

계란 알레르기의 최신 지견

신미용

순천향대학교 의과대학 부천병원 소아청소년과

Update on egg allergy in children

Meeyong Shin

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Egg allergy is one of the most common food allergies in children and has a wide spectrum of clinical presentation including anaphylaxis. Many studies suggested egg-specific IgE cutoff values (diagnostic decision point) and skin prick test size that predict a clinical allergic reaction without oral food challenges. Some patients may react to all forms of egg including raw egg, but many egg-allergic patients tolerate baked egg products. A few studies reported that a high concentration of ovomucoid-specific IgE antibody indicates a high risk of reacting to heated egg white. Recently it has been suggested that regular ingestion of baked egg products may hasten tolerance development. Egg allergy may be more persistent than previously thought. The treatment of egg allergy still relies on dietary avoidance of egg-containing foods until tolerance has developed. In recent years there has been increasing success in clinical trials of egg oral immunotherapy, and oral immunotherapy can be a promising treatment modality for providing protection from reactions caused by accidental egg exposure. However, concerns regarding the safety and long-term efficacy still preclude the general use of oral immunotherapy in clinical practice. In this article, the recent literature regarding egg allergens, clinical presentation, diagnosis, management and natural history of egg allergy will be reviewed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:15-21)

Keywords: Egg allergy, Heated, IgE, Ovomucoid, Immunotherapy

서론

계란은 우리나라뿐 아니라 전 세계적으로 식품알레르기의 가장 흔한 원인이 되는 식품으로,¹⁻³⁾ 영유아에서 계란 알레르기의 유병률은 0.5%~2.5% 정도로 보고되고 있으며,^{2,4)} 한 연구에서 2~3세 소아의 계란 알레르기의 유병률은 1.6%이었다.⁵⁾ 우리나라 초등학생을 대상으로 시행한 조사에서 계란 알레르기의 평생 증상 유병률과 진단 유병률은 각각 2.7%와 1.2%로, 계란은 식품알레르기 증상을 일으키는 가장 흔한 원인 식품이었다.⁶⁾ 현재 계란 알레르기의 표준 치료는 계란을 제한하는 것인데, 계란은 흔하게 먹는 식품이며 여러 음식 및 가공 식품에 다양한 형태로 포함되어 있기 때문에 제한하는 것이 쉽지 않다.

계란 알레르기는 대부분 영유아기를 거치면서 소실되는 것으로 알려져 있지만 최근 계란 알레르기가 소실되지 않고 지속되는 경우

가 증가하였다는 보고가 있다.⁷⁾ 최근에는 우연한 섭취에 의한 아나필락시스 발생을 예방하고 제한식이의 필요성을 줄이기 위해 면역치료가 시도되고 있다.

여기서는 계란 항원, 계란 알레르기의 진단과 임상 증상, 자연 경과, 치료 방향과 관리 방법에 대한 전반적인 내용과 특히 최근에 변화된 내용에 대해 살펴보고자 한다.

본론

1. 계란 항원

계란에서는 주로 난백이 알레르기반응을 일으킨다. 난백은 24개의 당단백으로 이루어져 있는데, 그 중에서 ovalbumin (Gal d 2, 54%)과 ovomucoid (Gal d 3, 12%), ovomucoid (Gal d 1, 11%), lysozyme (Gal d 4, 3.4%)이 주요 알레르겐으로 작용

Correspondence to: Meeyong Shin
Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: +82-32-621-5406, Fax: +82-32-621-5018, E-mail: smy0218@schmc.ac.kr
Received: October 10, 2014 Revised: October 30, 2014 Accepted: December 26, 2014

© 2015 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/3.0/>).

Table 1. Major egg white allergens

Allergen	Name	Constitute (%)	Mw (kDa)	IgE binding activity		
				Heat-treated	Digestive enzyme-treated	Allergenic activity
Gal d 1	Ovomucoid	11	28	Stable	Stable	+++
Gal d 2	Ovalbumin	54	45	Unstable	Unstable	++
Gal d 3	Ovotransferrin/conalbumin	12	76.6	Unstable	Unstable	+
Gal d 4	Lysozyme	3.4	14.3	Unstable	Unstable	++

