

즉시형 우유 알레르기 환자에서 카제인 특이 IgE와 IgG의 유용성

임자현¹, 정경욱¹, 이정민¹, 이경은², 이수영¹아주대학교 의과대학 ¹소아청소년과학교실, ²예방의학교실

Usefulness of casein specific IgE and IgG antibodies to immediate type cow's milk allergy

Ja Hyun Lim¹, Kyung Uk Jeong¹, Jeong-Min Lee¹, Kyung Eun Lee², Sooyoung Lee¹Departments of ¹Pediatrics, ²Preventive Medicine and Public Health, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: Cow's milk-specific IgE (CM-IgE) has been proposed as one of the valuable markers for diagnosis of clinical cow's milk (CM) allergy. In this study, we evaluated the additional usefulness of casein-specific IgE (casein-IgE) and IgG (casein-IgG) for the diagnosis of clinical CM allergy.

Methods: Fifty-eight subjects, aged from 3 months to 154 months, were enrolled. Thirty-four patients showed immediate-type of clinical CM allergy, and 24 patients were atopic controls. The serum levels of CM-IgE, casein-IgE, and casein-IgG were measured. Patients were divided into 2 groups: those aged under 12 months and those aged 12 months or over. The diagnostic values of each antibody were analyzed and compared using the Mann-Whitney U-test and receiver operating characteristic curves.

Results: CM allergy had significantly higher levels of CM-IgE and casein-IgE, and lower levels of casein-IgG/IgE ratio when compared to atopic controls in both age groups ($P < 0.05$). CM-IgE and casein-IgE were shown to be better predictive markers for immediate-type CM allergy in patients under 12 months, while casein-IgG/IgE ratio was a more useful marker in those aged 12 months or over. Considering 100% positive predictive values, cutoff points were 1.04 kU/L for CM-IgE, 0.11 kU/L for casein-IgE, 19.5 for casein-IgG/IgE ratio in patients aged under 12 months, and 7.1 kU/L for CM-IgE, 1.41 kU/L for casein-IgE, 12.51 for casein-IgG/IgE ratio in those aged 12 months or over.

Conclusion: CM-IgE, casein-IgE, and casein-IgG/IgE ratio are useful markers for predicting immediate-type CM allergy. Further studies are needed on diagnostic decision points for CM allergy using combination of cutoff values of these 3 markers. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:139-144)

Keywords: Milk hypersensitivity, Caseins, Immunoglobulin E, Immunoglobulin G, Anaphylaxis

서론

국내에서 식품알레르기의 발생빈도는 점차 증가하는 추세에 있으며 우유, 계란, 대두, 메밀, 밀 등이 국내의 주된 식품알레르기의 원인으로 꼽히고 있다. 전 세계적인 통계와 유사하게 유아에서 계란, 우유, 대두 등이 대표적인 알레르기 유발 식품이며, 학동기에 접

어들면 대두와 견과류, 갑각류 등의 비율이 높아지는 추세를 보인다.^{1,2)} 우유는 대다수의 영아가 첫 번째로 접하게 되는 외부 단백질이며 또한 시기적으로 절대적인 양을 섭취하기 때문에 2세 미만에서 우유 알레르기의 빈도가 높다. 미국에서는 소아의 2%~3%에서 우유 알레르기가 관찰된다고 보고하고 있으며,³⁾ 국내에서도 소아의 우유 알레르기 발병률을 1.6% 정도로 추정하고 있다.⁴⁾

Correspondence to: Sooyoung Lee
Department of Pediatrics, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea
Tel: +82-31-219-5164, Fax: +82-31-219-5169, E-mail: jsjs@ajou.ac.kr
Received: July 25, 2014 Revised: October 15, 2014 Accepted: October 15, 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/>).

연구에 따라 차이는 있으나, 우유 알레르기가 발생한 소아는 생후 5년 내에 50% 이상의 높은 자연 소실률을 보이는 것으로 보고된다.^{5,6)} 식품 알레르기 유병률에 대한 메타 분석 연구에 따르면 우유 알레르기의 유병률은 진단 방법에 따라 차이가 있어, 식품유발시험은 0%–3%, 피부반응검사는 2%–9%, 환자 혹은 환자 가족의 자가 진단은 1.2%–17%까지 차이를 보이고 있었다.⁷⁾ 이는 소아 알레르기 진단에서 가장 기본적인 요소가 본인 및 보호자에 의한 병력 청취임에도 불구하고 정확한 진단을 위해서 부가적인 도구가 필요하다는 것을 시사한다.

