

한국 소아 아나필락시스의 연구 현황과 과제

이수영^{1,2}¹아주대학교 의과대학 아주대학교병원 소아청소년과, ²수원시환경성질환아토피센터

The past, present, and future of research on anaphylaxis in Korean children

Sooyoung Lee^{1,2}¹Department of Pediatrics, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, Suwon; ²Suwon Center for Environmental Disease and Atopy, Suwon, Korea

Anaphylaxis is a serious, life-threatening hypersensitivity reaction that is rapid in onset and might cause death when not treated promptly. Recently, the prevalence of anaphylaxis has been increasing worldwide, especially in children, and food-induced anaphylaxis is rapidly increasing. With the establishment of the Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease in 1987, awareness of anaphylaxis has been heightened in Korea as well. Initially, it was considered a clinical form of food or drug hypersensitivity, but not a single disease entity. After the second symposium on anaphylaxis in 2006 and the World Allergy Organization guideline on anaphylaxis in 2011, research more focused on anaphylaxis is ongoing. The study of anaphylaxis in Korean children was initially restricted to case reports due to novel triggers. Thereafter, research on the age-specific prevalence of anaphylaxis was conducted using the national big data and more recently, a large-scale hospital-based multicenter study was conducted. Also, reliable data on food-induced anaphylaxis have been attained through a large-scale multicenter case study and a population-based epidemiological study on food allergy and currently, a prospective multicenter anaphylaxis registry has been launched funded by Korea Centers for Disease Control and Prevention. These series of studies have contributed to the international competitiveness in pediatric anaphylaxis research. However, there are still unmet needs such as diagnosis, severity, treatment or intervention of anaphylaxis, education for the prevention of recurrence, and establishment of policies for social safety. Further studies addressing these issues will contribute to improvement of quality of life and overcoming of the disease. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6 Suppl 1:S21-30)


Keywords: Anaphylaxis, Childhood, Hospital, Population, Prospective registry

서론

아나필락시스(anaphylaxis)는 급격하게 진행되는 전신적인 중증 알레르기반응으로, 단시간 내에 여러 장기에 급성 알레르기 증상을 유발하여 적절한 치료가 이루어지지 못하면 사망에 이를 수 있는 중요한 질환이다.^{1,2} 유럽과 북미에서 아나필락시스의 평생 유병률은 0.05%~2%, 발생빈도는 인구 100,000명당 3.2~58.9명으로 다양하게 보고되었다. 아나필락시스는 전 연령에서 고루 발생하지만 최근 젊은 연령에서 급속히 증가하고 있으며, 특히 소아청소년에서는 식품유발성아나필락시스가 급속히 증가하고 있으며 이로 인한

입원이 급증하였다.³⁻⁸

1987년 대한 소아알레르기 호흡기학회가 창립된 이후 1990년 초 경부터 국내에서도 소아청소년의 아나필락시스에 대한 관심이 시작되었고 학회의 심포지엄 주제로 선정되거나 간헐적이지만 꾸준히 학술 보고가 이루어졌다. 필자가 조사한 바로는 국내 첫 아나필락시스 증례보고는 1983년 강석영 교수팀의 “번데기에 의해 발생한 아나필락시스” 증례이며,⁹ 1990년도까지는 ‘아나필락시스’라는 용어를 흔히 사용하지 않고, 주로 ‘페니실린 쇼크’ 또는 ‘특이체질’이라는 용어로 표현되는 경우가 많았다. 또한 1990년대 이후에도 한동안은 아나필락시스를 하나의 질환으로 인식하기보다는 식품

Correspondence to: Sooyoung Lee  <https://orcid.org/0000-0003-1734-4101>
Department of Pediatrics, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5160, Fax: +82-31-219-5169, E-mail: jsjs87@ajou.ac.kr
• 이 논문은 대한 소아알레르기 호흡기학회 30주년 기념 논문임.
Received: December 22, 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/>).

알레르기 혹은 약물알레르기의 한 임상 형태로 인식하여 오다가, 2006년 미국 제2차 식품알레르기·아나필락시스 심포지엄보고²와 2011년 세계알레르기기구(World Allergy Organization)의 아나필락시스 가이드라인¹⁰이 널리 보급된 후부터 하나의 독립된 질환으로 연구되고 있다. 특히 소아에서 아나필락시스는 식품알레르기와의 연관되어 매우 중요한 질환으로 강조되고 있으며, 국내에서도 유사한 현황이다. 1992년에는 편복양 교수가 운동유발성아나필락시스를 주제로, 1998년에는 이하백 교수가 아나필락시스의 진단과 치료에 대하여 대한 소아알레르기 호흡기학회 학술대회에서 강의하였다. 한편 1997년 이기영, 김규언 교수팀은 속발형 식품알레르기 환자에서 개방 경구유발시험 결과를 보고하면서 메밀에 의하여 발생한 아나필락시스 환자 3명을 기술하였다.¹¹ 이처럼 필자가 전임의 수련을 받기 시작한 1991년 전후에는 국내에서 아나필락시스에 대한 중요성이 대두되기 시작한 때이고, 각 기관별로 새로운 원인에 의한 아나필락시스 발생건에 대한 단일 증례보고들이¹²⁻¹⁸ 이어졌다. 그 후 단일기관에서 수년간의 환자 경험을 종합하여 분석한 중간 규모의 임상 특성 연구들이 보고되었고, 소아청소년에서 식품이나 운동유발성아나필락시스에 대한 단일 기관 연구보고도 있다.¹⁹⁻²² 또한 건강보험심사평가원의 big data 분석을 통하여 인구 10만 명당 아나필락시스의 발생 건수를 조사한 4건의 유병률 조사 연구가 있으며,^{3,23-25} 최근에는 아나필락시스의 원인, 임상 특성, 치료 등을

상세 증례기록지를 통하여 조사 분석한 다양한 국내 연구들이 진행되었고, 아나필락시스 진단의 적절성, 치료제 사용의 실제 등 대규모 다기관 후향적 연구가 이루어져 국내 소아청소년 아나필락시스에 대한 폭넓고 중요한 정보를 제공하였다.²⁶⁻²⁸ 나아가 현재 질병관리본부의 ‘호흡기·알레르기질환과’의 제안으로 다기관 전 연령, 전향적 아나필락시스 환자등록 연구가 진행 중이며, 대한 소아알레르기 호흡기학회의 ‘식품알레르기·아토피피부염 연구회’를 중심으로 아나필락시스 환자 부모의 외상 후 스트레스 정도를 조사하는 전향적 연구가 진행 중이며 이러한 일련의 국내 아나필락시스 연구 흐름은 Fig. 1에 요약하였다.

