

영아 우유알레르기에서 식이제한을 시행한 모유수유와 저항원성 분유수유가 면역관용 획득에 미치는 영향의 비교

원자력병원 소아청소년과¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과²,
아토피환경보건센터³, 광명성애병원 소아청소년과⁴

조중범¹ · 서정민^{2,3} · 이정현⁴ · 한영신^{2,3} · 안강모^{2,3} · 이상일^{2,3}

=Abstract=

Comparison of the Effects of Breast Milk Feeding with Maternal Restriction and Hypoallergenic Milk Feeding on the Acquisition of Tolerance to Cow Milk

Joongbum Cho, MD¹, Jungmin Suh, MD^{2,3}, Jung Hyun Lee, MD⁴,
Youngshin Han, PhD^{2,3}, Kangmo Ahn, MD^{2,3}, Sang Il Lee, MD^{2,3}

¹Department of Pediatrics, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, ²Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,

³Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul,

⁴Department of Pediatrics, Gwangmyeong Sungae Hospital, Gwangmyeong, Korea

Purpose : The aim of this study was to compare the effects of breast milk (BM) feeding with those of maternal cow milk (CM) restriction and extensively hydrolyzed CM formula feeding on the duration of CM allergy as well as changes in specific immunoglobulin E (IgE) levels in infants with CM allergy.

Methods : Children diagnosed with CM allergy before 12 months age and BM fed were included retrospectively. CM allergy was diagnosed by CM specific IgE over 0.35 kU/L and 1) obvious clinical symptoms, 2) a suspicious history with positive provocation test, or 3) CM specific IgE over the 95% positive predictive value and subsequent documented report of clinical symptoms. The patients were classified into three groups by feeding regimen: BM group, extensively hydrolyzed formula (eHF) group, or mixed feeding (MF) group. Analysis of the groups regarding the duration of food allergy and changes in CM specific IgE was then performed.

Results : Forty-six children were included. Twenty-four children were in the BM group, 13 children were in the eHF group, and 9 children comprised the MF group. Thirteen patients reached tolerance. The means of the tolerance age were 69.7±5.4 months in the BM group, 36.6±4.6 months in the eHF group, and 38.2±7.9 months in the MF group. The survival curves of tolerance showed significant difference among the three groups ($P=0.04$). CM specific IgE levels measured at a second time period were 9.6 kU/L (interquartile range, 3.6-44.2) in the BM group, 2.0 kU/L (1.0-18.0) in the eHF group, and 4.8 kU/L (0.2-10.4) in the MF group ($P=0.04$).

Conclusion : Feeding regimen influences the duration of CM allergy. Exclusively BM-fed children achieved tolerance later than eHF-fed children. Prospective and randomized controlled studies are required. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2011;21:207-214]

Key Words : Food allergy, Cow milk, Breast milk feeding, Extensively hydrolyzed formula, Tolerance, Specific immunoglobulin E

서 론

식품알레르기는 소아에서 약 6%, 성인에서 3.7%의 유병률을 보이고 있다.¹⁾ 이 중 우유알레르기는 영아 및 소아의 가장 흔한 식품알레르기로 신생아 중에서 2.5%는 1세 이전에 우유에 대한 과민 반응을 경험한다고 보고된 바 있다.^{2,3)} 식품알레르기의 임상 증상은 위장관 증상, 피부 증상, 호흡기 증상 또는 알레르기쇼크 반응으로 나타날 수 있으며 이중맹검 식품유발검사가 진단의 gold standard로 알려져 있다.¹⁾ 최근 ImmunoCAP을 이용한 특이 면역글로블린 E (immunoglobulin E, IgE)의 정량적 혈중 농도를 이용하여 2세 이하에서 5 kU/L, 2세 이상에서 15 kU/L 이상인 경우 95%의 양성 예측도로 진단을 내리기도 한다.^{4,5)}