한다(Table 1).⁸⁻¹⁰ Ovalbumin 분자량은 45 kD, ovomucoid의 분자량은 28 kD으로 분자량에서는 큰 차이가 있지만, ovomucoid는 다섯 개의 N-linked sugar chain으로 인해 sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)에서 34-49 kD의 넓고 희미한 단백띠를 나타내기 때문에 SDS-PAGE에서 ovalbumin의 단백 분획과 겹쳐서 나타나게 된다. SDS-PAGE에서 ovotransferrin은 76.6 kD, lysozyme은 14.4 kD 부위에서 얇은 단백 분획을 나타낸다.¹¹

Ovomucoid가 ovalbumin에 비해 양은 적지만 가장 중요한 알레르겐으로 작용한다.^{8,12,13} Ovalbumin은 열에 의해 쉽게 변성되어 항원성이 감소하는 반면에, ovomucoid는 186개의 아미노산으로 구성된 고도로 당화된(glycosylated) 항원으로 다른 항원에 비해 열에 강하며 단백분해효소에 안정성을 가지고 있어 강한 항원성을 나타내게 된다.^{13,14} Ovomucoid는 계란 알레르기의 지속에 관여하는 주요 단백 항원으로, 지속적 계란 알레르기를 가진 소아가 계란 알레르기가 소실된 소아에 비해 ovomucoid에 대한 특이 IgE 항체가 높았으며,^{15,16} ovomucoid 특이 IgE 항체가 존재하지 않거나 시간에 따라 항체가 감소하는 경우에 계란 알레르기가 소실될 가능성이 높았다.¹⁶ Jarvinen 등¹⁵은 선형화된 항원결정기(sequential epitope)에 대한 ovomucoid 특이 IgE 항체를 계란 알레르기의 지속에 관여하는 면역학적 인자로 제시하였다.

난황의 주요 알레르겐은 chicken serum albumin으로 alpha-livertin (Gal d 5)로 불리기도 하며 새-계란 증후군(bird-egg syndrome)의 원인이 된다.¹⁷ 공기 중에 있는 새 알레르겐에 일차적으로 감각이 된 후 난황의 알부민(albumin, Gal d 5)과 교차반응 또는 이차 감각에 의해 새에 노출되거나 계란을 먹고 난 후 알레르기비염 또는 천식 증상이 나오게 된다.¹⁸

2. 임상 증상

계란은 주로 IgE 매개 알레르기반응에 의해 증상이 나타나며, 보통 1세 이전에 첫 증상이 나타난다. 대부분 처음 계란을 먹었을 때 증상이 나타나는데, 먹고 나서 수분 이내에 증상이 나타날 수 있으며 보통은 2시간 이내에 증상이 나타난다. 두드러기와 구토, 혈관 부종이 흔하게 나타나고 анафилакти스를 유발할 수 있다. 계란은 소아에서 우유, 땅콩과 함께 анафилакти스를 일으키는 가장 흔한

원인이지만,²⁾ 생명을 위협할 정도의 심한 анафилакти스 발생은 흔하지 않다. 계란은 또한 식품의존 운동유발 анафилакти스(food-dependent exercise induced anaphylaxis)의 원인이 될 수 있으며, 드물게 흡입에 의해서도 증상이 발생할 수 있다.¹⁹⁾

계란은 소아 아토피피부염 환자에서 증상을 악화시키는 가장 흔한 식품으로,^{1,20,21} 아토피피부염 환자의 2/3가 계란 이중맹검유발시험에서 양성을 보였다는 연구 결과도 있다.²¹⁾ 우리나라 아토피피부염 환자에서 혈청 특이 IgE 검사 결과 난백에 양성을 보인 환자가 가장 많았으며(27.4%), 우유가 두 번째로 많았다.¹⁾

식품은 조리하는 방법에 의해 항원성에 영향을 미치는 경우가 많다. 최근에는 상당수의 계란 알레르기 환자들이 날계란에는 알레르기반응을 보이거나 열처리를 한 계란(조리되거나 구운 계란)에는 알레르기반응을 보이지 않는다는 보고들이 늘고 있다. 약 60%-80%의 환자들이 머핀 같은 구운 계란에는 알레르기반응을 보이지 않으며,^{22,23} 열처리한 계란에도 알레르기반응을 보이는 경우에는 계란 알레르기가 지속될 가능성이 높다는 연구결과가 나오고 있다.^{22,24} 과거부터 열처리는 식품 단백질의 항원성을 감소시키기 위한 가장 간단한 방법으로 인식되어 왔으며, 열처리를 하는 경우 식품 단백질의 3차 구조가 파괴되고 응집(random-coiled aggregation)이 일어나며 불용해성을 가지게 되어 항원성이 감소할 수 있다.^{25,26} Ovomucoid는 열에 의해서 응고되지 않고 용해 가능한(soluble) 상태를 유지하기 때문에 가열에 의해 항원성이 감소하지 않는다. 따라서 ovomucoid에 대한 특이 IgE가 존재하는 경우에는 가열한 계란에도 알레르기반응을 보일 가능성이 높고, 몇몇 연구에서 ovomucoid 특이 IgE 항체가 존재하거나 ovomucoid에 대한 피부반응 검사가 양성인 경우에 가열된 계란에도 알레르기반응을 보일 가능성이 높게 나타났다.²⁷⁾