우유 알레르기는 IgE 매개성 반응과 IgE 비매개성 반응으로 나눌 수 있고, IgE 매개성 반응은 두드러기, 혈관부종, 위장관계 증상과 호흡기계 증상 및 아나필락시스 등을 유발하며, 진단을 위해 병력 청취와 함께 알레르기 피부시험, 혈청 특이 IgE 검사, 식품유발시험 등을 병행한다. 그러나 우유 알레르기의 주된 환자군인 영유아에서 진단 및 관용 획득의 확인을 위한 반복적인 식품유발시험의 시행은 번거로움과 때에 따라 위험을 동반하므로, 불필요한 유발시험을 최소화하기 위한 노력으로 혈청 특이 IgE 검사에 대한 연구들이 진행되고 있다.^{8–10)} 그러나 우유 알레르기에 대한 정확한 진단이나 예측 인자로서의 활용 가능성에 대해서는 아직도 이견이 있으며,^{6,11)} 특히 국내에서는 연구가 드물다. 이에 본 연구에서는 경기도에 소재하는 단일 대학병원에 내원한 소아 중에서 우유에 대한 즉시형 알레르기반응이 나타난 환자들을 대상으로 우유 특이 IgE (우유 IgE), 카제인 특이 IgE (카제인 IgE), 카제인 특이 IgG (카제인 IgG) 검사를 시행하여 우유 알레르기의 진단 및 증상 예측 인자로서의 유용성을 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상 환자의 임상과 혈청검사

2013년 11월부터 2014년 2월까지 아주대학교 병원 소아청소년과에 식품알레르기 진단을 위해 내원한 아토피피부염 및 급성 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스 환자 중 우유 IgE, 카제인 IgE 및 카제인 IgG 검사를 모두 시행할 수 있었던 12세 이하의 환자 58명을 대상으로 하였다. 단 본 연구에서는 우유 섭취 후 복통, 구토, 어지러움, 혹은 교감신경 증상만을 호소한 경우는 진단의 모호함을 배제하기 위하여 대상에서 제외하였다.¹²⁾ 항체검사는 ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)을 이용하여 정량 분석하였고, 초진 시 작성한 임상 양상, 동반 알레르기질환 등에 대한 체계화된 병력 조사 결과지를 이용하였다. 대상 환자는 두 군으로 나누었으며, 우유 경구 섭취 후 2시간 이내에 즉시형 알레르기반응을 보인 경우를 ‘우유 알레르기군’으로 정의하였고, 우유 섭취 후 즉시형 반응을 경험하지 않았던 기타 식품알레르기 환자를 ‘기타 알레르기군’으로 정의하였으며 여기에는 기타 식품에 의한 즉시형 알레르기반응을

보였거나 우유 섭취 후 2시간 이후에 기존의 아토피피부염이 악화되는 양상을 보인 환자가 포함되었다. 연령에 따라 진단적 가치가 있는 특이 IgE 항체의 농도가 다르므로,^{10,13)} 1세 미만의 환자와 1세 이상의 환자로 구분 비교하였다. 본 연구에서는 우유 경구유발시험은 시행하지 않았다.

2. 통계 분석

각 측정치는 평균 ± 표준편차로 나타내었고, 두 군 간의 비교 분석 시에는 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 *t*-test와 Mann-Whitney test를 시행하였다. 또한 각각의 ImmunoCAP 검사들에 대해 receiver operating characteristic (ROC) 분석을 시행하였다. *P* < 0.05인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상 특징

