergen sensitization increased markedly in AD patients aged 2 years which is about 4 times that of the general population. However, there were no significant differences in clinical manifestations between allergen IgE-mediated and non-IgE-mediated AD children in both food and aeroallergens. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:128-134)

Keywords: Atopic dermatitis, Infants, Sensitization, Inhaled allergen, Food allergen

서론

아토피피부염은 영유아 시기에 가장 흔한 피부 염증 질환으로 특징적인 부위의 가려움을 동반한 피부병변을 보이며 만성 경과를 밟는다.¹ 2세 전에 약 21.5%의 영아에서 발생한다고 알려져 있으며, 중증 아토피피부염 환자의 약 55%에서 특이 항원 감작 양상을 보이며, 특히 지속성 아토피피부염 환자의 약 60%는 2세 전에 조기 항원 감작이 있다고 보고되었다.^{2,3} 지속성 아토피피부염의 위험 요인

으로는 성별이 여자인 경우, 보호자가 아토피피부염이라 판단한 경우, 2세 이후에 발병한 아토피피부염인 경우가 있고,⁴ 다른 연구에서는 생후 6개월 이내 증상이 심한 경우, 형제가 없는 아이, 호흡기 질환이 동반된 경우나 혈청 IgE 값이 높은 경우에 오래 지속된다고 하였다.³ 향후 천식 이행 가능성을 높이는 위험 요인에는 식품항원이나 흡입항원에 감작, 알레르기 가족력의 존재, 증상의 중증도가 있었다. 그러나 IgE 매개성 아토피피부염과 비 IgE 매개성 아토피피부염 환자의 임상 양상이, 식품 혹은 흡입항원 감작 여부에 따라 영아

Correspondence to: Man Yong Han <https://orcid.org/0000-0002-9077-5779>
Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea
Tel: +82-31-780-6262, Fax: +82-31-780-5239, E-mail: drmesh@gmail.com
Received: August 31, 2016 Revised: October 22, 2016 Accepted: November 8, 2016

© 2017 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/>).

시기에 어떠한 차이점을 보이는 지에 대해서는 알려진 것이 적다.

흡입항원 감작은 학동기에 25%~50%에서 양성을 보이며,^{5,6} 나이에 따라 흡입항원 감작률은 증가하는 것으로 알려져 있다.^{6,7} 흡입항원 감작은 알레르기비염 및 천식 발병의 위험 인자이며, 영아기 식품항원 감작과도 연관이 있다.⁶ 그러나 2세 미만의 아토피피부염 환자에서 흡입항원 감작률과 감작에 따른 임상 특징에 대해 알려진 것은 적다.

따라서 이번 연구의 목적은 2세 미만 아토피피부염 환자에서 식품항원과 더불어 흡입항원의 감작률을 확인하고, 식품 또는 흡입항원 감작 여부에 따른 임상 특징의 차이점을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 조사 대상

이번 연구는 2013년도 10월부터 2016년 5월까지 아토피피부염으로 분당차병원 소아청소년과 알레르기 클리닉에 방문한 2세 미만의 환아를 순차적으로 모아 후향적으로 의무기록지를 조사하였다. 연구 대상자는 의사로부터 아토피피부염을 이미 진단받았거나 외래 방문 당시 이에 합당한 소견이⁸ 있는 경우로 하였다. 30일 이내에 경구 스테로이드 치료를 받은 경우, 6개월 이내에 면역 억제 치료를 받은 경우, 천식이나 아토피피부염이 아닌 이유로 스테로이드 치료를 받은 경우, 심각한 다발성 장기 질환이나 면역 질환이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 이번 연구는 분당차병원 임상시험윤리위원회의 심의를 거쳐 대상자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

2. 면역특이항원(ImmunoCAP)검사

면역특이항원검사는 보호자가 의심하고 있는 식품이나 환경을 우선적으로 선택하여서 검사하였다. 만일 보호자가 원인 식품에 대해서 잘 모른다면 흔히 알려진 항원인 우유, 계란, 땅콩, 대두와 밀 검사를 시행하였고⁹ 총 6종 이내의 항원을 선택하되 흡입항원검사를 한 종류를 포함하도록 하였다. 만일 소아가 여러 종류의 식품항원이 의심되면 흡입항원검사는 보류하였다. CAP assay (Pharmacia, Uppsala, Sweden)로 혈청 내 항원 특이 IgE 항체 농도를 측정하여 0.35 kIU/L 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 검사에서 한가지 이상 양성 소견을 보이는 경우 IgE 매개성 반응으로 정의를 하였다.