Lemon-Mule 등²²⁾은 계란 알레르기 환자 117명에게 계란이 포함된 머핀(176°C, 30분)과 와플(260°C, 30분)로 이중맹검시험을 시행하였다. 머핀과 와플에는 117명 중 64명이 알레르기반응이 없었던 반면에, 짧은 시간 보통의 열처리를 한 계란(scrambled egg, French toast)에는 117명 중 23명에서만 음성으로 나타났다. 계란을 가열하는 온도와 시간도 항원성에 영향을 미칠 수 있고, 10분 삶은 계란보다 30분 삶은 경우에 항원성이 감소하였다는 연구도 있다.²⁸⁾ 따라서 계란 알레르기가 있다 하더라도 쿠키, 머핀 같이 장시간 구운

것이나 오래 삶은 계란의 경우에는 이들 음식에 대한 실제 증상 유무를 관찰한 후에 제한 여부를 결정하는 것이 좋다.

대부분의 계란 알레르기 환자들이 머핀 같은 구운 계란에는 반응을 보이지 않는 이유로, 열처리에 의한 것 외에 계란을 밀가루와 반죽하는 것이 항원성을 감소시킨다는 보고가 있다.^{29,30} 본 저자는 난백 단독으로 오븐에 구운 경우(180°C, 10분 또는 30분)와 밀가루와 10분간 반죽하여 구운 난백(baked egg, 180°C, 10분 또는 30분)의 항원성을 비교하였다.²⁹ 난백 단독으로 구운 경우에는 열처리 시간에 상관없이 ovomucoid에 대한 IgE 반응성이 감소하지 않았지만, 밀가루와 반죽하여 오븐에 구운 난백에서는 ovomucoid에 대한 IgE 반응성이 감소하였으며, 이러한 변화는 10분보다는 30분 가열하는 경우에 현저하게 나타났다. 아직 기전이 밝혀진 것은 아니지만 밀가루에 포함된 글루텐(gluten)이 굽는 과정 중에 계란 항원과 응집을 일으켜 계란 항원의 불용해성을 증가시켜 항원성을 감소시킨다고 생각되고 있다.

일부 아토피피부염 환자에서는 계란에 대한 감각 없이도 지연반응(계란 섭취 후 2-48시간)에 의해 아토피피부염이 악화될 수 있고,^{21,31} 이것은 T 세포 매개 반응에 의한 것으로 추정된다. 64명의 아토피피부염 소아를 대상으로 시행한 우유와 계란, 밀가루, 콩에 대한 이중맹검유발시험 결과, 양성 반응의 12%가 6-24시간 이후에 아토피피부염이 심해지는 단독 지연반응이었고, 혈청 특이 IgE 결과로는 후기 지연반응을 예측할 수 없었다.³¹ 이 연구에서 전체 유발시험 양성반응 중 단독 지연반응이 차지하는 부분은 우유가 13%, 계란 5%, 밀가루 33%, 콩은 0%였다. 따라서 특이 IgE가 존재하지 않더라도 계란에 의한 아토피피부염 악화가 의심되는 병력이 있는 경우에는 유발시험을 통해 확인할 필요가 있다.

계란은 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis)의 원인이 될 수 있으며, 심한 구토와 설사, 탈수를 초래하는 식품단백유발장염(food protein-induced enterocolitis)을 일으킬 수 있다. 피부단자시험과 혈청특이 IgE 항체는 IgE 매개 계란 알레르기의 진단에는 거의 도움이 되지 않기 때문에 임상 병력이 중요하고 진단을 위해 경구유발시험이 필요할 수 있다.

교차반응에 의해 오리나 거위 알, 메추리 알 등의 다른 새의 알에도 증상이 흔하게 나타나기 때문에 주의하는 것이 좋다. 드물지만,

chicken serum albumin에 대한 교차반응에 의해 닭고기에 알레르기 반응을 보일 수 있다.