총 58명의 대상자 중 남성은 각각 37명과 21명이었으며, 평균 나이는 28개월(범위, 3–154개월)이었다. 34명이 우유 알레르기군에 포함되었고 24명이 기타 알레르기군에 포함되었으며 연령과 성별, 동반 알레르기질환 등은 Table 1과 같다. 우유 알레르기군에 포함된 환자 34명 중 1세 미만은 9명이며, 1세 이상은 25명이었고, 두드러기 증상을 보인 환자가 15명(44%)이었으며, 혈관부종은 7명(20%), 아나필락시스 환자는 12명(35%)이었다. 기타 알레르기군에 속한 환자 24명 중 1세 미만은 8명이며, 1세 이상은 16명이었고, 10명(41%)이 두드러기, 18명(75%)이 아토피피부염 환자였고, 혈관부종과 알

Table 1. Characteristics of study subjects

Characteristic	Total (n=58)	Cow's milk allergy (n=34)	Other allergy (n=24)
Age (mo)			
3–11	17	9	8
12–23	17	9	8
24–35	8	5	3
36–49	4	3	1
48–71	6	3	3
72–154	6	5	1
Sex			
Male	37	21	16
Female	21	13	8
Symptom			
Urticaria	25	15	10
Angioedema	8	7	1
Anaphylaxis	12	12	0
Atopic dermatitis	37	19	18
Allergic rhinitis	1	0	1

레르기비염 환자가 각 1명(4%)이었다.

2. 우유 특이 항체와 카제인 특이 항체

우유 IgE의 평균 농도는 1세 미만의 우유 알레르기군에서 6.8 kU/L, 1세 미만의 기타 알레르기군에서 0.1 kU/L이었으며, 1세 이상의 환자에서는 각각 16.5 kU/L과 0.8 kU/L로 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 카제인 IgE 평균 농도는 1세 미만의 우유 알레르기군에서 16.5 kU/L, 1세 미만의 기타 알레르기군에서 0.8 kU/L이었으며, 1세 이상의 환자에서 각각 15.2 kU/L과 0.2 kU/L로, 모두 의미 있는 차이를 보였다. 또한 카제인 특이 IgG와 카제인 특이 IgE의 비(카제인 IgG/IgE)는 1세 미만의 우유 알레르기군과 기타 알레르기군에서 각각 23.3과 646.5였고, 1세 이상에서는 각각 15.7과 278.5로 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Tables 2, 3).

각 특이 항체의 ImmunoCAP 검사들의 ROC 분석을 시행한 결과, 1세 미만과 1세 이상의 우유 알레르기 환자에서 기타 알레르기 환자에 비해 모두 우유 IgE, 카제인 IgE, 카제인 IgG/IgE가 카제인 IgG보다 우월한 값을 보였다(Fig. 1). 상기의 관련성이 높은 세 지표

에서 Youden 지수를 사용하여 민감도와 특이도 간의 최적의 균형적인 값을 구해 양성 예측도와 음성 예측도를 구하였다(Fig. 2). 결과적으로 1세 미만에서의 균형적인 값은 우유 IgE, 카제인 IgE, 그리고 카제인 IgG/IgE가 각각 0.73 kU/L, 0.14 kU/L, 36.9였으며, 1세 이상에서는 각각 1.34 kU/L, 1.91 kU/L, 13.7이었다. 1세 미만의 환자에서 특이도와 양성 예측도는 우유 IgE와 카제인 IgE에서 100%로 가장 높은 값을 보였으며, 민감도와 음성 예측도 역시 두 항체에서 89%로 가장 높은 값을 보였다. 1세 이상의 환자에서 특이도와 양성 예측도는 카제인 IgE와 카제인 IgG/IgE에서 100%로 가장 높은 값을 보였고, 민감도와 음성 예측도는 카제인 특이 IgG/IgE에서 각각 88%와 84%로 가장 높은 값을 보였다.

한편 ROC curve를 통해 연령별 100%의 음성 예측도와 양성 예측도를 보이는 우유 IgE, 카제인 IgE 및 카제인 IgG/IgE의 값은 Table 4와 같다. 1세 미만에서 100% 음성 예측을 보이는 우유 IgE와 카제인 IgE, 카제인 IgG/IgE는 각각 0.18 kU/L, 0.07 kU/L, 그리고 432이며, 1세 미만에서의 100% 양성 예측을 보이는 값은 각각 1.04 kU/L, 0.11 kU/L, 19.5였다. 또한 1세 이상에서 100% 음성 예측을 보

Table 2. Cow's milk and casein specific antibodies in subjects aged less than 12 months

Variable	Cow's milk allergy (n=9)	Other allergy (n=8)	P-value
Cow's milk IgE (kU/L)	6.8±11.8	0.1±0.1	0.001
Casein IgE (kU/L)	6.4±11.4	0.05±0.01	0.003
Casein IgG (kU/L)	11.7±10.0	40.3±55.5	0.228
Casein IgG/IgE	23.3±54.6	646.5±782.5	0.016

Values are presented as mean ± standard deviation.