소아 우유알레르기의 자연 경과를 좋은 것으로 알려져 있으며, 5세 경 85%에서 면역관용이 생긴다고 보고된 바 있다.⁶⁾ 다른 연구에서는 소아 우유알레르기 환자의 대부분이 3세 경 면역관용을 획득하며 1세 경 50%, 2세 경 70%, 3세 경 85%가 면역관용을 획득한다고 보고한 바 있다.⁷⁾ 그러나 또 다른 연구에는 우유알레르기가 4세경 19%, 8세경 42%, 12세경 64%, 16세경 79%가 소실되는 것으로 보고하고 있다.⁸⁾ 우유 특이 IgE가 양성인 경우 우유알레르기가 오래 지속되었으며, 우유 특이 IgE의 최대 측정값이 높은 경우, 피부반응 검사에서 팽진의 크기가 큰 경우, 천식, 알레르기비염, 다른 식품알레르기 등이 동반된 경우들이 우유알레르기가 지속되는 위험 인자로 보고되었다.⁸⁻¹¹⁾

식품알레르기의 치료는 식이제한, 면역치료, 약물요법, 대체분유, 수유모의 식이제한, 프로바이오틱스, 교육요법 등의 방법을 고려할 수 있다.¹²⁾ 영아의 경우 증상을 유발하는 식품을 엄마가 철저히 제한하며 12개월 이상 수유를 진행할 것을 권장하고 있다. 수유모의 식이제한에도 증상이 호전되지 않거나, 식이제한이 잘 되지 않는 경우 혹은 분유를 먹고 있는 경우 대체분유를 권장하고 있다.¹³⁾ 모유는 알레르기에 대한 예방효과가 있는 것으로 알려져 있다. 모유 수유를 4-6개월 지속할 경우 직계 가족의 알레르기 병력이 있을 때 아토피피부염 및 우유알레르기의 위험을 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{14,15)} 분비성 면역글로블린 A (immunoglobulin A, IgA)는 모유나 초유를 통해서 엄마에서 아기로 전달되며 낮은 IgA 농도가 우유알레르기와 관련이 있다는 보고가 있었다.¹⁶⁾ 또한 모유에 포함된 transforming growth factor (TGF)- β 는 사람 모유의 주된 cytokine의 한 종류로서 β -lactoglobulin, casein과 ovalbumin 등에 대항하는

IgA의 분비를 촉진하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ TGF- β 를 생산하는 Th3 세포는 최근 저농도의 식품 항원 노출에 대한 면역관용에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 식품알레르기가 있는 소아의 십이지장 점막에 Th3 세포의 저하가 관찰되기도 하였다.¹⁸⁾ 이와 같이 모유에는 다양한 면역 조절 기능이 있으며 이는 예방 효과의 작용 기전으로 제시되고 있다.¹⁹⁾ 그러나 우유알레르기가 발생한 환자에서 모유의 면역 조절 기능이 치료적 혹은 예후적 측면에서 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 부족한 상태이다. 또한 두유와 가수분해분유가 우유알레르기를 진단받은 영아에서 면역관용의 획득 시기에 미치는 영향을 비교한 연구는 있었으나,²⁰⁾ 모유와 대체 분유를 비교한 임상 연구는 찾을 수 없었다.

따라서 저자들은 12개월 미만의 우유알레르기 환자에서 수유모에게 우유 섭취를 제한한 후 모유를 지속한 경우와 완전가수분해분유를 먹은 경우 및 혼합 수유를 한 경우 면역관용의 발생 시기에 차이가 있는지 알아보고자 하였으며 이때 우유 특이 IgE의 변화를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연구의 대상은 2004년 2월부터 2010년 8월까지 삼성서울병원에 우유알레르기 의심 증상으로 내원한 환자 중 연령이 12개월 미만이며 진단 당시 모유 수유를 하고 있던 경우를 포함하였으며 비정기적으로 수회에서 수일간 분유에 노출된 경우는 배제되지 않았다. 이 중 6개월 이상 추적 관찰된 경우에 대해 후향적 의무기록 조사 및 일부 가족력에 대한 전화 설문 조사를 시행하였다. 환자의 나이, 성별, 임상증상, 알레르기의 가족력, 추적 기간 중 다른 알레르기 질환 및 다른 음식알레르기의 동반 여부, 우유 특이 IgE, 식이제한 나이, 경과 추적 기간, 면역관용의 발생 여부가 조사 및 비교되었다.