아나필락시스에 대한 가이드라인은 미국, 유럽, 일본 등에서 해당 지역의 환자 임상을 반영하여 독자 제작되어 활용 중이다.^{2,29-31} 그러나 국내에서는 아직 제작되어 있지 않으며, 더욱이 소아청소년 아나필락시스는 성인과는 원인, 임상 특징, 예후에서 차이가 많이 나고, 상세 연령군별로도 각기 다른 특징을 나타내어, 국내 소아청소년 대상 아나필락시스 연구가 강력히 요구되는 시점이다. 한편 최근 수십 년 동안 알레르기질환이 전반적으로 증가하고 있는 것은 사실이지만, 실제로 증가하고 있는 것인지, 아니면 질환에 대한 감지의 증가, 진료 패턴의 변화에 의한 것인지 등에 대한 근거가 부족하며, 중증 알레르기질환인 아나필락시스의 발생 수준과 원인 등에 대하여도 소아청소년 연령에서는 알려진 것이 거의 없다.³²⁻³⁴ 유

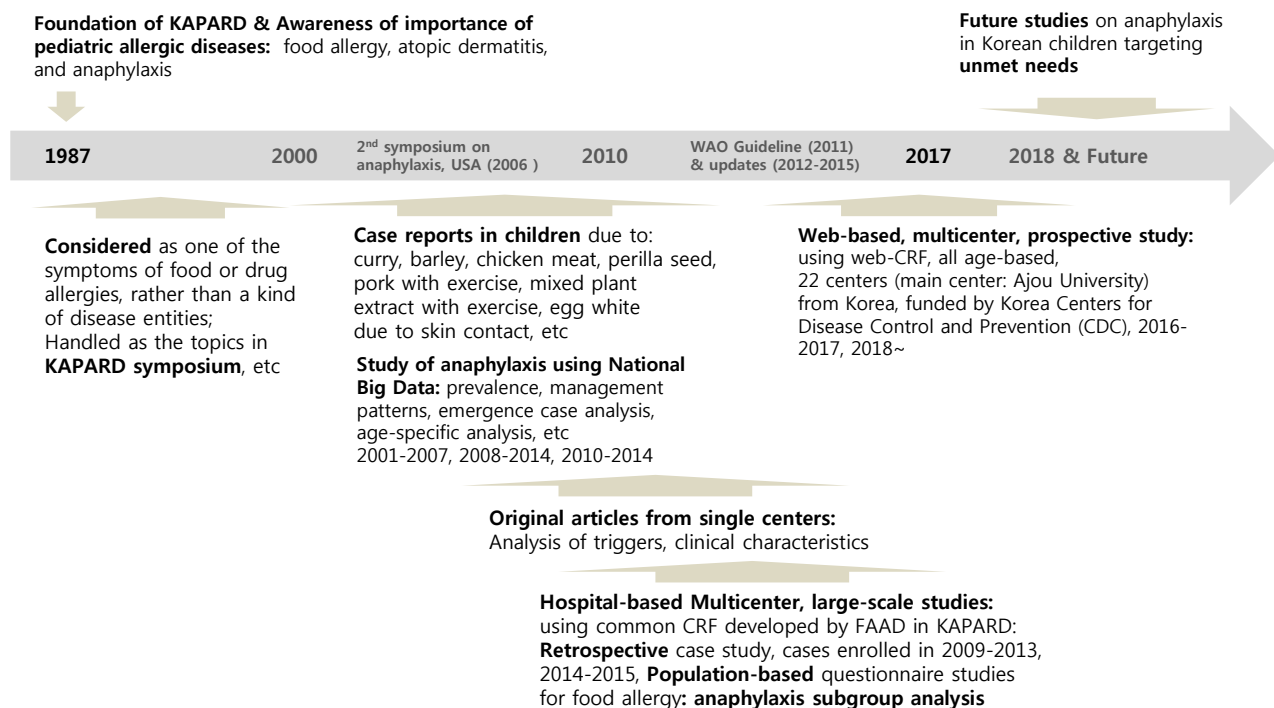


Fig. 1. Timeline of anaphylaxis research in Korean children. KAPARD, The Korean Academy of Allergy and Respiratory Disease; WAO, World Allergy Organization; CRF, clinical report form; FAAD, food allergy and atopic dermatitis study group.

럽, 북미, 일본, 호주 등과 같이 아나필락시스 연구, 정책수립, 교육 시스템 등이 앞선 국가에서도 아직 소아청소년 아나필락시스의 발생 기전, 중증 질환의 위험도 예측, 응급치료에 대한 일관된 수행, 원인에 따른 근본적인 치료법 개발 등, 아나필락시스 전반에 이르는 근거 마련 연구가 미흡한 실정이다. 국내의 현황은 이들 국가들에 비하여 더 부족하고 전문가에 의한 포괄적인 연구와 국가적 관심이 다소 늦은 감은 있지만, 최근 5-10년 사이에 의미 있는 연구와 국가적 관심이 증가하였음에 고무적이다.^{3,23,26-28} 이에 이번 고찰에서 국내 소아 아나필락시스 연구의 과거와 현재를 재조명해 보고, 이를 바탕으로 앞으로의 연구 과제를 정리해 보고자 한다.

한국 소아 아나필락시스 연구의 현황

한국 소아 아나필락시스에 대한 연구는 1987년 대한 소아알레르기 호흡기학회가 창립된 초기에는 간헐적인 증례보고가 있었으며 최근으로 오면서 수년 동안의 환자 증례를 모아 분석한 단일 병원 환자 증례 중심의 연구들이 소개되었다.¹²⁻²² 2008년 Lim²³은 국내 최초로 건강보험심사평가원의 big data (2001-2007년)를 활용하여 소아청소년 아나필락시스의 연령대별 유병률을 조사하였고, 2012년 Lee 등²⁶은 응급실 내원 환자를 대상으로 한 다기관 후향적 연구를 보고하였다. 최근에는 아나필락시스의 원인과 증상뿐 아니라 응급치료에 대한 의료진 진료 행태 및 인지도 조사 연구, 초진 시 아나필락시스 진단의 적절성 여부 조사 등 보다 실제적으로 필요한 정보를 제공하고자 하는 노력이 있었다. 가장 최근에는 대한 소아알레르기 호흡기학회의 식품알레르기·아토피피부염 연구회(Food Allergy and Atopic Dermatitis Research Group, FAAD)의 주도로 대규모 다기관 후향적 증례분석 연구가 이루어져 국내 소아 아나필락시스 관련 값진 정보를 제공하였다.^{27,28} 또한 아나필락시스에 대한 국가적 관심 증가에 힘입어 2015년부터 질병관리본부(호흡기·알레르기 질환과)의 정책연구용역사업이 이루어졌다. 즉, 2015년에는 국내외 아나필락시스 현황 조사 및 최근 국가 big data를 활용(2010-2014)한 아나필락시스 유병률 및 치료 등에 대한 상세 분석이 이루어졌다.^{3,25} 이러한 기본 결과들을 바탕으로 국내에서도 아나필락시스 환자 특성 분석 및 국가적 관리제도 마련 등을 위하여 전향적 연구의 필요성이 대두되었고, 이를 위해 전문가와 국가 주도 Web-기반 환자등록 시스템이 구축되었고, 이 시스템을 통하여 2016년 11월부터 2017년 현재까지 22개 센터에서 전 연령 대상 아나필락시스 환자 등록이 진행 중이다(국내 아나필락시스 위험도 예측을 위한 전향적 조사연구, 질병관리본부 2016-2017 정책연구용역사업). 또한 아나필락시스는 사망에 이를 수 있는 위험이 있으며 실생활에서 완벽한 재발 예방이 어려운 질환이므로, 환자와 가족의 심리적 부담은 매우 큰 질환이다.^{1,2} 이에 대한 소아알레르기 호흡기학회 산하 FAAD는 대한 천식알레르기 학회의 두드러기, 혈

관부종, 아나필락시스 워크그룹과 함께 소아청소년 아나필락시스 환자 혹은 부모를 대상으로 외상 후 스트레스장애에 대한 전향적 연구를 진행 중이다. 이처럼 현재까지 다양한 스펙트럼의 연구들이 진행되어 왔는데, 중요한 연구들의 핵심 결과와 의의를 중심으로 소개하고자 한다.