Table 3. Cow's milk and casein specific antibodies in subjects aged 12 months or over 12 months

Variable	Cow's milk allergy (n=34)	Other allergy (n=24)	P-value
Cow's milk IgE (kU/L)	16.5±19.3	0.8±1.7	<0.001
Casein IgE (kU/L)	15.2±17.9	0.2±0.4	<0.001
Casein IgG (kU/L)	11.9±11.7	34.9±36.3	0.002
Casein IgG/IgE	15.7±39.2	278.5±287.4	<0.001

Values are presented as mean ± standard deviation.

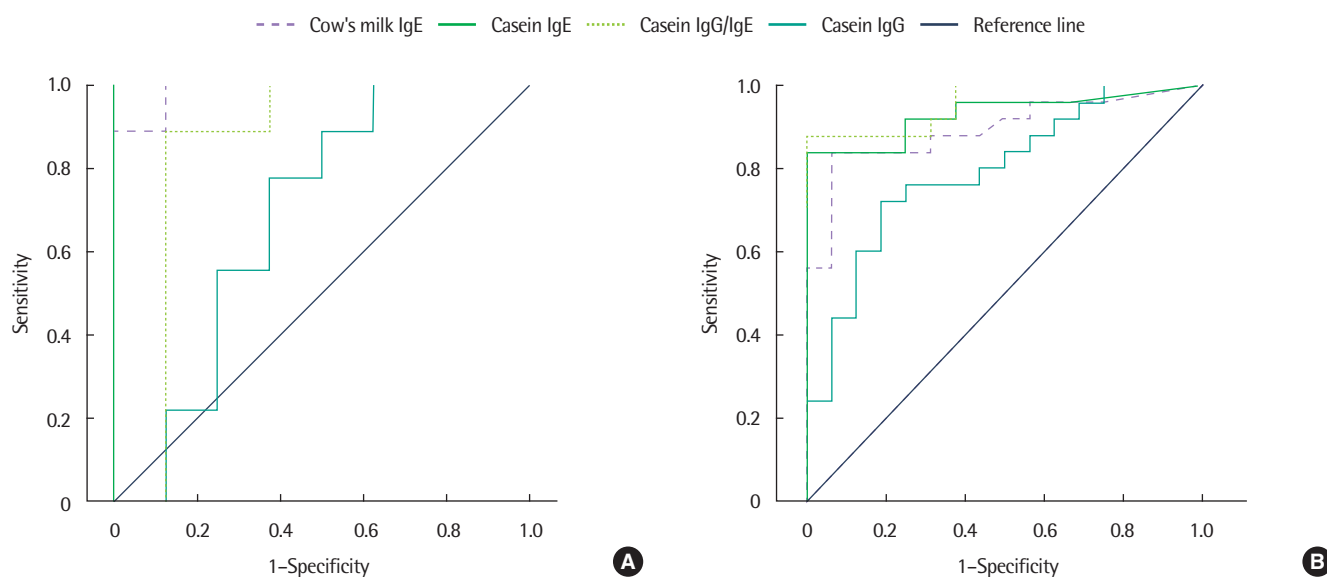


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve represent sensitivity and specificity of cow's milk and casein antibodies for diagnosing clinical cow's milk allergy aged less than 12 months (A), aged 12 months or over 12 months (B).

이는 우유 IgE와 카제인 IgE, 카제인 IgG/IgE는 각각 0.05 kU/L, 0.05 kU/L, 167.6이며, 100% 양성 예측 값은 각각 7.1 kU/L, 1.41 kU/L, 12.51이었다.