2. 연구 방법

1) 우유알레르기의 진단 및 면역관용의 진단

우유알레르기의 진단은 우유 특이 IgE가 0.35 kU/L 이상이 확인되고 (1) 우유를 섭취 혹은 접촉한 후 2시간 이내에 전형적인 식품알레르기의 증상이 나타난 경우(전형적인 증상은 발진, 두드러기, 혈관부종 등 피부증상, 위장관, 호흡기, 알레르기 쇼크 등이 포함됨), 혹은 (2) 의심되는 병력과

유발검사에서 양성인 경우, 혹은 (3) 우유 특이 IgE가 95% 양성 예측율의 진단적 수치 이상이면서 동시에 증상의 유발이 의무 기록에 언급된 경우를 (3항은 아토피피부염의 악화도 포함됨) 포함하였다.

우유알레르기의 면역관용 획득은 (1) 병원에서 시행한 우유 유발검사에서 음성이거나 (2) 가정에서 일상 섭취량을 먹고 증상이 없는 경우로 정의하였다.

2) 우유 특이 면역글로블린 E의 측정

우유 특이 IgE는 Phadia CAP System FEIA (Phadia, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 0.35 kU/L 이상을 양성으로 정의하였고 측정 상한값인 100 kU/L를 넘는 경우 101.0 kU/L로 표시하였다. 우유 특이 IgE는 대상 환자에서 1-3차례 측정하였으며, 1차 측정은식이 변경 전 첫 방문 시 측정되었다. 2차 측정은 우유 제한 및 수유 변경 후 약 6개월이 지난 시점에 측정되었으며 이는식이 종류를 관찰한 기간에 해당한다. 이후 약 12개월 간격으로 반복 측정이 이루어졌다.

3) 식이처방군의 분류

우유알레르기를 진단 받은 환자는 모두 우유 및 치즈, 요거트 등의 유제품이 포함된 식품을 제한하도록 교육하였다. 정규 외래 방문 시 우발적 노출 여부 및 증상 등을 확인하고, 영양사에 의해 식이처방의 실행 상태 및 영양을 평가하였으며 상담을 통해 이유식을 진행하였다.

식이처방 군은 이유식의 진행 정도와는 상관없이 정의하였으며 수유 종류에 따라 모유군, extensively hydrolyzed cow's milk formula (eHF) 군 및 혼합군으로 분류하였으며 초기 식이처방에서 변경된 경우 변경되어 실제 섭취한 내용으로 후향적으로 분류하였다. 모유군은 우유알레르기 진단 후 산모의 식이에서 우유 및 유제품을 제한한 후 모유 수유만을 4개월 이상 지속한 군으로 정의하였으며, eHF군은 우유 완전가수분해분유(Babywell HA, Maeil Dairies Co., Seoul, Kr)를 섭취한 군으로 식이처방 후 1-2개월 이내에 모유를 완전히 중단하고 완전가수분해분유만으로 수유를 4개월 이상 지속한 군으로 정의하였다. 혼합군은 모유 수유를 지속하면서 우유 완전가수분해분유를 보충 수유로 혼합하여 4개월 이상 지속한 경우로 정의하였다.

환자의 초기 식이처방은 수유모의 우유 제한을 동반한 모유 수유를 기본으로 처방하였다. 사회 활동 등으로 모유 수유를 지속할 수 없는 경우, 또는 여러 음식에 알레르기를 보여 수유모의 식이제한이 어려운 경우 우유 완전가수분해분유를 처방하였다. 모유의 양이 부족하여 추가 수유가 필요하거나 보호자가 원하는 경우 우유 완전가수분해분유와 혼

합수유를 처방하였다. 초기 식이처방에서 우유 완전가수분해분유를 처방하였으나 환자의식이 거부 등으로 수유 변경에 실패한 경우는 후향적으로 판단하여 모유군에 포함시켰다.