3. 진단

다른 식품알레르기와 마찬가지로 진단하는데 병력이 가장 중요하고, 의심되는 병력이 있는 경우 혈청 특이 IgE 항체 또는 피부단자검사(skin prick test)를 시행하여 진단하게 된다. 의심되는 병력이 없이 검사에서만 양성인 경우는 단순 감각일 가능성이 높으므로 조심해서 판단해야 한다.

피부반응 크기가 클수록, 난백특이 IgE 항체가 높을수록 실제 임상 증상이 나타날 가능성이 높으며, 여러 연구에서 유발검사를 시행하지 않고 95% 이상의 양성예측도(positive predictive value)로 계란 알레르기를 진단할 수 있는 진단기준(diagnostic decision point)이 되는 난백특이 IgE 항체가(Immune CAP, Phadia AB, Uppsala, Sweden)와 피부반응 크기를 제시하고 있다.³²⁻³⁴ 연구마다 제시하는 진단기준(diagnostic decision point)이 되는 특이 IgE 항체와 피부반응 크기의 차이가 크고, 이들의 민감도(sensitivity)가 낮아 진단기준치보다 낮은 경우에도 증상을 나타내는 경우가 많기 때문에 해석하는데 주의해야 한다(Tables 2, 3). 가장 흔하게 임상에서 이용되고 있는 진단기준이 되는 난백특이 IgE 항체는 2004년 Sampson이 제시한 것으로 2세 미만에서는 ≥ 2.0 kUA/L, 2세 이상에서는 ≥ 7.0 kUA/L이다.³⁵ 121명에서 계란 경구유발검사를 시행한 연구 결과에 따르면 2세 미만에서 난백 피부반응 크기가 5.0 mm 이상, 2세 이상에서는 7.0 mm 이상인 경우에 100% 유발검사 양성을 보였다.³⁶ 5,276명의 1세 영아를 대상으로 한 최근 코호트 연구에서 95% 양성예측도로 유발검사 없이 계란 알레르기를 예측할 수 있는 피부반응 크기는 ≥ 4 mm, 특이 IgE 항체는 ≥ 1.7 kUA/L이었다.³⁴ 피부반응 크기가 3 mm 미만인 경우에는 음성예측도(negative predictive value)가 매우 높으므로³⁷ 피부단자시험 음성은 IgE 매개 계란 알레르기를 배제하는 데 도움이 되지만, 혈청특이 IgE 검사가 음성(< 0.35 kUA/L)이라 하더라도 민감도와 양성예측도가 낮아 계란 알레르기를 배제할 수 없다.^{32,37,38}

식품알레르기를 진단하는데 가장 좋은 방법은 이중맹검유발시험이지만, 실제 임상에서는 시행하기가 쉽지 않기 때문에 병력이

Table 2. Diagnostic decision points for serum egg-specific levels (Pharmacia ImmunoCAP)

Source	Age group	Challenges	PPV (%)	Sensitivity (%)	NPV (%)	Egg-specific IgE (kUA/L)
Sampson and Ho ⁵⁵ (1997)	Children and adolescents	126	96	64	39	6.0
Boyano Martinez et al. ³³ (2001)	<2 yr	81	94	91	68	0.35
Celik-Bilgili et al. ⁵⁶ (2005)	All children	227	95	-	-	12.6
	<1 yr	41				10.9
	≥ 1 yr	186				13.2
Peters et al. ³⁴ (2013)	1 yr	557	95	48	47	1.7

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Table 3. Diagnostic decision points for skin prick test wheal diameter to egg white

Source	Age group	No.	PPV (%)	Sensitivity (%)	NPV (%)	SPT wheal diameter (mm)
Sporik et al. ³⁶⁾ (2000)	<2 yr	39	100	-	-	5
	≥2 yr		98	-	-	7
Boyano Martinez et al. ³³⁾ (2001)	< 2 yr	81	93	71	86	3
Verstege et al. ⁵⁷⁾ (2005)	All children	82	95	-	-	13
	< 1 yr					11.2
	≥ 1 yr					13.3
Peters et al. ³⁴⁾ (2015)	1 yr	650	95	46	44	4

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; SPT, skin prick test.

확실하지 않거나 피부반응 크기가 작거나 특이 IgE 항체가 낮은 경우에 고려하게 된다.