3. 아나필락시스 발생 여부에 따른 특이 항체의 비교

총 34명의 우유 알레르기군에서 아나필락시스 환자는 12명이었으며, 1세 미만의 아나필락시스 환자는 2명, 1세 이상은 10명으로 1세 미만의 환자군에서는 대상 수가 적어 통계 분석을 시행할 수 없었다. 1세 이상의 아나필락시스 환자의 남녀 비는 7명과 3명이었고 평균 나이는 64개월이었으며, 아나필락시스 발생 여부에 따른 특이 항체는 Table 5와 같다. 우유 알레르기군에서 아나필락시스가 발생한 경우와 그렇지 않은 군에서의 우유 IgE 평균 농도는 각각 23.6 kU/L과 11.7 kU/L였으며, 카제인 IgE는 각각 23.3 kU/L과 9.8 kU/L로 모두 유의한 차이를 보였다. 또한 카제인 IgG/IgE의 평균도 각각 1.0과 25.5로 유의한 차이가 있었다. 그러나 개별 값들은 아나필락시스 환자와 비아나필락시스 환자 사이에 공유하는 범위가 넓었다.

고 찰

우유 IgE의 농도에 관한 기존의 연구들에서는 대부분의 경우 우유 알레르기와 우유 IgE가 통계적으로 유의한 상관관계를 보인다고 보고하였고^{6,13,14} 일부의 연구에서는 우유 알레르기 환자에서 카제인 IgE가 우유 IgE보다 더 우수한 예측 인자로 사용될 수 있다고 보고하였다.^{11,15} 카제인은 우유 단백질 성분에서 80% 가량을 차지하는데, 이황화 결합이 결여된 α -카제인 구조가 우유 알레르기 발생에 가장 중요한 역할을 한다는 보고가 있다. 우유 IgG 및 카제인 IgG와 우유 알레르기의 관련성에 대해서는 연구마다 이견이 있다.^{6,11,14,16} 현재까지의 연구들에 의하면 우유와 카제인 IgG의 역할에 대한 명확한 결론은 없으나, 면역 치료 후 식품 특이 IgG가 상승하거나^{7,18} 특이 IgG가 T-세포 유도 면역관용 획득에도 영향을 준다는 보고도 있다.^{19,20}

본 연구에서는 연령에 관계 없이 섭취 후 2시간 이내에 즉시형 알레르기반응을 보인 우유 알레르기군과 기타 알레르기군에서 우유 IgE, 카제인 IgE, 그리고 카제인 IgG/IgE ratio가 모두 통계적으로