3. 설문 조사

구조화된 설문 문항을 통해 가족력과 과거력, 혼란 변수들에 대해서 조사하였다. 이에는 대상 환자의 출생 체중, 현재 체중, 형제 자매 알레르기 과거력, 부모의 알레르기 과거력(기관지 천식, 아토피피부염, 알레르기비염), 출생 후 의사로부터 세기관지염과 아토피피부염을 진단받은 과거력, 식이 제한 여부, 최근 2주 내 보습제 사용 횟수와 종류, 최근 2주 내 국소 스테로이드 사용 횟수와 종류, 기

타 다른 치료, 증상 악화 요인(식품, 더운 공기 또는 땀, 에어컨 또는 찬공기, 새집 이사 또는 수리, 다른 집 이사, 놀이방이나 어린이집, 집안의 곰팡이, 외부로 장거리여행, 열과 기침 등의 감염 소견)에 대해서 조사하였다. 모유 수유 여부는 생후 6개월 이상 모유 수유를 하였거나, 환아가 연령이 6개월 미만인 경우 검사 당시에도 모유 수유만 하고 있는 경우로 하였다.

4. 아토피피부염 증상 점수와 발생 시기

피부 증상 점수는 환아가 병원에 방문 당시 보호자 설문지를 통해 "피부 병변이 심한 정도를 10점 만점 기준으로 체크해 주세요"라는 질문을 통해서 조사하였다. 먼저 최근 한달 동안 피부 상태가 얼마나 심했는지 점수를 0점부터 10점까지로 하여 10점이 가까울수록 심한 것으로 하였다(symptom score, SS). 출생 후 1개월부터 12개월까지는 한달 단위로, 12개월 이후에는 전체 점수를 환산하여 피부 증상 점수를 기록하도록 하였다. 이후 이를 세 개의 그룹으로 나누어 3개월 미만은 그룹 1, 4~12개월은 그룹 2, 12~24개월은 그룹 3으로 하여 분석하였다. 각 그룹의 증상 점수는 해당 개월의 평균 값으로 하였다. 만일 환자 연령이 6개월이면 6개월까지만 점수를 기록하였다. 피부 증상 점수가 3점 이상일 때를 아토피피부염 증상 발생 시점으로 보았다.

5. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하였다. 명목변수에 대해서는 교차분석(Pearson chi-square test), 연속변수에 대해서는 독립 변수 *t* 검정(independent *t*-test)을 사용하였다. 흡입 또는 식품항원 감작 여부와 연관이 있는 여러 위험 인자의 위험성과 잠재적 교란 요인을 분석하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 흡입항원과 식품항원 IgE 검사 양성의 일치율은 교차분석의 일치율 kappa 값으로 조사하였다. 연령군에 따른 피부 증상 점수를 비교하기 위하여 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance)을 사용하였고 Bonferroni 사후검정을 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미가 있다고 하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 특징

설문지를 시행한 2세 미만의 소아 총 194명 중 연구 제외 기준에 해당하는 환자는 없었으며, 보호자가 알레르기항원검사에 동의한 173명(89.2%)을 대상으로 연구를 진행하였다. 평균 월령은 9.1 ± 5.2 (평균 ± 표준편차)개월, 남자가 68.2% (n=118)이었다. 과거력에서 병원 방문 전 의사로부터 아토피피부염으로 진단받은 환아는 43.9% (n=76)였다. 가족력은 알레르기비염, 천식, 아토피피부염 순

Table 1. Baseline characteristics of study population

Characteristic	Total (n=173)
Male sex	118 (68.2)
Age (mo)	9.1 ± 5.2
Past history	
Birth weight (kg) (n=168)	3.2 ± 0.4
Preterm	7 (4.0)
Asthma or wheezing	22 (12.7)
Atopic dermatitis diagnosed by doctor	76 (43.9)
Breast feeding	88/141 (62.4)
Family history	
Parental allergic rhinitis	75 (43.4)
Parental atopic dermatitis	34 (19.7)
Parental asthma	8 (4.6)
Parental other allergies	38 (22.0)

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

으로 높았고 알레르기 가족력을 하나라도 가진 경우는 72.3%였다 (Table 1).