피부반응검사와 특이 IgE 항체검사로 열처리 계란에 대한 반응을 예측할 수 없다. Ovomuroid는 가열 후에도 항원성이 지속되기 때문에 ovomuroid 특이 IgE 항체가 열처리 계란에 대한 반응을 예측하는데 도움된다는 연구가 있으며,¹³⁾ 유발검사를 시행하지 않고 열처리 계란에 대한 반응을 예측할 수 있는 ovomuroid 특이 IgE 항체를 제시한 연구가 있다. 이 연구 결과에 따르면 ovomuroid 특이 IgE 항체가 11 kUA/L 이상인 경우에는 열처리 계란(90°C, 60 분, 밀가루와 반죽하지 않은 단순 열처리 계란)에 대한 반응을 예측할 수 있으며(특이도 95%), 1 kUA/L 이하인 경우에는 열처리 계란에 대한 무반응을 예측할 수 있다고 하였다(민감도 95%).³⁹⁾ 단순 열처리 계란이 아닌 머핀이나 와플처럼 밀가루와 반죽하여 구운 계란(baked egg)에 대해서는 ovomuroid 특이 IgE 항체가 훨씬 높은 50 kUA/L 이상인 경우에 대한 임상 반응을 예측할 수 있었다.²²⁾

최근 Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3, Gal d 5를 동시에 검사 가능한 component-based microarray 방법(microarray-based component-resolved diagnosis)이 Immuno-CAP에서 난백 특이 IgE 항체가 95% 양성 예측치 이하일 때 경구유발시험 결과를 예측하는데 도움이 된다는 연구 결과가 있다.⁴⁰⁾ 하지만 아직 실제 임상에 적용하기에는 어려움이 있고 좀더 연구가 이루어져야 하는 상태이다.

4. 치료와 관리

계란 알레르기가 있는 경우 계란을 철저히 제한하는 것이 전통적인 치료 방법이지만, 최근에는 이에 대해 의문이 제기되고 있다. 계란은 흔하게 섭취하는 식품이며, 여러 가공식품에 포함되어 있기 때문에 제한하는 것이 쉽지 않을 뿐 아니라, 많은 계란 알레르기 환자들이 열처리 계란(baked egg)에는 반응을 보이지 않기 때문에, 열처리 계란을 먹고 증상이 없거나 열처리 계란으로 시행한 경구유발검사에서 음성인 경우에는 열처리 계란을 제한할 필요가 없다. 하지만 열처리 계란을 다량 먹는 경우에는 증상이 나타날 수 있다는 것을 주지시켜야 하며, 환자들에게 어떤 형태의 계란을 어느 정도까지 먹을 수 있는지를 구체적으로 알려줄 필요가 있다.

계란은 대부분 열처리를 한 상태에서 섭취되고, 열처리 방법이나 정도에 의해 단백질의 구조와 항원성이 변하게 된다. 열처리 자체가 항원성을 감소시키고 소화 흡수 과정에 영향을 끼쳐 항원성에 변화를 초래할 수 있다. 최근 열처리 계란을 지속적으로 섭취하는 것이 계란 알레르기의 관해를 촉진시킨다는 보고가 있고,^{24,41,42)} 지속적으로 열처리 계란을 섭취하였더니 피부반응 크기와 ovalbumin 특이 IgE 항체가 감소하고 ovalbumin 및 ovomuroid 특이 IgE 항체가 감소하였다.²²⁾ 하지만 이들은 이중맹검위약대조군 연구가 아니기 때문에 아직까지 논란의 여지가 있다.

1) 경구면역치료

계란 알레르기는 나이가 들면서 대부분 소실되지만, 아나필락시스 같은 심한 알레르기가 있는 경우에는 상당수가 소실되지 않고 지속될 수 있다. 최근 10-15년 전부터 식품알레르기에 대해서도 면역 치료가 시도되고 있고, 비록 대부분 소규모 연구들이긴 하지만, 그 효과가 입증되고 있다. 땅콩 알레르기는 증상이 심하고 나이가 들어도 소실되는 경우가 거의 없기 때문에 주로 면역 치료의 대상이 되고 있으나, 최근에는 증상이 심한 우유 및 계란 알레르기도 자연 소실되지 않고 지속하는 경우가 증가하여 면역 치료가 새롭게 관심을 받고 있다.