1. 소규모 임상 연구

아나필락시스에 대한 전문가들의 관심은 1990년대 후반부터 증가하였고, 2000년대 초반 이후 원인과 임상 증상을 중심으로 증례가 보고되기 시작하였고, 단일 병원의 수년 동안의 증례 경험을 후향적으로 모아 분석 보고한 소규모 임상 연구들이 있었다. 단일 증례를 대상으로 한 보고들은 주로 새로운 원인에 의한 아나필락시스 예로서, 카레,¹² 보리,¹³ 닭고기,¹⁴ 돼지고기 및 홍삼의존성운동유발성아나필락시스,^{15,16} 난백 피부 접촉에 의한 아나필락시스,¹⁷ 들깨¹⁸ 등이다. 또한 소아알레르기 전문가가 근무하는 단일 병원의 수년 누적 환자들을 모아 원인과 임상 특성을 분석한 몇몇 연구들은 표준화된 증례기록지를 사용하지 않은 후향적 조사 연구로서의 제한점은 있지만, 각 병원이 소재지의 특성을 반영하고, 성인과 소아 환자의 원인 및 임상 특성을 비교 분석이 이루어진 초기 연구 자료로서 의미가 있다고 평가된다.¹⁹⁻²¹ 한편 소아청소년 아나필락시스의 가장 흔한 원인은 국내외를 막론하고 식품알레르기이다. 따라서 식품알레르기 연구의 대부분은 아나필락시스 연구가 포함되어 있는데, 개별 식품알레르기에 대한 심도 있는 단일 병원 연구들, 일반인을 대상으로 한 역학연구들, 다기관 식품알레르기 증례연구들이 보고되어, 식품유발성아나필락시스 환자 진료를 위한 다양한 정보들을 제공해준다.^{9,26,35-42} 한편 아직은 초기 단계이지만, 최근에는 아나필락시스의 치료 및 관리에 대한 연구도 보고되었다. 알부민에 의한 아나필락시스 소아에서 성공적으로 탈감작을 유도한 증례보고, 아나필락시스 소아에서 휴대용 에피네프린 처방률을 조사한 연구, 의료기관 종사자를 대상으로 한 아나필락시스 질환 인지도 및 응급치료 수용도 등에 대한 연구 등이 보고되었다.⁴³⁻⁴⁵

2. 대규모 다기관 후향적 연구

국내에서도 최근 5년 사이에 아나필락시스에 대한 의미 있는 연구와 국가적 관심이 증가하고 있어 고무적이다. 소아청소년 아나필락시스가 급증하고 있음을 실감하게 되었고, 특히 소아에서는 약 80% 전후에서 그 원인이 식품이며, 최근 전 세계적으로 증가하고 있는 식품알레르기와 식품에 의한 아나필락시스 증가 현상과 일치하는 결과들이 확인되었다. 이러한 이유로 FAAD에서는 소아청소년 아나필락시스의 환자 증례 중심 다기관 대규모 연구를 기획 수행하였고, 국내의 값진 자료를 마련하였다. FAAD는 2012년 9월에 소아청소년 아나필락시스 현황 조사를 위한 상세한 증례기록지 초안을 마련한 후, 2013년까지 4회 이상의 심도 있는 논의와 수정을

거쳐 최종본(Version 6)을 완성하였고, “소아 아나필락시스의 현황 조사(The Survey on anaphylaxis in children)”라는 제목으로 조사 연구를 시작하였다. 대상은 최근 5년(2009년 1월부터 2013년 12월) 공동 연구 기관에 내원하여 알레르기 전문가에 의하여 아나필락시스로 확진된 18세 미만의 전체 환자를 대상으로 하였고, 진단이 애매한 경우 혹은 진단 코드가 잘못된 경우 등을 상세히 확인한 후 진행하였다. 즉, 진료 행태의 특성으로 식품알레르기에 의한 아나필락시스가 누락될 수 있으므로, 식품알레르기 환자의 경우도 실제 임상 특성을 조사한 후 아나필락시스 정의에 합당하면 포함하였다. 연구는 23개의 2차, 3차 병원에서, FAAD 위원(당시 위원장 이수영)을 주축으로 한 30명의 소아알레르기 전문가가 참여하였으며, 이 외에도 현재 학회에서 왕성한 활동을 하고 있는 당시 전임의들도 연구에 많은 기여를 했다. 이 연구는 증례기록지 완성을 위해 1년, 증례 수집과 데이터 입력을 위해 약 2년의 긴 시간이 소요된 힘든 연구였으나, 그런 노력의 결과로 국제적 경쟁력을 지닌 수많은 가치 있는 자료를 얻을 수 있었음에 그 의미가 큰 연구다. 이 연구의 분석 결과로 원인을 중심으로 분석한 2편의 논문이 발표되었으며,^{27,28} 임상 증상을 중점적으로 분석한 2편의 논문도 준비 중이다. 핵심 내용을 요약하면 다음과 같다. 총 991명의 환자(평균연령 5.89세, 6세 미만인 66%)를 대상으로 최종 분석하였다. 소아 아나필락시스의 가장 흔한 원인은 식품(74.7%)이었고, 약물 혹은 조영제(10.7%), 원인불명(9.2%), 운동연관(3.6%)이 차지하였다. 총 740명의 식품에 의한 아나필락시스 중, 우유(28.4%)가 가장 흔하였고, 그 다음은 난백(13.6%), 호두(8.0%), 밀(7.2%), 메밀(6.5%), 땅콩(6.2%)의 순이었다.²⁷ 한편 땅콩과 견과류, 종자류에 의한 소아 아나필락시스 환자 126명을 상세 분석한 연구²⁸에서는, 단일 식품으로는 호두(41.3%)가 가장 흔한 원인였고, 그 다음으로 땅콩(32.5%), 잣(7.1%)의 순이었으며, 그 외 캐슈넛, 아몬드, 헤이즐넛, 피칸, 피스타치오, 마카다미아도 원인으로 확인되었다. 종자류 중에서는 국외 보고와는 달리 들깨(3.2%)가 가장 흔한 원인였고, 참깨(1.6%), 해바라기씨(0.8%)의 순이었다. 이러한 결과들은 북미, 유럽, 이스라엘, 일본 등의 보고들과 상이한 결과이다.^{2,29-34} FAAD의 이러한 연구는 다기관, 대규모 연구이며, 소아 아나필락시스 환자에서 흔한 원인 식품의 패턴과 특징을 확인한 최초의 연구이며 국제적 경쟁력이 확보되었다는 데 의의가 크다.⁴⁶⁻⁵⁰ 한편 약물에 의한 아나필락시스 총 106건 중 항생제(34.9%)에 의한 경우가 가장 많았고(세팔로스포린계 22.6%, 페니실린계 7.5%), 비스테로이드성항염증제(17.9%)가 다음이었으며, 조영제(6.6%), 인플루엔자 백신(2.8%), 알레르기면역치료(2.8%)의 순이었다. 한편 환자의 연령별로 흔한 원인식품과 약물이 차이가 나며, 이러한 국내 환자들의 상세분석 결과는 진단, 치료, 예방관리를 위해 중요한 자료를 제공해주며, 상세 분석 내용은 참고 문헌을 참고하기 바란다.^{27,28}