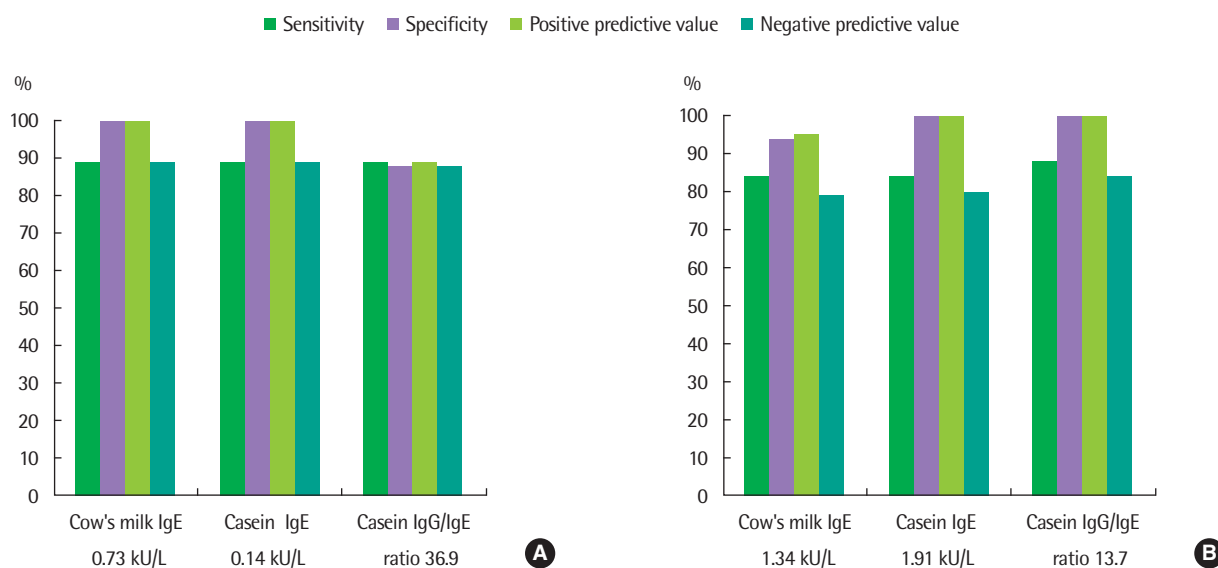


Fig. 2. Comparison of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of cow's milk and casein antibodies aged less than 12 months (A), aged 12 months or over 12 months (B).

Table 4. Clinical decision points of cow's milk and casein specific antibodies obtained from receiver operating characteristic curves

Variable	100% NPV		100% PPV	
	Age < 12 mo	Age ≥ 12 mo	Age < 12 mo	Age ≥ 12 mo
Cow's milk IgE (kU/L)	≤ 0.18	≤ 0.05	≥ 1.04	≥ 7.10
Casein IgE (kU/L)	≤ 0.07	≤ 0.05	≥ 0.11	≥ 1.41
Casein IgG/IgE	≥ 432.00	≥ 167.60	≤ 19.50	≤ 12.51

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

Table 5. Comparison of cow's milk and casein specific antibodies in subjects aged 12 months or over according to the presence of cow's milk anaphylaxis

Variable	Cow's milk anaphylaxis (n=10)	No anaphylaxis (n=15)	P-value
Cow's milk IgE (kU/L)	23.6 ± 20.3 (2.25–67.9)	11.7 ± 17.5 (0.05–63.8)	0.009
Casein IgE (kU/L)	23.3 ± 18.9 (1.41–59.7)	9.8 ± 15.3 (0.05–59.3)	0.019
Casein IgG (kU/L)	12.2 ± 9.3 (2.86–26.7)	11.5 ± 13.6 (2.68–51.2)	0.682
Casein IgG/IgE	1.0 ± 0.9 (0.15–2.76)	25.5 ± 48.7 (0.32–130.0)	0.038

Values are presented as mean ± standard deviation (range).

유의한 차이를 보였는데, 이 중 우유 IgE와 카제인 IgE의 결과는 기존의 연구들과 일치하였다.⁸⁻¹⁰ 그러나 카제인 IgG의 경우는 1세 미만에서는 통계적인 유의성을 보이지 못했으며 기존의 연구들에서도 그 유용성에 대해 논란이 있는데, 태반이나 모유 수유를 통해 영양아에서는 우유 특이 항체 농도가 영향을 받기 때문이라는 연구가 있다.²¹⁾