계란 알레르기는 주로 경구면역치료(oral immunotherapy)가 시도되고 있고, 그 동안 소규모 연구들이 대부분이었지만 최근 미국에서 시행된 다기관 연구 결과가 2012년 발표되었다. Burks 등⁴³⁾은 55명의 계란 알레르기 소아를 대상으로 22개월 동안 경구면역치료(이중맹검위약대조군 연구)를 시행한 후에 경구유발시험을 시행하였다. 대조군에서는 한 명도 경구유발시험을 통과하지 못했던 반면, 경구면역치료를 시행 받은 면역치료군에서는 10개월에 55%, 22개월에 75%에서 유발시험을 통과하였으며, 22개월 동안의 면역치료 종료 후 2달간 계란을 제한하고 24개월에 시행한 유발시험에서 28%의 환자가 반응을 보이지 않아 일부에서는 면역관용이 유도됨을 확인하였다. 이 연구에서 계란 면역치료 중에 나타나는 부작용은 주로 용량을 올리는 과정에서 발생하였으며 대부분이 입과 인두에 국한하는 증상이었고 일부에서 호흡기 증상이나 피부 증상,

위장관 증상도 발생하였으나 경한 증상이 대부분으로 증상이 30분 이상 지속되는 경우는 드물었다.

연구자에 따라 사용하는 난백분말(egg white powder)의 용량이나 면역치료 스케줄 및 면역치료 기간에 차이가 있지만, 최근 연구들은 유지 용량으로 난백분말을 하루 2-3 g 투여하였고 보통 2-3년 동안 면역치료를 시행하였다. 경구면역치료는 일부에서 급속면역치료를 시도한 경우도 있으나 보통 3단계(initial day escalation, build-up phase, maintenance phase)로 시행된다. Burks 등⁴³⁾의 연구에서는 첫날 입원하여 0.1 mg 부터 시작하여 30분마다 용량을 올려서 투여 가능한 단일최대용량을 정하고(initial day escalation), 다음날부터 집에서 이 단일최대용량으로 투여를 시작하여 2주마다 용량을 2배 올려서 하루 50 mg에 도달하면, 다음 용량은 75 mg으로 올리고, 그 후에는 유지용량인 최대 2 g에 도달할 때까지 25%씩 증량하여 투여하였다(build-up phase). 유지 용량에 도달한 후에는 같은 용량으로 유지치료를 지속하였다(maintenance phase).

식품 경구면역치료에서 가장 중요한 것은 면역치료를 중단한 후에도 과연 장기적인 면역관용이 가능할 것인가와 관용을 획득하기 위해 얼마나 오래 면역치료를 유지해야 하는지를 아는 것이다. 계란 경구면역치료에 의해 50%-80% (최대 100%)에서 탈감작(desensitization)이 일어나 증상 없이 계란을 먹을 수 있게 된다고 보고되고 있고,⁴³⁻⁴⁶⁾ 면역치료를 1-2달 동안 중단한 후에도 유발시험을 하는 경우 일부에서 무반응을 보여 어느 정도 면역관용이 일어남을 알 수 있다. 장기적인 면역관용이 유도되었는지 확인하기 위해서는 면역치료가 끝나고 장기간 계란 섭취를 제한시킨 후에 유발시험을 통해 확인하여야 하나, 면역치료에 의해 계란을 먹을 수 있게 된 환자들에게 철저히 계란을 제한시키는 것이 현실적으로 어렵고 윤리적으로 문제가 될 수 있기 때문에 대부분의 연구에서 1-3개월간 면역치료 중단 후에 유발시험을 통해 무반응이 유지되는지 평가하고 있다. 따라서 아직까지는 장기적인 면역관용 여부를 확인하기 어렵기 때문에 면역치료에 의해 유도된 탈감작을 유지하기 위해서는 면역치료 중단 후에도 지속적으로 계란을 섭취할 필요가 있으며, 장기간 계란 섭취를 중단하는 경우에는 면역관용이 소실될 가능성이 있다. 지금까지의 연구 결과 아직 증거가 충분하지는 않지만, 일시적 탈감작이 아닌 장기적인 면역관용을 유도하기 위해서는 좀더 고용량으로 장기간 면역치료를 유지할 필요가 있다고 여겨지고 있다.⁴⁷⁾

지금까지 연구들을 보면 계란 경구면역치료의 부작용은 흔하지만 경미한 경우가 대부분이다.⁴⁶⁾ 하지만 아나필락시스도 드물게 보고되고 있으며, 심한 부작용인 호산구성 식도염이 발생하였다는 보고도 있다.⁴⁸⁾ 최근에는 면역치료의 효과는 유지하면서 면역치료 중에 나타나는 부작용을 줄이기 위한 방법으로 고열 처리에 의해 항원성은 감소하였지만 면역원성은 유지된 열처리 계란(baked egg)을 이용한 경구면역치료에 대한 연구가 시작되었다.