소아 아나필락시스의 가장 흔한 원인이 식품알레르기라는 사실

은 국내의 공통적인 현상으로, 특히 어린 연령의 소아에서 최근 급증하는 양상으로 보인다. 또 다른 각도에서 살펴볼 때, 식품알레르기 환자 중 얼마 정도의 환자가 아나필락시스 환자이며, 개별 원인 식품별 아나필락시스의 발생 빈도 분포는 어떻게 되는지도 환자의 진료에 많은 도움을 준다. 최근 국내에서 이루어진 2개의 대규모 연구의 결과는 이에 대한 궁금증을 풀어준다. 안강모 교수팀은 검증된 설문 조사서를 통하여 2015년 즉시형 식품알레르기 유병률에 대한 지역사회 기반 연구(community-based study)를 시행한 결과 학동기 소아의 즉시형 알레르기 유병률은 4.06%였고, 식품유발성 아나필락시스의 유병률은 0.97%임을 보고하였다.³⁹ 또한 이수영 교수팀은 2015년 식품의약품안전처의 정책용역 연구의 일환으로 병원기반 연구(hospital-based study)인 다기관 식품알레르기 환자 증례 조사를 시행하였다.⁴² 이 연구는 FAAD의 공동 연구로 이루어졌고, 14개 병원에서 20명의 연구자가 참여하였다. 2014년 9월부터 2015년 8월까지 12개월 동안 각 연구기관의 소아알레르기 전문가에 의하여 확진된 1,353명에서 발생한 1,661건의 즉시형 식품알레르기 증례를 대상으로 분석하였다. 총 1,661건의 병원 방문 즉시형 식품알레르기 중에서 506건(30.5%)이 아나필락시스로 확인되었으며, 전체 즉시형 식품알레르기 건수 중 아나필락시스의 비율은 연령에 따라, 그리고 원인 식품에 따라 차이가 났다. 즉, 2세 미만에서는 26.8%가, 2-6세에서는 38.8%가, 7-12세에서는 52.6%가, 13-18세에서는 41.4%가 아나필락시스 환자로, 즉시형 식품알레르기 환자 중 학동기 소아에서 가장 아나필락시스 발생 비율이 높았다. 또한 이 연구에서는 식품에 의한 아나필락시스의 가장 흔한 원인은 우유(27.5%)와 난백(21.9%)이었으며, 밀(11.3%), 호두(10.5%), 땅콩(5.9%), 메밀(4.2%), 잣, 새우, 키위, 아몬드, 대두, 계의 순이었다. 이 중 상위 5종의 식품은 즉시형 식품알레르기 분석에서도 동일한 순위에 포진하였으나, 메밀은 식품알레르기에서의 순위는 낮았으나 아나필락시스 다빈도 식품으로 확인되었으며, 대두는 반대의 결과를 보였다. 즉, 병원 방문 국내 소아 즉시형 식품알레르기 환자에서 아나필락시스를 잘 유발시키는 식품은 메밀(67.7%)이었으며, 잣, 호두, 호두, 땅콩 등의 식물성 식품은 아나필락시스를 잘 유발하는 식품으로 분석되었고, 우유, 계란, 아몬드, 키위, 계, 새우는 평균 수준이었고, 대두는 15.5%로 비교적 경증 증상을 유발하는 것으로 분석되었다.

이처럼 국내에서도 최근 지역기반 아나필락시스 연구, 병원기반 대규모 다기관 연구가 성공적으로 이루어져 국제적 경쟁력을 지닌 가치 있는 결과들을 공유할 수 있어 소아 아나필락시스 환자 진료에 많은 도움을 주고 있다. 그러나 기타 알레르기질환에 비하여 원인이나 임상 증상의 패턴 및 특징을 알아보는 수준의 연구에 정체가 되어 있고, 설문지 연구 혹은 후향적 연구라는 제한점이 있으며, 근본적인 치료나 구체적인 예방법, 전문가와 국가/사회 협업에 의한 관리 시스템이 부족한 실정이다. 이에 2015년 이후 질병관리본부에

서는 전문가 집단과 협업하여 국내 아나필락시스의 현황 파악, 전향적 환자등록 시스템 구축 연구 등을 추진하게 되었고, 이에 대하여는 따로 기술하고자 한다.

3. Big data 분석을 통한 국내 아나필락시스 현황 조사

국가 big data를 이용한 아나필락시스 연구는 원인, 증상 등의 상세한 임상 특성 분석에는 제한점이 많지만, 연령별, 인구별, 지역별 유병률 조사를 위해 적절한 도구로 활용된다. 임대현 교수팀은 2001-2007년 사이 건강보험심사평가원의 의료보험 청구 자료를 이용하여 아나필락시스의 유병률을 조사한 결과 19세 미만의 소아 청소년에서 인구 10만 명당 유병률은 0.7-1명으로 확인되었다.²³ 그러나 이는 2008년 현재 북미와 유럽에서 보고된 인구 10만 명당 3-60명⁴⁻⁸ 발생에 비하여 매우 낮은 수준이다. 이러한 차이는 현재로부터 10-17년 전인 2001-2007년 당시 국내 아나필락시스의 실제 유병률이 매우 낮았고 더불어 의료진에 의한 진단율이 현재보다 매우 낮았기 때문으로 추측된다. 한편 Yang 등²⁴은 동일한 국가 big data를 이용하여 2008-2014년까지 연령대별 인구 10만 명당 아나필락시스 유병률을 조사한 결과 2008년(16.02)에 비하여 2014년(32.19)년에 2배가량 유병률이 증가함을 확인하였다. 특히 19세 미만 소아청소년에서 아나필락시스의 연간 발생은 2008년 684명, 2009년 860명, 2010년 1,288명, 2011년 1,221명, 2012년 1,320명, 2013년 1,706명, 2014년 2,189명으로 점진적으로 증가하였음을 확인하였는데, 이는 동일 기간 전 연령대 평균 상승폭인 200%에 비하여 현저히 높아 320%로 증가하였음을 알 수 있었다. 이러한 현저한 증가 추세는 앞서 언급한 바와 같이 의료진의 관심 증가에 의한 진단율 증가가 어느 정도 기여하였겠지만, 실제로 최근 국내 아나필락시스의 발생이 증가하고 있다는 것은 반론의 여지가 없다고 판단된다. 한편 이수영 교수팀은 2015년 질병관리본부 정책응역 연구로 이루어진 “국내 아나필락시스(알레르기 쇼크)의 현황 조사 및 조사체계 기반 연구”를 통하여 역시 건강보험심사평가원의 의료보험 청구 자료를 활용하여 2010-2014년까지 전연령을 대상으로, 특히 소아청소년의 경우 상세 연령군 분석을 시행하여, 2세 미만 영아기, 2-6세 학동전기, 7-12세 학동기, 13-18세 청소년기로 구분되는 생의 주기별 소아청소년 상세 분석을 시행하였다는 점에서 기존의 국내 big data 연구와 차별점이 있다.^{3,25} 이 연구에서는 1차 상병명에 아나필락시스관련 질병 코드가 있는 경우는 물론, 1차 상병명에 알레르기질환 코드가 있으면서 2차 상병명에 아나필락시스 코드가 있고 동시에 병원 내원 당일 에피네프린 처방이 난 경우도 아나필락시스 확진자로 분류하는 조작적 정의를 적용하여 분석하였다. 또한 아나필락시스로 인하여 최초 방문한 의료기관별 분석, 급성 증상으로 인한 응급실 방문 비율, 급성 치료로 에피네프린 사용 비율, 자가 주사용 에피네프린 처방 비율 등을 함께 분석함으로써, 앞선 2건의 국가 big data 활용 연구에 비하여 추가적인 분석이 가능하