4) 통계적 방법

두 식이처방 군의 인구학적 특성을 비교하기 위하여 연령, 임상양상, 가족력, 다른 알레르기 질환 및 음식 알레르기 여부 등은 Fisher's Exact test를 시행하였으며 제한 연령은 one way analysis of variance, 추적 관찰 연령은 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 생존율의 추정을 위해 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 생존 곡선을 구하였다. 또한 두 식이처방 군의 생존 곡선을 비교하기 위하여 log-rank test를 이용하였다. 통계적 분석은 SPSS 프로그램을 이용하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성 및 식이처방군의 비교

연구 기간 동안 총 59명의 영아가 우유알레르기 의심 증상으로 내원하여 6개월 이상 외래 추적 관찰이 되었다. 이 중 9명은 진단이 불명확하여 제외되었으며 2명은 eHF가 아닌 대두 분유(Babywell Soy, Maeil Dairies Co.)나 아미노산 분유(Neocate, SHS international Ltd., Liverpool, UK)를 처방 받아서 연구에서 제외하였고 2명은 방문 당시 모유가 아닌 분유를 주식으로 하여 연구에서 제외하였다. 총 46명의 영아가 연구에 포함되었으며 이 중 24명은 모유군, 13명이 eHF군에 포함되었다. 9명은 혼합군에 포함되었다. 연구 대상의 제한 시작 연령은 6.2 ± 2.7 개월이었으며 중앙값 23개월(interquartile range [IQR], 17.0-38.7)까지 추적 관찰되었다. 모유군, eHF군 및 혼합군에서 성별, 임상양상, 알레르기의 가족력 및 제한 시작 연령, 추적 관찰 연령은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 1) 대상 환자의 93.5%에서 아토피피부염을 동반하고 있었다. 다른 식품알레르기가 동반된 경우는 21명(45.7%)이었으며 3군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 동반된 식품알레르기의 수는 1가지가 12명(26.1%)로 가장 많았고 2가지가 7명(15.2%), 3가지가 2명(4.3%)이었다. 동반된 식품알레르기의 종류는 난백이 16명(76.1%)으로 가장 많았으며, 밀이 5명(23.8%), 견과류, 대두, 어패류가 각 3명(14.2%)이었다.

Table 1. Comparison Among Breast Milk Group, Mixed Feeding Group and Extensively Hydrolyzed Formula Group

	Total (n=46)	BM (n=24)	MF (n=9)	eHF (n=13)	P-value
Gender, male, n (%)	33 (71.7)	20 (83.3)	5 (55.6)	8 (61.5)	0.203
Age (mo)	6.2±2.7	6.9±2.5	5.6±2.5	5.3±3.0	0.195
Clinical symptoms, n (%)	7 (15.2)	4 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	1.000
Gastrointestinal	6 (13.0)	2 (8.3)	1 (11.1)	3 (23.1)	0.443
Cutaneous	45 (97.8)	24 (100)	9 (100)	12 (92.3)	0.478
Respiratory or anaphylaxis	8 (17.4)	5 (20.8)	1 (11.1)	2 (15.4)	1.000
Family history of allergy, n (%)	18 (41.9)	10 (45.5)	3 (33.3)	5 (41.7)	0.918
Presence of atopic dermatitis, n (%)	43 (93.5)	23 (95.8)	7 (77.8)	13 (100)	0.158
Multiple food allergy, n (%)	21 (45.7)	12 (50.0)	3 (33.3)	6 (46.2)	0.679
Follow up duration, mo (range)	18.5 (11.7-32.7)	20.0 (13.2-31.2)	14.0 (10.0-31.5)	26.0 (12.0-35.0)	0.496

BM, breast milk; MF, mixed feeding; eHF, extensively hydrolyzed formula.

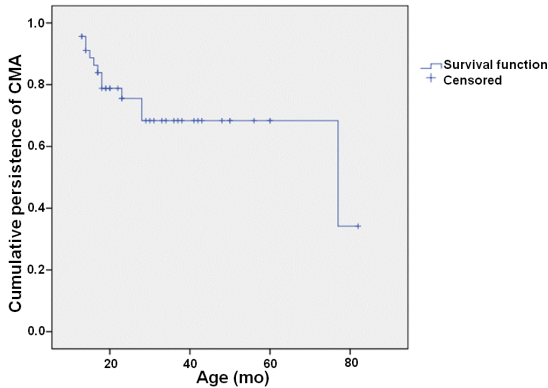


Fig. 1. Kaplan-Meier curve for persistence of cow's milk allergy (CMA) (n=46).