표준화된 면역치료 방법이 확립되어 있지 않고 아직까지는 안정

성과 장기적인 효과에 대한 연구가 부족하여 계란 알레르기 환자에서 경구면역치료를 임상에서 일반적인 치료로 사용하기에는 이른 상태이다.

5. 자연 경과

대부분의 계란 알레르기는 시간이 지나면서 호전되어 3세경까지 약 50%, 5세경까지 60%-70%에서 소실되는 것으로 알려져 있고,^{49,50)} 전향적 연구에 따르면 2세 이전에 발생한 계란 알레르기의 66%가 5세 이전에 소실되었다.⁵⁰⁾ 하지만 최근 미국 3차 병원에 내원한 환자를 대상으로 한 연구에서 예상 소실률이 6세까지 12%, 10세까지 37%, 16세까지 68%로 나타나 심한 계란 알레르기의 경우 과거에 비해 호전율이 감소한 것으로 추정해 볼 수 있다.⁷⁾ 2009년 아토피피부염이 있는 계란 알레르기 환자 106명을 대상으로 시행한 국내 연구에서 계란 알레르기가 소실되는 시기는 평균 4세였고, Kaplan-Meier 생존분석 결과 3세까지 41%, 5세까지 60%에서 계란 알레르기가 소실되었다.⁵¹⁾ 이 연구에서 계란 알레르기 진단을 받은 나이가 계란 알레르기가 소실에 관여하는 것으로 나타났고, 생후 6개월 이후에 진단받은 경우에 그 이전에 진단받은 경우에 비해 관용이 생길 가능성이 낮았다.

날계란에만 알레르기가 있는 경우에 비해 열처리 계란에도 알레르기가 있는 환자에서 계란 알레르기 소실률이 낮게 보고되고 있다. 한 연구에서 열처리 계란(baked egg)에도 알레르기가 있는 경우에는 2세까지 소실률이 현저히 낮게 나타났으며(13% vs. 56%), 날계란에만 알레르기가 있는 환자에서 열처리 계란을 자주 먹은 경우에 그렇지 않은 경우에 비해 계란 알레르기 소실률이 높게 나타났다.⁵²⁾ 이처럼 열처리 계란에 알레르기가 없는 경우에는 열처리 계란을 제한하지 않고 계속 먹는 것이 면역 관용을 촉진시키기 자연 경과에 영향을 줄 수 있다.

계란 알레르기가 지속될 가능성이 높은 환자를 조기에 발견하는데 도움을 주는 예측 인자가 있는지 알아보기 위한 연구에서는 처음 진단 시의 피부반응 크기가 크거나 난백특이 IgE 항체가 높고, 증상이 심하고 난백특이 IgE 항체가 빨리 감소하지 않은 경우와 진단 당시 연령이 높은 경우에 계란 알레르기가 지속될 가능성이 높았다.^{22,53)} 앞에서 ovomucoid 특이 IgE 항체가 존재하거나 항체가 높은 경우 계란 알레르기가 지속될 가능성이 높다는 연구 결과도 있다.^{15,16)} 아토피피부염이 없거나 다른 식품 알레르기가 없는 경우에는 좋은 예후를 보였다.⁷⁾

6. 계란 알레르기의 예방

계란을 포함한 이유식을 언제부터 시작하는 것이 좋은가에 대해서는 논란이 있어 왔으나, 최근 대규모 코호트 연구에서 고위험 영아에서 이유식을 늦게 시작하는 것이 식품알레르기와 아토피피부염을 포함한 알레르기질환의 예방에 도움이 되지 않는다는 것이

증명되었다. 따라서 최근 미국소아과학회와 유럽알레르기면역 학회를 포함한 대부분의 가이드라인에서 식품알레르기의 증거가 없는 경우에는 고위험 영아라 할지라도 이유식을 늦추지 말고 생후 4-6개월에 시작할 것을 권하고 있다. 특히 계란에 대해서는 멜버른 인구기반단면연구(Melbourne population-based cross-sectional study) 결과 계란을 늦게 시작하는 것이 익힌 계란을 생후 4-6개월에 먹기 시작했던 경우에 비해 오히려 계란 알레르기의 발생 위험을 높이는 것으로 나타났다.⁴²⁾ 이 연구 결과에 따르면 익힌 계란을 생후 4-6개월에 먹기 시작하는 것이 계란 알레르기의 예방에 도움이 될 수 있다.