였다. 이 연구에서는 2010-2014년 동안 인구 10만 명당 전연령 평균 유병률은 26.23명(95% confidence interval, 25.78-26.68)이었고, 0-2세 영유아에서 22.3명, 3-6세 학동전 소아에서 17.3명, 7-12세 학동기 소아에서 12.1명, 13-17세 청소년에서 14.9명으로 확인되었다. 2010년에 비하여 2014년 아나필락시스 유병률은 전연령 평균 1.7배로 증가하였으며, 연령군별 가장 높은 증가를 보인 경우는 0-2세 영유아시기로 2.5배로 증가함을 확인하였다. 또한 응급실로 직접 내원한 아나필락시스 환자는 전체 환자의 88.4%였으며, 응급실 내원 당일 치료를 위해 에피네프린을 처방한 경우는 2010년에 31.5%, 2014년에 39.7%로 확인되었다.^{3,25} 아나필락시스를 경험한 환자에서 재발 시 병원 방문 전 응급으로 사용할 수 있는 자가 주사용 에피네프린이 개발되어 전 세계 일부 국가에서 사용이 가능하다. 국내에서도 한국희귀·필수의약품센터(<http://www.kodc.or.kr>)를 통하여 보급되고 있으며, 초기에는 FastJect (0.3 mg)와 EpiPen (0.15 mg)이, 현재는 Jext 소아용(0.15 mg), Jext 성인용(0.3 mg)이 시판되고 있다. Lim²⁰의 보고에 의하면 시판 초기 자가 주사용 에피네프린 판매량은 소아용과 성인용 포함 2005년에 81개, 2006년에 58개, 2007년에 211개로 조사되었고, Lee³와 Jeong 등²⁵의 최근 보고에서는 2010년에 296개, 2011년 541개, 2012년 811개, 2013년 1,221개, 2014년 1,901개가 처방되어 최근 10년 동안 약 23배 정도 급증하였음을 알 수 있다. 이는 아나필락시스 환자의 장기 관리 측면에서 의료진의 자가 주사용 에피네프린에 처방과 중요성에 대한 인지도가 크게 증가하였음을 시사한다.

이처럼 국내에서 건강보험심사평가원의 국가 big data를 이용한 연구가 속속 이루어져 아나필락시스의 발병률 혹은 유병률과 응급약품 사용 패턴 등에 대한 중요한 자료를 제공하지만, 의료진의 아나필락시스 원인별 상세 코드의 입력 패턴이 다르고, 특정 원인이 있어도 원인불명 아나필락시스로 코딩하는 경우가 흔하고, 운동에 의한 아나필락시스는 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-11) 질병분류코드에 따로 분류되어 있지 않고, 식품에 의한 아나필락시스도 광범위한 용어가 사용되고 있다는 제한점이 있다. 그러므로 현재로서는 건강보험심사평가원의 big data 연구에서는 정확한 아나필락시스의 원인분석은 불가능하며, 이러한 문제를 보완하기 위해서는 실제 현황을 반영할 수 있는 차기 코딩 시스템이 필요하고, 동시에 의료진의 정확한 코드 등록 행태 또한 강력히 요구된다.^{51,52} 또한 유병률 분석과는 별개로 아나필락시스의 원인, 임상 특성, 치료 패턴 등을 분석하기 위해서는 오히려 다기관 대규모 후향적 연구가 적절하며, 결과의 정확성을 높이고 더욱 상세한 현황 파악을 위해서는 다기관 전향적 환자 등록 연구가 필요하다.

4. 다기관 전향적 아나필락시스 환자 등록 연구

앞서 설명한 바와 같이, 아나필락시스 환자의 상세 병력(과거병

력, 동반질환, 가족력, 아토피 여부 등), 임상 특성(원인, 원인 노출 후 증상 발현 시간, 아나필락시스 증상 및 중증도, 발생 장소, 증상 발생 후 의료기관 방문 여부 및 소요 시간 등), 의료인의 치료 패턴(에피네프린의 사용, 자가 주사용 에피네프린 처방 등), 질환의 경과(동일 원인에 의한 재발, 이상성 반응, 지속 반응, 재발) 등 국내 아나필락시스 환자의 상세한 현황 파악을 위해서는 다기관 전향적 환자 등록 연구가 필수적이다. 이러한 요구에 따라 2016-2017년 질병관리본부(호흡기·알레르기질환과)는 ‘아나필락시스 위험도 예측을 위한 전향적 조사연구’를 제안하였고, 이수영 교수팀은 Web-기반 아나필락시스 환자 등록 시스템을 개발, 사용자/연구자 편의성을 최대화하기 위하여 알레르기 전문가의 자문으로 시스템 업그레이드 요인 분석 및 적용을 거쳐 ‘Registry of Anaphylaxis: A Prospective Multicenter Registry of Anaphylaxis in Korea’를 구축하였다. 개발된 Web-registry 시스템을 통하여 2016년 11월부터 2017년 10월까지 전국 16개 기관, 22개 센터에서 최종 시스템 구축 후 12개월 동안 총 358명의 영유아, 소아청소년, 성인 및 노인에서 등록이 완료되었고 상세 분석이 이루어졌다. 아나필락시스 환자의 연령별, 과거력, 인구학적 특성 조사와 함께, 원인, 발생 장소, 원인 노출 후 증상 발현 시간, 증상 발현 후 의료기관 방문 시간, 임상 특성 및 중증도 분석, 중증 아나필락시스 환자의 위험도 분석, 연령별 원인 상세 분석, 진단을 위한 검사 현황, 급성 치료 및 예방적 에피네프린 처방 현황, 치료 후 경과, 보조인자 및 환경 인자와의 연관성 등에 대한 매우 세분화된 자료 수집 및 분석이 이루어졌다. 가장 중요한 유발 원인과 발생 장소 분석에서는 영아, 유아, 소아, 청소년, 성인, 노인에서 각각 차이가 있음을 확인하였고, 또한 유럽, 미국, 기타 아시아 국가와도 차이가 있음이 확인되어 국가적 차원의 다양한 예방관리 정책 마련에 국내 환자 특성을 고려하여야 함을 알 수 있었다. 이상성 반응, 사망 등의 임상 경과에 영향을 줄 수 있는 중증 아나필락시스 환자의 연령 분포, 동반질환, 증상 및 기타 요인 분석을 통하여 집중 관리 대상 예측 근거를 확인할 수 있었고, 국내 아나필락시스 환자에서 원인 노출 후 증상 발생 시간, 증상 발생 후 의료기관 내원까지의 시간 등을 조사하였다. 또한 급성 치료에서 에피네프린 투여 비율 및 재발 시 예방을 위한 자가 주사용 에피네프린 사용 현황을 분석할 결과 선진국을 포함한 국외 보고⁵³⁻⁵⁵에 비하여 처방률이 높음을 확인할 수 있었다. 이 외에도 동일 원인에 의한 과거 노출 병력 및 증상 경험 비율이 높았고, 연령별 질환 발생 장소 및 경과의 차이, 중증도의 차이가 확인 되는 등, 추후 연령별, 원인별 치료 및 예방관리 방법 개발, 원인별 중재법 개발 등을 위한 구체적인 근거를 제시할 수 있었다. 이러한 시스템과 분석 내용은 현재 보고된 국내외 리지스트리 연구와 비교하여 완성도 가장 높고 특화되어 있다고 판단되며 이 연구의 결과는 아나필락시스 환자의 치료와 예방에 실제적으로 도움을 줄 수 있으며, 국가/사회적 정책 제언의 근거 자료로 활용될 수 있다고 판단이 되며, 이러한 전향적 리지스트리

연구가 충분한 기간 동안 연속적으로 진행될 수 있기를 기대해 본다(분석 결과는 최종 보고서 공개 후 열람 가능).