2. 특이 IgE 항원 유형률

총 31종의 식품항원과 10종의 흡입항원검사를 시행하였다. 식품 항원검사는 연구대상자 모두에서 시행되었고 흡입항원검사는 145명(83.8%)에서 시행하였다. 5회 이상 검사를 시행한 항원 특이 IgE 항체 양성률은 Fig. 1과 같다. 식품 특이 IgE 매개성 아토피피부염 환아는 104명(60.1%)이었고, 남자가 68.3% (n=71)였다. 검사 항목 중 양성률이 가장 높았던 항원은 계란(91/167, 52.6%)이었고 우유 (n=57/167, 32.9%), 대두(n=28/125, 22.4%), 땅콩(n=33/156, 21.2%)과 밀(n=23/142, 16.2%) 순이었다. 다른 종류의 식품항원은 총 26종, 78회 검사에서 21회 양성을 보여 26.9% 양성률을 보였다.

이와 달리 흡입항원 특이 IgE는 145명 검사 중 13명이 양성(9.0%) 이었다. 이 중 가장 많이 시행한 검사는 세로무늬먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*)와 큰다리먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*)로 양성률은 각각 6.7% (6/89), 5.5% (n=3/55)로 식품 항원 감작률보다 낮았다. 집먼지진드기 이외 다른 흡입항원은 총 10종으로 14.3% (n=4/28) 감작률을 보였고 이 중 애완동물(개, 고양이)항원 감작률이 27.3% (n=3/11)로 높았다.

흡입항원 양성인 13명 중 10명(76.9%)에서 식품항원 양성을 보였고 두 검사의 양성 일치율은 0.063으로 통계적인 차이는 없었다 (P=0.133).

3. 식품과 흡입항원 특이 IgE 반응에 따른 임상 특징

식품 특이 IgE 매개성 아토피피부염 환아는 호산구(700.4 ± 684.2 cells/mm³ vs. 448.8 ± 346.9 cells/mm³, P=0.005)와 총 IgE 수치(129.9 ± 232.6 kIU/L vs. 26.1 ± 87.3 kIU/L, P=0.001)가 비매

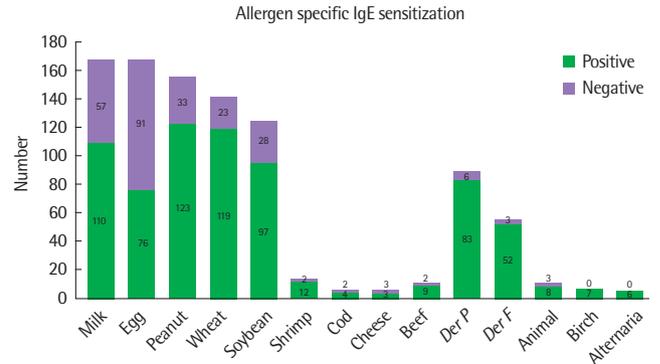


Fig. 1. Allergen specific IgE sensitization rates of food and aeroallergens. Aeroallergen specific IgE levels of 31 food allergens and 10 aeroallergens were measured in 173 children. The figure shows the test items of more than 5 times. Positive means specific IgE ≥ 0.35 kIU/L. Der p, *Dermatophagoides pteronyssinus*; Der f, *Dermatophagoides farinae*.

개성 환자군보다 높았으나 알레르기 과거력과 가족력, 아토피피부염 증상 점수와 시작 시점, 악화 요인 등 임상 특징에서는 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

이와 달리 흡입항원 특이 IgE 매개성 아토피피부염 환자군은 비매개성 환자군에 비해 나이(13.6 ± 6.8개월 vs. 9.0 ± 5.1개월, P=0.003)가 더 많았고, 출생 체중(2.9 ± 0.4 kg vs. 3.2 ± 0.4 kg, P=0.005)이 더 작고 미숙아가 많았으며(15.4% vs. 2.3%, P=0.013) 총 IgE 값이 높았다(284.8 ± 327.1 kIU/L vs. 50.9 ± 118.9 kIU/L, P<0.001). 그 외 알레르기 과거력과 가족력, 임상 특징 등은 차이가 없었다(Table 3).