본 연구에서는 3종의 특이 항체 및 카제인 IgG/IgE ratio에 대한 민감도와 특이도를 ROC curve를 통해 분석하였다. 1세 미만의 경우 우유 IgE, 카제인 IgE, 카제인 IgG/IgE ratio의 그래프 아래 면적 (area under the curve)은 각각 0.98, 1.0, 0.84로 즉시형 우유 알레르기의 발생과 관련성이 높았으며, 카제인 IgG의 경우는 0.68로 상대적으로 관련성이 낮음을 알 수 있었다. 1세 이상의 경우도 유사한 결과를 보였는데 우유 IgE, 카제인 IgE, 카제인 IgG/IgE ratio의 그래프 아래 면적은 각각 0.89, 0.93, 0.95였으며, 카제인 IgG는 0.79였다. 관련성이 높은 상기 세 가지의 지표에서 우유 알레르기반응을 예측할 수 있는 cutoff value를 Youden 지수에 의해 구해본 결과, 우유 IgE, 카제인 IgE, 카제인 IgG/IgE의 cutoff value는 1세 미만에서 각각 0.73 kU/L, 0.14 kU/L, 36.9였으며, 1세 이상에서는 각각 1.34 kU/L, 1.91 kU/L, 13.7이었다. 한편 임상에서 진단과 자연 경과를 예측하기 위하여 시행하는 경구유발시험의 시행 횟수를 줄이기 위해서 자세한 병력과 함께 특이항체검사를 시행하여 도움을 받을 수 있는데, 이것이 가능하려면 검사의 양성 예측도와 음성 예측도가 높아야 한다. 이를 위하여 본 연구에서는 우유 IgE, 카제인 IgE, 카제인 IgG/IgE에 대한 민감도, 특이도, 양성 예측도, 그리고 음성 예측도를 구해 보았다. 그러나 본 연구에서는 1세 미만 환자에서의 우유 IgE cutoff value는 통상적으로 적용되는 음성 반응인 0.35 kU/L 미만으로 확인되어 음성 결과를 0.05 미만으로 조정하여야 구별이 가능하다. 1세 이상의 환자에서는 카제인 IgE가 1.34 kU/L 이상이면 100%의 환자에게 우유 알레르기반응이 나타나지만, 음성 예측도를 고려하면 1.34 kU/L 미만의 값에서도 약 20%에서는 우유 알레르기반응을 보임을 알 수 있었다. 반면 카제인 IgG/IgE가 13.7 미만에서는 100%에서 우유 알레르기반응을, 13.7 이상에서는 84%의 음성 반응을 기대할 수 있기 때문에, 1세 이상의 우유 알레르기 환자에서 경구유발시험의 결과를 예측함에 있어 카제인 IgG/IgE가 더 유용함을 알 수 있었으며 이는 기존의 연구들에서 분석되지 않았던 새로운 결과이다. 카제인 IgG는 1세 미만과 1세 이상에서 모두 민감도, 특이도, 양성 예측도, 그리고 음성 예측도가 다른 특이 항체에 비하여 현저하게 낮아, 본 연구 결과에 의하면 우유 알레르기 환자의 임상 증상 예측을 위해 추가적인 진단 도구로서의 유용성은 없는 것으로 생각되었다.

우유 IgE와 카제인 IgE의 증상 예측 cutoff value의 임상적 유용성에 관한 연구들은 아직 국내에서는 거의 없으나 몇몇 의미 있는 외국의 연구들이 있다. 마드리드에서 1세 이하의 우유 알레르기 환

자들을 대상으로 한 연구에서 우유 IgE가 2.5 kU/L 이상에서 90%, 5 kU/L 이상에서 95%의 양성 예측도를 보고하였다. 또한 음성 예측도는 각각 69%와 64%였고, 95%의 특이도를 갖는 우유 IgE 값으로 2.5 kU/L을 제시하였다.¹⁴⁾ Sampson과 Ho²²⁾는 미국 환자들을 대상으로 우유 특이 IgE가 15 kU/L 이상인 경우 실제 유발시험에서 증상이 유발될 양성 예측도가 95%이며 32 kU/L 이상에서는 100%의 양성 예측도를 보인다고 보고하였다. 카제인의 cutoff value에 대한 연구로 우유 알레르기가 없는 브라질 환자들의 95%가 1.4 kU/L 미만의 값을 보인다는 보고가 있으며,²³⁾ 일본의 한 연구는 우유 알레르기가 없는 환자들의 100%가 6.6 kU/L 미만의 값을 갖는다는 결과를 나타내었다.¹¹⁾ 본 연구의 결과는 이러한 다른 연구들과 유사한 경향을 보이긴 하지만, 우유 IgE의 양성 예측치가 보다 낮았고, 다른 연구에서는 시행하지 않았던 카제인 IgE, 카제인 IgG, 그리고 IgG/IgE의 ratio를 추가적으로 분석하여 임상에 적용할 수 있음을 제시하였다. 즉 본 연구에서는 우유 IgE, 카제인 IgE, 카제인 IgG, 그리고 카제인 IgG/IgE를 이용하여 100%의 양성 예측도와 음성 예측도를 보이는 역치 값을 구해 보았다. 1세 미만에서는 우유 IgE가 1.04 kU/L 이상이거나 카제인 IgE가 0.11 kU/L 이상, IgG/IgE는 19.5 이하인 경우에, 그리고 1세 이상에서는 우유 IgE가 7.1 kU/L 이상이거나 카제인 IgE가 1.41 kU/L 이상, IgG/IgE가 12.5 이하인 경우에 100%의 양성 예측도를 보임을 알 수 있었다. 따라서 본 연구의 결과를 적용하여 볼 때, 알레르기 환자의 특이 항체 결과가 위 100%의 양성 예측도에 속하는 경우는 임상 증상과의 연관성이 100%이므로, 관용 획득을 확인하기 위한 유발시험을 연기해도 될 것으로 생각되었다. 다만 본 연구에서는 음성 예측도 100%의 한계가 너무 낮아서 이에 대한 임상에서의 유용성은 낮은 것으로 판단되었다. 한편 본 연구에 참여한 총 58명의 연령을 구분하지 않고 분석한 경우, 우유 IgE는 6.78 kU/L 이상에서 100% 양성 예측도를, 1.87 kU/L 이상에서 95% 양성 예측도를 보였는데, 이는 위의 Sampson과 Ho²²⁾가 제시한 결과보다 낮은 농도이다. 이러한 차이는 대상 환자의 수적 차이, 대상자의 연령 분포의 차이, 임상 증상의 차이, 지역이나 인종의 차이, 그리고 연구 시기가 10년 이상 차이가 나는 등의 요인일 수 있다고 생각해 볼 수 있겠다.