5. 개인 및 사회적 부담 연구

아나필락시스는 원인 노출 후 급성으로 발생하며 즉각적인 조치가 이루어지지 않으면 사망에 이를 수 있는 중증 전신적 알레르기 질환으로, 특히 저산소증, 저혈압, 의식소실, 요실금, 정신혼란 등이 동반된 중증아나필락시스는 생명을 위협한다. 특히 식품에 의한 소아청소년 아나필락시스는 식품알레르기가 자연소실되기 전에는 일상생활에서 원인 식품의 완벽한 제한식이 이루어져야 하며, 현재로서는 중증식품알레르기에 대한 면역치료도 연구 단계에 있으므로, 재발에 대한 우려와 극심한 삶의 질 저하로 인한 환자, 부모의 심리적 황폐가 야기된다. 따라서 비록 의료비의 지출은 기타 알레르기질환에 비하여 낮은 수준이지만, 환자와 가족, 심리적 부담을 상대적으로 매우 높고, 제도적으로 적극적인 사회적/국가적 관리가 부족한 국내 현실을 감안해 볼 때 환자와 가족의 심리적 부담을 고려하여 중요한 질환으로 인식할 수 있도록 노력할 필요가 있다. 이러한 맥락에서 대한천식알레르기학회의 두드러기/혈관부종/아나필락시스 워크그룹의 제안에 따라 대한 소아알레르기 호흡기학회의 FAAD 위원들을 중심으로 소아청소년 아나필락시스 환자 부모를 대상으로 자녀의 아나필락시스 발생 후 동반되는 외상 후 스트레스장애(post traumatic shock disease, PTSD)에 대한 전향적 조사 연구가 진행 중이다. 2017년 12월 현재 총 200명을 대상으로 PTSD의 발생 정도를 조사하기 위하여 Korean Beck Depression Inventory II, Korean Baeck Anxiety Inventory, Impact of Event Scale-Revised Korean Version scale을 사용하여 2016년 10월부터 2017년 12월 현재까지 13개 병원에서 200명의 조사가 완료되었다. Jang 등⁵⁶은 2017년 4월까지 등록된 환자를 대상으로 초기 분석 후 초록 발표하였고, 추후 최종 200건의 데이터 분석이 이루어지면, 국내 아나필락시스 환자 보호자의 사회적, 정신적 부담의 크기가 정량화 될 것이며, 이를 근거로 소아 아나필락시스의 중요성과 국가 사회적 관리와 도움의 필요성 피력을 위한 근거가 마련될 것으로 기대한다.

앞으로의 연구 과제

앞서 살펴본 바와 같이 국내에서도 대한 소아알레르기 호흡기학회의 창립 이후 지속적으로 소아에서의 아나필락시스 관련 연구들이 꾸준히 이루어졌고, 최근에는 병원기반, 지역기반 대규모 연구가 이루어져 가치 있는 결과들이 마련되었고, 전문가 및 국가적 관심도 증가에 힘입어 전향적 환자 등록 연구도 진행 중이다. 그러나 아직 아나필락시스 관련 연구는 유럽이나 북미 등의 국가에서도 해결되지 않은 문제들이 많으며 국내의 경우는 이들 국가에 비

Table 1. Unmet needs: research and optimal control of anaphylaxis in Korean children

- Studies on phenotype of childhood anaphylaxis, especially on triggers, cofactors, and age-based differences
- Studies on the clinical and immunological parameters related to recurrent anaphylaxis, severe-form anaphylaxis, persistent anaphylaxis, etc.
- Optimization of patient care pathways, including exact diagnostic work-up, acute management including epinephrine use and prescription of self-injectable epinephrine, long-term management including consistent patient education, and school food supply systems, etc.
- Developing and providing effective educational materials for patients, parents, school staff, and other care-givers, etc.
- Developing and providing surveillance system in daycare centers, kindergartens, schools, and social groups, etc.
- Providing evidence for social supporting groups and developing national health control and prevention policies
- Studies for “identification of novel triggers in anaphylaxis”, and identification of possible or relevant environmental factors related with anaphylaxis
- Verification of new diagnostic codes (International Classification of diseases-11) related with anaphylaxis in clinical setting in Korea
- Studies on tolerance induction in food-induced anaphylaxis
- Developing Korean anaphylaxis guideline from previous studies in Korean children

하여 더욱 풀어야 할 문제들이 많이 남아 있으며 앞으로 필요한 연구들은 Table 1에 요약해 보았다.

원인규명의 측면에서는 특발성아나필락시스 환자에서의 유발 원인, 보조인자 및 면역학적 기전 규명을 통한 치료법 개발 연구 등이 필요하다.^{56,57} 또한 국가 big data를 활용한 연구를 지속하기 위해서는 세계보건 기구의 새로운 질병분류 시스템(ICD-11)을 적용한 아나필락시스 질병 코드의 구체화 작업이 요구되며, 환자 진료 후 의료진에 의한 보다 명확한 원인별 질병 코드의 기록이 필수적으로 요구되므로 이에 대한 노력도 병행되어야 한다.⁵¹ 실제적으로 소아 아나필락시스 환자의 재발을 예방하고 안전한 생활을 위해서는 의료진뿐 아니라 환자, 부모, 교사, 사회 전반에 걸쳐 질환에 대한 교육이 매우 중요하며, 이를 위해서는 근거중심이 정보제공 자료의 개발과, 지속적이고 효과적인 교육을 위한 체계적인 시스템 구축 또한 필요하다. 이를 위해서는 국내 환자들 대상으로 한 다양한 연구들의 결과를 바탕으로 학회 등의 전문가 집단에 의한 국내 아나필락시스 가이드라인 제작이 필요하며, 이를 위해서는 현재까지 이루어진 연구들을 종합하여 기본 틀을 만들고 차차 추가적 연구를 통한 보완이 요구된다. 최근 10여 년 동안은 국내에서도 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한천식알레르기 학회의 교육 프로그램을 통하여, 공공성을 지닌 천식아토피 교육정보센터(서울시, 경기도 교육정보센터 등), 환경성질환 예방관리센터(수원시 환경성질환 아토피센터 등)를 통하여 교육 자료의 개발과 환자 및 교사 대상 교육이 꾸준히 이루어져 왔다. 그러나 이러한 교육은 1차 의료 담당자를 대상으로도 심도 있게 진행되어야 할 필요성이 있으며, 지역적으로 교육의 혜택을 받지 못하는 대상을 위하여 동영상, 인터넷 등을 통한 지속적 교육 프로그램 구동도 필요하다. 이를 위해서는 국내 연구 결과들을 바탕으로, 국내 실정에 최적화된 간편하고 효과적인 교육 자료의 개발과 적극적인 보급이 필요하며, 지지 단체의 구성 및 심정지에 대한 대국민 교육과 같이 생활 속에서 함께 할 수 있는 캠페인 또한 필요하다. 특히 소아 아나필락시스는 가정에서뿐 아니라 어린이집, 유치원, 학교 등에서 발생하는 경우가