4. 피부 증상 점수와 아토피피부염

보호자가 피부 증상을 회상하여 출생 후부터 한달 단위로 평가한 점수는 월령이 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였다. 출생 1-3개월(그룹 1)까지와 4-12개월(그룹 2), 12개월 이후(그룹 3) 평균 점수에서 모두 의미 있는 차이가 있었다(그룹 1 vs. 그룹 2, P=0.035, 그룹 1 vs. 그룹 3, P<0.001, 그룹 2 vs. 그룹 3, P<0.001) (Fig. 2). 보호자가 아토피피부염 증상을 인지하기 시작하는 시점의 평균 점수는 3.4점이었다. 아토피피부염의 악화 원인으로 지목한 것은 식품이 가장 많았고 다음으로는 땀, 더운 공기, 감기 또는 발열 순이었다 (Fig. 3). 보호자가 식품으로 지목한 원인 요인과 식품알레르기 항원 감작 간의 일치율은 0.113으로 매우 낮은 일치도를 보였다 (P=0.154). 식품 또는 흡입항원 감작 여부와 피부 증상 점수와는 통계적인 차이가 없었다(P=0.995, P=0.444).

5. 아토피피부염과 Vitamin D

혈청 25-OHD 수치가 20 ng/mL 미만인 경우를 결핍군으로 정의하였을 때 비타민 D 결핍군은 43.1% (n=72/167)였다. 비타민 D 결

Table 2. Comparison of demographic characteristics by food allergen sensitization

Characteristic	Fs IgE-P (n= 104)	Fs IgE-N (n=69)	P-value
Male sex	71 (68.3)	47 (68.1)	1.000
Age (mo)	9.5±5.0	8.6±5.5	0.273
Past history			
Birth weight (kg)	3.3±0.5 (n= 100)	3.2±0.4 (n=68)	0.115
Preterm	4 (3.8)	3 (4.3)	1.000
Asthma or wheezing	12 (11.5)	10 (14.5)	0.643
Atopic dermatitis diagnosed by doctor	48 (47.1)	28 (40.6)	0.436
Breast feeding	57/85 (67.1)	31/56 (55.4)	0.160
Family history			
Parental allergic rhinitis	48 (46.2)	27 (39.1)	0.434
Parental atopic dermatitis	20 (19.2)	14 (20.3)	1.000
Parental asthma	6 (5.8)	2 (2.9)	0.479
Parental other allergies	21 (20.2)	17 (24.6)	0.574
Symptom score (SS)	6.5±2.4	6.5±2.5	0.995
Onset age (mo), SS ≥3	3.6±2.9	4.0±3.5	0.332
Aggravation factor			
Food	65/97 (67.0)	34/61 (55.7)	0.154
Sweating	20/97 (20.6)	15/61 (24.6)	0.558
Infection	19/97 (19.6)	6/61 (9.8)	0.102
Eosinophil count (/mm ³)	700.4±684.2	448.8±346.9	0.005*
Vitamin D (ng/mL)	20.9±10.6	22.7±10.1	0.287
Total IgE (kU/L)	129.9±232.6	26.1±87.3	0.001*

Values are presented as number (%) or mean± standard deviation.
 Fs IgE-P, food allergen specific IgE-positive; Fs IgE-N, food allergen specific IgE-negative.
 *P<0.05.