2. 식이처방에 따른 우유 면역관용의 획득

46명의 연구 대상자 중 13명이 평균 60.3±4.8개월에 우유알레르기가 소실되었다(Fig. 1) 면역관용을 획득한 경우는 모유군이 24명 중 4명, eHF군이 13명 중 6명, 혼합군이 9명 중 3명이었다. 모유군은 평균 69.7±5.4개월, eHF군은 36.6±4.6개월, 혼합군은 38.2±7.9개월에 우유알레르기가 소실되었다(Fig. 2) 3군의 생존 곡선은 log-rank test에서 유의한 차이를 보였다.($P=0.04$) 연구 대상을 배타적으로 모유만 수유했던 모유군과 4개월 이상 우유 완전 가수분해분유를 수유한 나머지 군(eHF군, 혼합군)으로 양분하여 비교하였을 때 두 군의 생존 곡선은 유의한 차이를 보였다(Fig. 3)

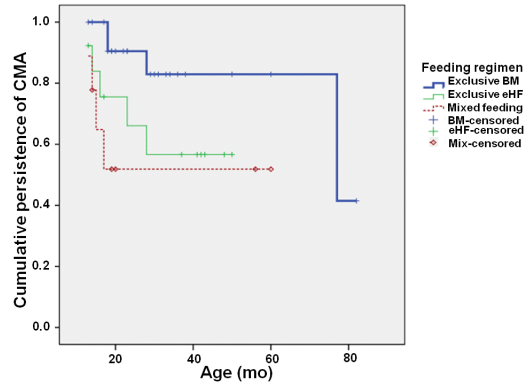


Fig. 2. Comparison of survival curve for persistence between breast milk, extensively hydrolyzed formula and mixed feeding groups. BM, breast milk; eHF, extensively hydrolyzed formula.

3. 식이처방에 따른 우유 특이 면역글로블린 E의 변화

각각의 측정 인원은 1차 46명, 2차 43명, 3차 28명이었. 측정 연령은 중앙값 5개월(IQR, 4-7), 13개월(IQR, 12-15), 24개월(IQR, 22.2-35.7)이었다. 1차 측정 시기의 중앙값은 모유군이 6개월, eHF군이 5개월, 혼합군 4개월이었으며, 2차 측정 시기의 중앙값은 각각 12.5개월, 12개월, 13개월이었다. 3군에서 각 측정 시기의 통계적인 유의성을 보이지 않았다.(1차 $P=0.255$, 2차 $P=0.788$, 3차 $P=0.612$) 우유 특이 IgE의 중앙값은 1차 측정에서 3.8 kU/L (IQR, 0.79-13.6), 2차 측정에서 4.2 kU/L (IQR, 1.0-21.6), 3차 측정에서 3.0 kU/L (IQR, 1.1-13.5)이었

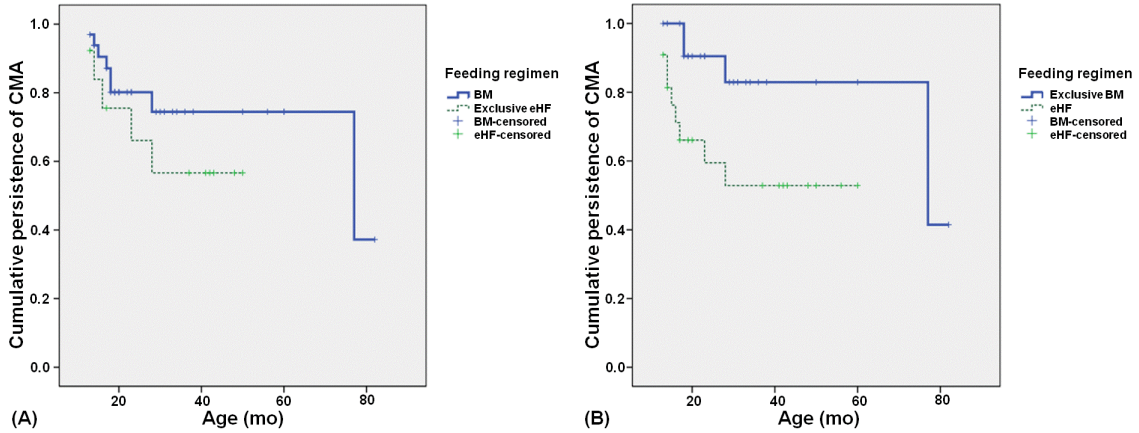


Fig. 3. Comparison of survival curve for persistence between (A) exclusive hydrolyzed formula (eHF) group and the other feeding groups ($P=0.284$), (B) exclusive breast milk group and the other feeding groups ($P=0.020$). BM, breast milk.