흔하므로, 보육교사나 보건교사가 환자 발생 시 응급치료를 도와주는 것이 필요하다. 그러나 현재까지는 보건교사가 주사를 놓을 수 없도록 규정된 학교보건법으로 인하여 도움이 불가능하였으나 2017년 11월 28일 “보건교사 등으로 하여금 제1형 당뇨 또는 아나필락시스 쇼크 등 대통령령으로 정하는 질병으로 인하여 생명이 위급한 학생에게 투약행위 등 응급처치를 제공할 수 있다. 이 경우 학교의 장은 미리 학부모의 동의를 받아야 한다.”라고 학교보건법의 일부가 수정되어, 2018년 5월 29일부터는 일선에서 시행되고 있다. 그러나 이러한 현황은 긍정적인 측면이 많지만, 이러한 정책의 효과적인 시행을 위해서는 학교가 이를 수행할 수 있는 기반이 마련되어 있느냐에 대한 “readiness” 조사 연구 또한 필요하며, 보건교사뿐 아니라 일반 교사의 참여, 학교 보건수업을 통한 학생 교육 등, 실효성에 근거한 전문가 집단과의 교류를 통한 꾸준한 노력이 요구된다.^{58,59}

또한 아나필락시스 환자의 원인 파악, 재발 위험도 예측, 중증 질환의 위험도 예측, 자연경과 예측, 환경요인과의 연관성 확인, 의료진 치료 행태 파악, 재발 방지 및 재발 시 응급치료를 위한 자가 주사용 에피네프린 처방과 사용 현황, 사망을 포함한 최종 경과 관찰 등에 근거 마련을 위해 현재까지 이루어진 연구 외에 지속적인 관심이 필요하다.^{8,10,29,30,60-62} 이를 위해서는 과거 이미 시행된 부분인 전문가들에 의한 병원기반 연구, 지역기반 연구들이 일정 기간마다 추가로 진행되어야 하며, 현재 질병관리본부의 사업으로 진행 중인 전향적 환자 등록 연구가 5-10년 충분한 기간 동안 진행될 필요가 있다.^{55,61} 특히 소아의 아나필락시스는 80% 이상이 식품에 의해 발생하고, 식품알레르기의 특성상 자연 소실이 가능하여 아나필락시스가 완해지는 경우도 많다는 특징이 있다.^{3-6,23,27,55} 그러나 한편으로는 우발적인 원인 식품 노출의 빈도가 높아 빈번한 재발 및 단체 급식관리, 사회 속에서의 다양한 예방 관리 지원 시스템 운영 등 개인, 의료진, 학회뿐 아니라 사회 국가적 관심과 노력이 요구된다.^{3,10,29,30,35,55,59,62,63} 현재 국내에서는 알레르기식품 표시제가 시행되고 있어 유치원 이상 학교급식에도 적용되고 있어 고무적이지만,

여전히 개인적인 부담으로 남아 있다. 또한 일부의 환자에서는 빈번한 중증아나필락시스의 발생, 자연소실이 안 되는 식품 알레르기로 고생하는 경우가 있으며, 이런 환자를 위해서는 식품 면역치료가 고려되어야 한다.^{10,29-31} 그러나 국외에서도 이러한 식품 면역치료를 아직 연구단계에 있으며, 국가마다 우선순위에 차이가 있다. 국내에서도 아나필락시스를 포함하여 중증식품알레르기 환자를 대상으로 면역치료법 개발과 임상 연구가 시작되어야 할 때이며 필수적이다. 따라서 현재까지 국내의 소아 아나필락시스 연구는 국제적 경쟁력을 갖춘 일련의 연구들이 수행되어 왔다고 평가되지만, 여전히 필요한 부분이 많고, 국내 소아 아나필락시스 치료와 관리를 위해 다양한 집단을 대상으로 한 관리시스템 구축과, 현재까지의 다양한 연구들을 종합적으로 포함하여 기본적인 진단 및 치료 가이드라인 마련이 요구되며, 국내 현황에 맞는 근거 창출을 위한 살아 있는 세부 연구들이 지속적으로 이루어지길 기대해 본다.

결론

최근 전 세계적으로 아나필락시스의 유병률이 증가하고 있고 특히 소아 연령에서, 그리고 식품에 의한 아나필락시스가 급증하여 의료 사회적 관심의 중심이 되고 있다. 대한 소아알레르기 호흡기 학회가 창립된 1987년 즈음 전후로 국내에서도 아나필락시스에 대한 관심이 높아졌고, 초기에는 하나의 질환이라는 개념보다는 식품알레르기 혹은 약물알레르기의 하나의 임상 형태로 여겨졌다. 2006년 미국에서 제2차 식품알레르기·아나필락시스 심포지엄보고서가 발간되고, 2011년 세계알레르기기구의 아나필락시스 가이드라인이 널리 보급된 이후 아나필락시스가 재조명되고 국내외에서 이에 대한 연구가 활발해졌다. 국내 소아 아나필락시스의 연구는 초기에는 새로운 원인에 의한 아나필락시스 단순 증례보고들이 이루어졌고, 단일병원에서 수년 동안 경험한 환자 분석 보고, 국가 big data를 이용한 연령별 유병률과 에피네프린 사용 현황 조사 연구 등이 뒤를 이었다. 더 최근에는 전문가 집단에 의하여 개발된 증례기록지를 사용하여 병원기반 다기관 대규모 연구가 수행되었고, 병원기반 혹은 지역기반 식품알레르기 연구의 부분으로 식품유발성아나필락시스 보고가 이루어짐으로써 가치 있는 국가 자료가 마련되었다. 한편 질병관리본부의 정책용역연구를 통해 전향적 환자 등록 연구가 진행 중에 있으며, 이러한 일련의 연구들은 국내 소아 아나필락시스 연구가 국제적 경쟁력을 지니는 데 기여하였다. 그러나 아직 원인별 진단, 중증질환에 대한 연구, 치료법 혹은 중재법 개발, 재발 방지를 위한 환자 보호자 교육 및 사회적 사회 안전망 구축 및 운영 등 의료적, 정책적 추가 연구 과제가 남아 있으며, 앞으로 많은 연구가 이루어져 환자들의 삶의 질 향상과 질환 극복에 밝은 미래가 있을 것으로 기대한다.

감사의 글

이 논문은 2015년, 2016–2017년 질병관리본부(Korea Centers for Disease Control and Prevention) 정책용역연구비의 보조로 이루어졌다. 환자증례기록지 개발에 대한 소아알레르기 호흡기학회 산하 식품알레르기·아토피피부염 연구회(FAAD)와 공동으로, 후향적 및 전향적 증례 등록은 FAAD를 포함한 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한천식알레르기학회 소속 전문가들의 많은 도움으로 이루어졌음에 감사하며, 방대한 자료의 정리, 분석, 결과물 보고 등에 특별히 애써 준 이소연 교수, 김윤희 교수, 정경욱 강사에게 감사의 뜻을 전한다.