Table 3. Comparison of demographic characteristics by aeroallergen sensitization

Characteristic	As IgE-P (n= 13)	As IgE-N (n= 132)	P-value
Male sex	8 (61.5)	94 (71.2)	0.466
Age (mo)	13.6±6.8	9.0±5.1	0.003*
Past history			
Birth weight (kg)	2.9±0.4	3.2±0.4 (n= 128)	0.005*
Preterm	2 (15.4)	3 (2.3)	0.013*
Asthma or wheezing	2 (15.4)	16 (12.1)	0.734
Atopic dermatitis diagnosed by doctor	7 (53.8)	54 (41.2)	0.380
Breast feeding	5 (38.5)	66/105 (62.9)	0.090
Family history			
Parental allergic rhinitis	6 (46.2)	55 (41.7)	0.755
Parental atopic dermatitis	2 (15.4)	27 (20.5)	0.663
Parental asthma	1 (7.7)	4 (3.0)	0.379
Parental other allergies	4 (30.8)	27 (20.5)	0.387
Symptom score (SS)	7.1±1.5	6.6±2.4	0.444
Onset age (mo), SS ≥3	3.5±3.6	3.8±3.2	0.816
Aggravation factor			
Food	9 (69.2)	70 (59.8, n= 117)	0.510
Sweating	2 (15.4)	27 (23.1, n= 117)	0.527
Infection	4 (30.8)	16 (13.7, n= 117)	0.105
Eosinophil count (/mm ³)	706.8±525.6	559.0±577.1	0.376
Vitamin D (ng/mL)	22.2±10.1	22.3±10.3 (n= 129)	0.969
Total IgE (kU/L)	284.8±327.1	50.9±118.9 (n= 131)	0.000*

Values are presented as number (%) or mean± standard deviation.
 As IgE-P, aeroallergen specific IgE-positive; As IgE-N, aeroallergen specific IgE-negative.
 *P<0.05.

핍 여부와 아토피피부염 증상 점수, 발병 시기, 알레르기 가족력 등은 차이가 없었다. 결핍군은 정상군에 비해 모유 수유율(87.3% [n=55/63] vs. 42.5% [n=31/73], $P<0.001$), 우유 항원 감작 양성률 (41.4% [n=29/70] vs. 25.3% [n=23/91], $P=0.03$)이 높았다(Table 4).

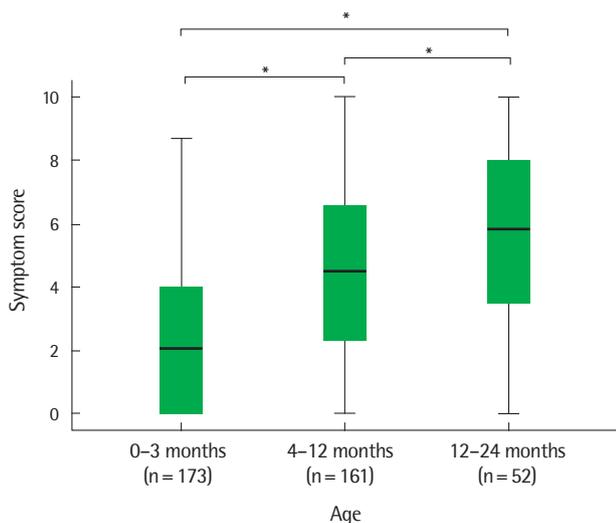


Fig. 2. Comparison of symptom scores between different age groups. Symptom scores were measured every month after birth using questionnaires answered by parents. Total 173 subject's symptom score were divided to 3 groups (0 to 3 months, 4 to 12 months, and 12 to 24 months) and the average symptom scores of each group were compared. Box=25th and 75th percentiles; bars=min and max values. P -values refer to the comparisons indicated by the marker (Bonferroni, * $P<0.05$).

Table 4. Comparison of demographic characteristics by vitamin D deficiency

Characteristic	Vit D-def (n=72)	Vit D-nor (n=95)	P -value
Male sex	49 (68.1)	67 (70.5)	0.731
Age (mo)	8.3±4.9	9.6±5.4	0.108
Past history			
Birth weight (kg)	3.2±0.4	3.2±0.4	0.450
Preterm	2 (2.8)	4 (4.2)	0.622
Asthma or wheezing	11 (15.3)	11 (11.6)	0.484
Atopic dermatitis diagnosed by doctor	36 (50.0)	39 (41.5)	0.275
Breast feeding	55/63 (87.3)	31/73 (42.5)	0.000*
Sensitization			
Food	48/72 (66.7)	51/95 (53.7)	0.091
Milk	29/70 (41.4)	23/91 (25.3)	0.030*
Egg	43/70 (61.4)	44/91 (48.4)	0.099
Aeroallergen	5/58 (8.6)	8/84 (9.5)	0.854
<i>Der p</i>	4/35 (11.4)	2/53 (3.8)	0.210
<i>Der f</i>	1/23 (4.3)	2/29 (6.9)	1.000
Symptom score (SS)	6.4±2.4	6.7±2.4	0.301
Onset age (mo), SS ≥3	3.5±3.2	3.9±3.2	0.434

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

Vit D-def, vitamin D deficiency; Vit D-nor, vitamin D normal; *Der p*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Der f*, *Dermatophagoides farinae*.