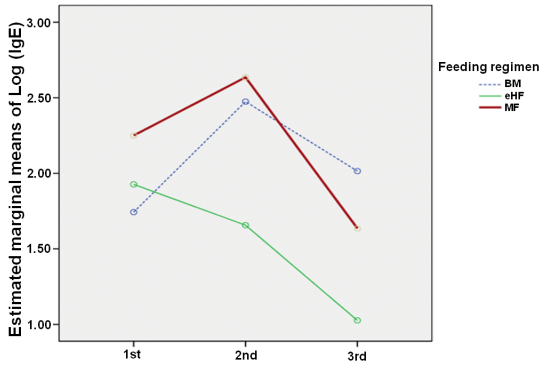


Fig. 4. The changes of specific immunoglobulin E (IgE) in each feeding groups. The levels of specific IgE are log transformed to show changes of means in each groups. BM, breast milk; eHF, extensively hydrolyzed formula; MF, mixed feeding.

다. 1차 측정과 3차 측정에서는 IgE가 각 식이처방 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 2차 측정에서 모유군은 중앙값 9.6 kU/L (IQR, 3.6-44.2), 혼합군은 4.8 kU/L (IQR, 0.2-10.4), eHF군은 2.0 kU/L (IQR, 1.0-18.0)로 유의한 차이를 보였다. ($P=0.04$) 식이 관찰 기간인 1차 및 2차 측정에서 우유 특이 IgE의 변화는 통계적 유의성은 없었으나, 모유군과 혼합군에서는 증가하는 양상을 보이고 eHF군에서는 감소하는 양상을 보였다. (Fig. 4)

고 찰

우유알레르기 환자의 면역관용 획득 시기를 예측하거나

우유알레르기가 지속될 수 있는 위험인자를 밝히는 것은 임상적으로 중요한 의미가 있다. 기존 연구에서 보고된 수유와 관련된 위험 인자들은 분유 섭취의 경험 여부, 출생 병원에서 보충 수유의 경험 등을 비교하여 연구하였다.^{8,9)} 그러나 장기적인 모유 및 대체분유의 수유를 비교한 연구는 찾아볼 수 없었다. 이는 영아 우유알레르기 환자의 식이를 무작위 할당하기에는 윤리적인 측면과 현실적인 측면에서 불가능하기 때문으로 보인다. 모유의 여러 장점을 고려할 때 영아에게 모유를 이유 없이 중단하여 분유 처방을 무작위 할당하거나, 분유를 먹는 영아에게 모유로 변경하도록 처방하는 것은 현실적으로 어려움이 있다. 이러한 전향적 연구 실행의 한계점을 고려할 때, 본 연구는 후향적 연구이기는 하지만 모유와 대체식이 면역관용의 획득 시기에 미치는 영향을 보고한 최초의 연구로 의미가 있다.

본 연구는 모유 수유 중이던 12개월 미만의 영아에서 우유알레르기를 진단 받은 경우, 진단 후 식이처방의 종류가 우유알레르기 소실 시기에 영향을 미칠 수 있음을 보였다. 이러한 차이가 발생하는 원인으로 여러 가지 가능성이 제시될 수 있다. 첫째, 모유군의 식이 제한이 철저하지 못했을 가능성이 있다. 철저한 식이제한이 증상의 예방뿐만 아니라 면역관용을 촉진시킨다는 개념이 제시된 적이 있으며, 이러한 기전으로는 노출이 줄어들수록 면역학적 기억세포가 감소할 것이라는 이론적 배경이 있다.²¹⁾ 이를 지지하는 연구는 충분하지는 않으나 성인에서 1-2년간 철저한 식이제한을 한 후 38%의 높은 면역관용을 보고한 연구가 제시된다.²²⁾ 따라서 모유군의 면역관용이 지연되었다면 모유군이 우유를 철저히 제한하지 못했을 것을 고려해 보아야 한다.