2012년 Cochrane 리뷰는 임신 중이거나 수유 중인 알레르기질환 고위험 산모에게 계란을 포함한 알레르기식품을 제한하는 것이 식품알레르기를 포함한 알레르기질환의 예방에 도움이 못된다고 하였다.⁵⁴⁾

결론

계란 알레르기는 소아에서 가장 흔한 식품알레르기의 하나로, 대부분 5세경까지 소실되나 일부는 소아기 이후까지 지속되어 문제가 될 수 있다. 여러 연구에서 95% 양성예측도로 경구유발시험을 시행하지 않고 계란 알레르기를 진단할 수 있는 혈청 특이 IgE 항체와 피부반응 크기를 제시하고 있어 임상에서 계란 알레르기 진단에 도움을 주고 있다. 지금까지 계란 알레르기 치료는 계란이 포함된 모든 식품을 철저히 제한하는 것이었다. 하지만 상당수의 환자들이 고온에서 오랜 시간 열처리한 계란(baked egg)에는 반응을 보이지 않고, 이들을 계속 먹는 것이 계란 알레르기의 자연 소실에 도움이 될 수 있다는 연구 결과가 나와 고전적인 치료 방법에 의문이 제기되고 있다. 경구면역치료가 시도되고 있고 유망한 치료 방법이 될 수 있지만 아직까지는 안정성과 장기적인 효과에 대한 연구가 부족하여 경구면역치료를 실제 임상에서 표준 치료로 사용하기에는 이른 상태이다.

REFERENCES

- Jung JA, Lee JS, Lee SI. Serum specific IgE to egg white, cow's milk, soybean in the children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2003;13:255-62.
- 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.
- Heine RG, Laske N, Hill DJ. The diagnosis and management of egg allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:145-52.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-46.
- Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001;56:403-11.
- Park JY, Park GY, Han YS, Shin MY. Survey of food allergy in elementary school children in Bucheon-city and relationship between food allergy and other allergic diseases. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:266-73.
- Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
- Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65:283-9.
- Hoffman DR. Immunochemical identification of the allergens in egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:481-6.
- Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. III. Allergens in hen's egg white studied by crossed radio-immunoelectrophoresis (CRIE). *Allergy* 1982;37:521-30.
- Holen E, Elsayed S. Characterization of four major allergens of hen egg-white by IEF/SDS-PAGE combined with electrophoretic transfer and IgE-immunoblotting. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;91:136-41.
- Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol* 1997;159:2026-32.
- Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:171-6.
- Takagi K, Teshima R, Okunuki H, Sawada J. Comparative study of in vitro digestibility of food proteins and effect of preheating on the digestion. *Biol Pharm Bull* 2003;26:969-73.
- Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62:758-65.
- Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1047-59.
- Szepfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:932-42.
- Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE-mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:143-50.
- Quirce S, Diez-Gomez ML, Eiras P, Cuevas M, Baz G, Losada E. Inhalant allergy to egg yolk and egg white proteins. *Clin Exp Allergy* 1998;28:478-85.
- Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669-75.
- Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6.
- Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.e1.
- Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy* 2006;61:900-1.
- Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:414-5.
- Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:234-7.

26. Davis PJ, Williams SC. Protein modification by thermal processing. *Allergy* 1998;53(46 Suppl):102-5.
27. Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, Kakakios A, Wong M, Mehr S, et al. Baked egg food challenges - clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1189-95.
28. Shin M, Han Y, Ahn K. The influence of the time and temperature of heat treatment on the allergenicity of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:96-101.
29. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee SI, Han Y. The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:42-7.
30. Kato Y, Watanabe H, Matsuda T. Ovomucoid rendered insoluble by heating with wheat gluten but not with milk casein. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000;64:198-201.
31. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
32. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
33. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-9.
34. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:874-80.
35. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
36. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
37. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1215-20.
38. 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.
39. Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
40. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1561-70.
41. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.e1.
42. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-13.
43. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233-43.
44. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
45. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:444-50.
46. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459-65.
47. Vickery BP. Egg oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:278-82.
48. Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:73-4.
49. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:492-9.
50. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-9.
51. Kim J, Chung Y, Han Y, Ahn K, Lee SI. The natural history and prognostic factors of egg allergy in Korean infants with atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27:107-14.
52. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:485-91.
53. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
54. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000133.
55. 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.
56. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
57. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220-6.