* $P<0.05$.

고찰

최근 증가하는 알레르기 질환의 유병률은 아토피피부염으로 시작하여 천식이나 알레르기비염과 같은 호흡기 알레르기로 진행되는 아토피 행진의 특성으로 인해, 어린 연령에서부터 질환의 관리와 향후 위험 요인 파악의 중요성이 부각되고 있다.¹⁰ 이번 연구는 2세 미만의 아토피피부염 환자에서 기존에 잘 알려진 식품 항원뿐만 아니라 흡입항원 감작물을 함께 조사하였으며, 식품과 흡입항원 각각의 IgE 매개 여부에 따른 임상 특징에 대해 확인한 연구라는 점에서 의의를 갖는다.

이번 연구에서 아토피피부염 환자의 식품항원 감작률은 1세 미

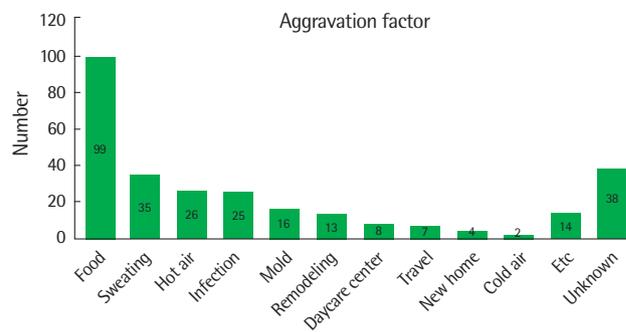


Fig. 3. Parent reported causes of atopic dermatitis answered by questionnaires. Total 173 subjects participated and multiple responses were allowed. Remodeling means remodeling of their house. New home means moving to a new house.

만과 1-2세 사이에서 큰 변화가 없는데 반해 흡입항원 감작률은 1세 미만은 4.8%였으나 1-2세에서는 19.5%로 크게 증가하였다. 잘 알려진 대로 알레르기 질환이 있는 환자뿐만 아니라 일반 인구에서도 나이가 많아짐에 따라 흡입항원 감작률은 증가하게 된다.¹¹ 그러나 영아 연령에서 감작률의 증가 추세는 잘 알려져 있지 않다. 출생 코호트 연구에서 1세에 약 2%, 2세 경에 약 5%로 보고된 일반 인구의 흡입항원 감작률과⁶ 비교하면, 이번 연구를 통해 아토피피부염 환자에서 흡입항원의 감작률이 1-2세에 빠르게 증가함을 확인할 수 있었다.

다른 연구에서 아토피피부염 환자의 식품알레르기 감작률은 약 47%로⁵ 이번 연구와 유사하였고, 가장 흔한 항원으로 계란, 우유, 대두, 밀 순으로 보고하여¹¹ 이번 연구와 일치하였다. 이번 연구에서 자가 보고 항원과 감작 간의 일치율이 매우 낮았던 것은, 보호자가 보고한 의심 식품항원인 치즈, 새우, 소고기, 고등어 등에 감작된 환자는 모두 다른 종류의 식품항원에도 감작이 있는 다감작 환자였기 때문으로 생각하며, 이와 유사하게 Makhija 등¹²은 식품항원 감작 패턴에 관한 연구에서 자가 보고된 의심 항원의 실제 감작률은 10%-55% 정도로 나타났으며 식품 특이 IgE 값과 자가 보고는 연관성이 낮다고 보고하였다.