한편 본 연구에서는 우유에 의한 아나필락시스 환자와 비아나필락시스 환자를 구별하기 위하여 특이항체검사를 이용할 수 있는지 알아 보았다. 1세 미만의 환자 중에는 아나필락시스 환자가 2명뿐으로 분석을 시행할 수 없었고, 1세 이상의 경우는 25명 중 10명이 우유에 의한 아나필락시스 환자였다. 우유 IgE와 카제인 IgE, 그리고 카제인 IgG/IgE 값은 아나필락시스군과 비아나필락시스군에서 평균값의 차이는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나, 개별 환자들에서의 값은 아나필락시스 환자와 비아나필락시스 환자 사이에 공유하는 범위가 넓어서 실제 임상에서 적용할 수 없다고 판단되었다. 또한 아나필락시스는 특이 IgE 항체 농도뿐 아니라 운동, 급성 감염,

스트레스 등의 기타 유발 요인도 중요한 변수이므로²⁴⁾ 특이항체검사로만 임상 증상을 예측하는 것은 주의가 필요하다.

본 연구는 국내 소아 우유 알레르기 환자에서 우유 IgE, 카제인 IgE, 카제인 IgG를 정량 분석함으로써 우리나라 환자에 맞는 임상 알레르기 예측 cutoff value를 제시하고, 각각의 양성 및 음성 예측도를 제시했다는 점에서 의의가 있다. 본 연구에서 제시된 우유 IgE, 카제인 IgE, 그리고 카제인 IgG/IgE의 cutoff value들은 우유 알레르기 환자를 진단하는 의미 있는 도구로 사용될 수 있으며, 따라서 임상에서 불필요한 유발시험을 줄일 수 있는 지표로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Ahn K, Kim J, Hahm MI, Lee SY, Kim WK, Chae Y, et al. Prevalence of immediate-type food allergy in Korean schoolchildren: a population-based study. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:481-7.
- Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:715-9.
- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.
- 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.
- Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:23-8.
- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805-12.
- 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.
- Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods* 2014;66:22-33.
- Host A, Halken S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:2-8.
- Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:54-62.
- Ito K, Futamura M, Moverare R, Tanaka A, Kawabe T, Sakamoto T, et al. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy* 2012;10:1.
- Garcia-Careaga M Jr, Kerner JA Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2005;20:526-35.
- Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
- Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Grabenhenrich L, Schulz G, Niggemann B, Wahn U, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy* 2012;42:1630-7.
- Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866-70.
- Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
- 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.
- Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292-300, 300.e1-97.
- van Neerven RJ, Knol EF, Eijraes A, Wurtzen PA. IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:119-29.
- Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Specific antibodies to cow's milk proteins in infants: effect of early feeding and diagnosis of cow's milk allergy. *Eur J Nutr* 2010;49:501-4.
- Jarvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, James AK, Tsuang AJ, Feustel PJ, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy* 2014;44:69-78.
- 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.
- Castro AP, Pastorino AC, Gushken AK, Kokron CM, Filho UD, Jacob CM. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: Results from a specific population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014 Jan 29 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.09.012>.
- 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.