REFERENCES

1. Lee SY. Anaphylaxis: epidemiology and clinical significance. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:215-8.
2. 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.
3. Lee S. A nation-wide survey on anaphylaxis in Korea and preliminaries for Korean surveillance system. Osong (Korea): Korea Center for Disease Control and Prevention, 2016.
4. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):452-6.
5. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-42.
6. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1161-5.
7. Sørensen HT, Nielsen B, Ostergaard Nielsen J. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989;44:288-90.
8. Huang F, Chawla K, Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:162-8.e1-3.
9. Gil SY, Baik SW, Kang SY. A case of anaphylaxis after ingestion of pup. *Allergy (Korea)* 1983;3:175-8.
10. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.e1-22.
11. Lee KY, Kim KE, Jeong BJ. Immediate type reaction of food allergy confirmed by open food challenge test: diagnostic value of history and skin test in food allergy. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1997;7:173-86.
12. Choi WS, Han SR, Kim TH, Cho GL, Han YS, Jung JA, et al. Anaphylaxis to curry powder in childhood. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2005;2:170-3.
13. Lee J, Koo NH, Kim EJ, Lee SY. A case of barley anaphylaxis due to infant's weaning food. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2010;20:297-301.
14. Kim HS, Lee HS, Yoo JS, Lee JY, Han Y, Kim J, et al. A case of severe chick-

- en meat allergy diagnosed by oral food challenge. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:234-7.
15. Pang SJ, No SJ, Kim DW, Lee SM, Lee EJ, Kim CH, et al. A case report of food-dependent exercise-induced anaphylaxis in a patient who was sensitive to pork. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:116-21.
 16. Choi JW, Lee JO, Choi J, Han Y, Kim J, Ahn K. Mixed plant extract-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015; 3:219-23.
 17. Kim EJ, Yoon YR, Yeom JS, Kim JS, Seo JH, Lim JY, et al. Anaphylactic shock in a breast milk-fed infant due to skin contact with egg white. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;7:83-6.
 18. Song JE, Lee JR, Park YH, Hong JY, Son SM, Kim KW, et al. A case of perilla allergy in a 2-year-old boy. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:78-83.
 19. 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.
 20. Roh EJ, Chung EH, Lee MH, Lee SJ, Youn YS, Lee JH, et al. Clinical features of anaphylaxis in the middle area of South Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:61-9.
 21. Park HM, Noh JC, Park JH, Won YK, Hwang SH, Kim JY, et al. Clinical features of patients with anaphylaxis at a single hospital. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:232-8.
 22. 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.
 23. Lim DH. Epidemiology of anaphylaxis in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51:351-4.
 24. Yang MS, Kim JY, Kim BK, Park HW, Cho SH, Min KU, et al. True rise in anaphylaxis incidence: epidemiologic study based on a national health insurance database. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5750.
 25. Jeong K, Lee JD, Kang DR, Lee S. A population-based epidemiological study of anaphylaxis using national big data in Korea: trends in age-specific prevalence and epinephrine use in 2010-2014. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:31.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Jeong K, Lee SY, Ahn K, Kim J, Lee HR, Suh DI, et al. A multicenter study on anaphylaxis caused by peanut, tree nuts, and seeds in children and adolescents. *Allergy* 2017;72:507-10.
 29. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
 30. Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockett RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:193-204.
 31. Grabenhenrich L, Hompes S, Gough H, Rüeff F, Scherer K, Pfohler C, et al. Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study. *PLoS One* 2012;7:e35778.
 32. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nuruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:387-93.
 33. Nocerino R, Leone L, Cosenza L, Berni Canani R. Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: an analysis of the Italian Ministry of Health database. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:833-5.e3.
 34. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-42.
 35. Lee S. Study on prevention of food allergy. Osong (Korea): Ministry of Food and Drug Safety, 2015.
 36. Lee JM, Kim EJ, Kwon DG, Lee SY. Clinical characteristics of walnut allergy and evaluation of cross-reactivity between walnut and peanut in children under 4 years of age. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:261-8.
 37. Lee JM, Jeon SA, Lee SY. Clinical characteristics and diagnostic value of specific immunoglobulin E antibodies in children with kiwi fruit allergy. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:73-8.
 38. Lim JH, Jeong KU, Lee JM, Lee KE, Lee S. Usefulness of casein specific IgE and IgG antibodies to immediate type cow's milk allergy. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:139-44.
 39. Lee E, Kim MJ, Yang SI, Yu J, Hong SJ. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Korean children: a single-center retrospective case study. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:194-9.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Jung SY, Choi YJ, Lee SH, Kang HR, Suh DI. Successful desensitization of a patient with albumin hypersensitivity. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017; 5:117-20.
 44. Gang JS, Kim HS, Bang HH, Kim TH, Lee HJ, Hwangbo Y, et al. Pediatric anaphylaxis at a university hospital including the rate of prescribing epinephrine auto-injectors. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:135-40.
 45. Seo DH, Ye YM, Kim SC, Ban GY, Kim JH, Shin YS, et al. A single hospital survey of anaphylaxis awareness among health care providers and medical students. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:133-9.
 46. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:461-7.
 47. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
 48. Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. *Allergy* 2016;71:1405-13.
 49. Imai T, Sugizaki C, Ebisawa M. A report on 2011 nationwide survey of immediate type food allergies in Japan (supported by a grant from "consumer affairs agency, government of Japan"). *Arerugi* 2016;65:942-6.
 50. Jiang N, Yin J, Wen L, Li H. Characteristics of anaphylaxis in 907 Chinese patients referred to a tertiary allergy center: a retrospective study of 1,952 episodes. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:353-61.
 51. Tanno LK, Molinari N, Bruel S, Bourrain JL, Calderon MA, Aubas P, et al. Field-testing the new anaphylaxis classification for the WHO International Classification of Diseases-11 revision. *Allergy* 2017;72:820-6.
 52. Cho YJ, Kim SH, Lee H, Choi B, Kim MJ, Hong JS. Accuracy for registration of disease codes in pediatric anaphylaxis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:159-64.
 53. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397-404.
 54. Barzegar S, Rosita A, Pourpak Z, Bermanian MH, Shokouhi R, Mansouri

- M, et al. Common causes of anaphylaxis in children: the first report of anaphylaxis registry in iran. *World Allergy Organ J* 2010;3:9-13.
55. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1128-37.e1.
56. Li X, Park SJ, Jin F, Deng Y, Yang JH, Chang JH, et al. Tanshinone IIA suppresses FcεRI-mediated mast cell signaling and anaphylaxis by activation of the Sirt1/LKB1/AMPK pathway. *Biochem Pharmacol* 2018;152:362-72.
57. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, Unsworth J, Deacock S, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol* 2014;177:483-90.
58. Eldredge C, Patterson L, White B, Schellhase K. Assessing the readiness of a school system to adopt food allergy management guidelines. *WMJ* 2014;113:155-61.
59. Järvinen KM, Celestin J. Anaphylaxis avoidance and management: educating patients and their caregivers. *J Asthma Allergy* 2014;7:95-104.
60. O'Keefe A, Clarke A, St Pierre Y, Mill J, Asai Y, Eisman H, et al. The risk of recurrent anaphylaxis. *J Pediatr* 2017;180:217-21.
61. Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombardi E, Bernardini R, Vierucci A. Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:464-8.
62. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, Adcock IM, Chung KF, Roca J, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011;3:43.
63. Lee E, Jeong K, Lee JY, Min TK, Kim M, Yang HK, et al. Clinical characteristics and causative food types of immediate-type cow's milk and egg white allergy in children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:351-7.