아토피피부염 환자의 흡입항원 양성률에 관한 연구에서는¹⁰ 2세 미만의 환자에서 집먼지진드기 감작률은 11%, 고양이 감작률은 39%로 보고하였는데 우리 연구의 6.3% (n=9/144), 250% (n=1/4)와 유사한 분포를 보였다. 집먼지진드기와 고양이 항원 감작은 모두 향후 천명음의 위험 인자로 알려져 있으며,¹⁰ 가정에서 고양이를 키우지 않더라도 공기 중의 적은 양의 고양이 항원으로도 IgE 항체 생성의 충분한 농도가 된다고 알려져 있다.¹³⁻¹⁵ 이번 연구에서 애완동물 항원 감작을 검사한 대상자 수가 적었기에, 앞으로 집먼지진드기와 더불어 애완동물 항원의 연령별 아토피 환자의 감작률과 천명 발생과의 연관성에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

식품항원 IgE 매개 아토피피부염 환아는 혈액검사상 총 IgE와 호산구 수가 높았다. 그 외 모유 수유력, 알레르기 과거력, 가족력, 아토피피부염 증상 점수, 시작 시점, 보습제와 국소스테로이드 치료, 악화 원인 등은 흡입 또는 식품항원 모두에서 IgE 매개와 비매개 군에서 통계적인 차이가 없었다.

반면 흡입항원 IgE 매개 아토피피부염 환아는 병원에 방문 당시 연령이 높고 미숙아가 많으며 출생 체중이 작고 혈액검사상 총 IgE 값이 높았다. 미숙아 출생력은 회귀분석으로 혼란변수를 통제한 상태에서 의미 있는 차이를 보였다. 잘 알려진 대로 재태 주수가 늘어날수록 특이 항원에 대한 태아의 면역반응이 증가하며¹⁶, 장의 비면역적 방어 체계도 미숙아가 만삭아보다 불완전하여¹⁷ 이러한 미성숙한 면역, 장관 체계가 미숙아의 아토피 감작 위험성을 높이는 것으로 보인다. 그러나 만삭아와 미숙아의 아토피 위험성에 관한 다른 연구에서는 미숙아의 아토피 위험도가 만삭아보다 낮거

나, 관련이 없는 경우 모두 보고하였다.^{18,19} 이번 연구에서는 흥미롭게도 미숙아에서 식품항원 감작은 차이가 없었으나 흡입항원은 의미 있는 차이를 보였다. 우리 연구는 아토피피부염을 가진 환자를 대상으로 한 점과 미숙아 대상군의 수가 적은 점을 고려하였을 때 추후 미숙아 출생력과 식품, 흡입항원 감작 양상과 아토피피부염 발병에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

아토피피부염과 아토피 행진에 관한 연구에서 Rhodes 등^{20,21}은 100명의 영아를 22세까지 추적 관찰하여 천식 발병의 주요 위험 요인으로 1세 이전의 식품항원 감작(odd ratio, 12.3)과 2세 이전의 흡입항원 감작(odd ratio, 4.6)을 보고하였다. 또한 94명의 아토피피부염 환자를 8년 동안 추적 관찰한 연구에서²² 기관지천식은 43%, 알레르기비염은 45%에서 발병하였다고 보고하였으며 주요 위험 요인으로는 아토피피부염의 중증도, 높은 혈청 총 IgE와 특이 IgE 값이 있었다. 독일과 일본의 연구에서도 유사하게^{11,23,24} 기관지천식 발병의 위험 요인으로 지속성 아토피피부염과 조기 감작을 보고하였다. 따라서 이와 같은 식품, 흡입항원 조기 감작이 우리나라 영아 아토피피부염 환자의 예후에 미치는 영향을 알아보기 위해, 추가적인 전향적 대규모 연구가 필요할 것으로 생각한다.

아토피피부염의 중증도의 지표로 사용한 보호자가 평가한 증상 점수는 식품과 흡입항원 모두에서 감작 유무에 따른 차이는 없었다. 한달 단위로 평가한 증상 점수의 변화를 생후 3개월, 12개월, 24개월 기준으로 나누어 비교하였을 때 3개월 이후에 증상이 확연하게 드러나며 보호자가 인지하는 점수의 차이가 있었다. 이번 연구에서 감작 양성군과 현재 아토피피부염 증상 점수의 차이는 없었지만, 지속성 아토피피부염의 위험 인자로 조기 항원 감작이 잘 알려져 있는 것을 고려하여 이들 감작 양성군의 전향적 추적 연구가 필요할 것이다.

최근 국내외 여러 연구에서 알레르기 질환의 발병과 면역 기전에서 비타민 D의 역할과 중요성이 강조되고 있다.²⁵ 이번 연구에서 비타민 D 결핍과 아토피피부염과의 연관성을 추가로 확인하였으며, 결핍군은 정상군에 비해 모유 수유력과 우유 항원 감작 양성률이 높았다. 그러나 아토피피부염 증상 발생 시기, 중증도와 알레르기 가족력, 흡입항원 감작 등은 차이가 없음을 확인하였다. 향후 비타민 D 결핍과 식품, 흡입항원 감작에 대한 연구가 추가로 필요할 것으로 생각한다.

이번 연구는 대조군이 없고 흡입항원 양성군 수가 적기에 이 연구 결과를 국내 표본자료로 활용하는 데에는 제한점이 있다. 또한 아토피피부염의 중증도를 파악하는 지표로 보호자가 평가한 증상 점수를 활용하였기에 객관성이 부족하고 리콜 바이어스가 개입될 수 있다. 그리고 항원 감작의 진단 방법으로 피부반응검사, 이중맹검 위약 대조 식품유발시험 등을 임상적인 어려움으로 실시하지 못하였고 혈청 특이 IgE 검사 개수가 제한되었기에 비 IgE 매개 아토피피부염 환자군이 과대 측정되었을 수 있다. 향후 보다 많은 환자

를 대상으로 한 흡입항원검사와 표준화된 중증도 지표를 이용한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 이번 연구는 2세 미만 아토피피부염 환자의 식품과 흡입항원의 감작률, 위험 요인과 임상 특징을 보여준 연구이다. 2세 미만 소아 아토피피부염 환자의 흡입항원 감작률은 1-2세 사이에 빠르게 증가하여 일반 인구의 약 4배에 이른다. 흡입항원 감작의 위험 요인으로는 미숙아 출생력이 있었고, 그 외 식품과 흡입항원 모두 IgE 매개와 비매개 환자군 간에 의미 있는 임상 특징의 차이점은 보이지 않았다. 앞으로 객관적인 지표를 활용한 영아 아토피피부염 환자의 흡입항원 감작률과 질환의 중증도와 예후, 임상 특징에 관한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6 Suppl):S118-27.
2. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
3. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:464-70.
4. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JL. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:681-7.e11.
5. Chiu CY, Huang YL, Tsai MH, Tu YL, Hua MC, Yao TC, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to atopic diseases in early childhood: a birth cohort study. *PLoS One* 2014;9:e102809.
6. Just J, Deslandes-Boutmy E, Amat F, Desseaux K, Nemni A, Bourrat E, et al. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:668-73.
7. Sybilski AJ, Zalewska M, Furmańczyk K, Lipiec A, Krzych-Fałta E, Samoliński B. The prevalence of sensitization to inhalant allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:e81-5.
8. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:947-54.e15.
9. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BM, Blok JL, Schuttelaar ML, Niggemann B, Werfel T, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:334-8.
10. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, Xin W, Patrie J, Heymann PW, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1160-70.
11. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9.
12. Makhija MM, Robison RG, Caruso D, Cai M, Wang X, Pongracic JA. Patterns of allergen sensitization and self-reported allergic disease in parents of food allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:382-6.e1.
13. Gulbahar O, Sin A, Mete N, Kokuludag A, Kirmaz C, Sebik F. Sensitization to cat allergens in non-cat owner patients with respiratory allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:635-9.
14. Bollinger ME, Eggleston PA, Flanagan E, Wood RA. Cat antigen in homes with and without cats may induce allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:907-14.
15. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedrén M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1012-7.
16. Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:109-16.
17. Kuitunen M, Savilahti E, Sarnesto A. Human alpha-lactalbumin and bovine beta-lactoglobulin absorption in infants. *Allergy* 1994;49:354-60.
18. Siltanen M, Kajosaari M, Pohjavuori M, Savilahti E. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:229-34.
19. Kvenshagen B, Jacobsen M, Halvorsen R. Atopic dermatitis in premature and term children. *Arch Dis Child* 2009;94:202-5.
20. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:176-80.
21. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
22. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
23. Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, Katamura K, Ito S, Hirao T, et al. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:265-70.
24. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002;3:265-72.
25. Hollams EM. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:228-34.