계란 알레르기로 식이제한을 한 후 순응도를 조사한 설문 연구에서 47%의 환자가 우발적인 계란 섭취를 보고하였다.²³⁾ 본 연구 대상에서도 46명 중 22명(47.8%)이 우유나 유제품을 우발적으로 섭취하거나 접촉하여 증상이 발현되었다. eHF군에 비해 모유군은 수유모와 환자 모두가 우유 첨가 식품에 대해 지속적으로 제한해야 하므로 식이제한 순응도가 떨어질 가능성이 높다. 둘째, 모유와 우유의 교차 반응을 고려할 수 있다. 한 보고에서는 우유알레르기 환자의 80%에서 모유에 대한 IgE 반응성이 있으며 교차 반응 혹은 모유에 대한 과감작일 수 있음을 보고하였다.²⁴⁾ 또한 β -casein이나 α -lactalbumin과 같은 유단백에 대해 사람과 소의 IgE 교차 반응이 보고된 바 있다.^{25,26)} 따라서 모유 군에서 지속적으로 IgE 생산이 촉진되었을 가능성을 고려해 볼 수 있다. 셋째, 이미 우유알레르기가 발생한 경우 오히려 모유의 면역조절 물질이 면역관용의 획득을 방해할 가능성을 고려할 수 있다. 아토피가 있는 수유모의 모유에 Th2 반응을 촉진시키는 interleukin (IL)-4, IL-5 및 IL-13 등이 증가되어 있으며²⁷⁾ 모유에 포함된 eosinophil cationic protein이 높은 경우 아토피피부염의 발생과 관련이 있다는 보고가 있다.²⁸⁾ 이는 모유가 알레르기 질환에 방어적인 물질만 포함한 것은 아님을 제시하고 있다. 넷째, 모유가 알레르기의 예방적인 면에서 도움이 되었던 것과는 다르게 이미 식품알레르기가 생긴 경우는 면역관용의 획득에는 크게 도움이 되지 못했을 가능성이 있다. 면역관용의 유도과 IgA 생성에 중요한 영향을 주는 것으로 알려진 TGF- β 는 주로 초유에 가장 많이 들어있으며 출생 이후 서서히 감소하는 양상을 보인다. 반대로 영아가 스스로 생산하는 TGF- β 의 양은 서서히 증가한다.¹⁹⁾ 따라서 초기 영아기에 미성숙한 장관 면역기능을 보이는 시기에는 모유에서 공급되는 TGF- β 가 면역관용 유도에 중요한 역할을 하여 예방적 효과가 있었지만, 본 연구의 대상이 되었던 5-6개월 경의 영아들은 장관 성숙이 상당히 이루어져 외부에서 공급되는 TGF- β 보다는 내인적 TGF- β 가 더 큰 영향을 미치고 있었을 가능성이 있다. 상기 논의된 가능성들은 모유가 면역관용의 획득에 불리하게 작용할 수 있음을 제시하고 있으나, 모유가 혼합되어 있는 혼합군의 면역관용 시기가 빠른 점을 설명하기에는 어려움이 있다. 후향적 연구 설계로 혼합군이 섭취한 모유 양의 비율을 알 수는 없으나, 모유 양의 감소가 면역반응 물질을 역치에 도달하지 못하게 했을 가능성이 있다. 또한 면역관용 획득 시기를 결정하는 중요한 요소가 eHF 섭취 여부에 있을 가능성도 배제할 수 없으며, 모유와 eHF의 혼합이 면역관용을 빠르게 하는 상승작용이 있을 가능성도 고려해

야 한다.

우유 특이 IgE의 변화를 관찰한 여러 연구에서 우유알레르기의 소실과 우유 특이 IgE의 감소가 관련되어 있다고 보고하였다.²⁹⁻³¹⁾ 본 연구에서 혼합군의 우유 특이 IgE는 증가하는 양상을 보였으나 면역관용 획득의 시기가 빨랐다. 따라서 영아기 IgE 값의 변화 양상이 면역관용과 항상 일치하지는 않는 것으로 보인다. 혼합군의 생존 곡선은 eHF군에 더 가까웠으나 IgE의 변화는 모유군과 더 유사하였으며, 이는 혼합군과 eHF군의 면역관용 획득 방식에 차이가 있을 가능성을 고려해 볼 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 세 군으로 분류하기에 각 군의 숫자가 충분하지 않았으며, 식품알레르기 진단과 면역관용의 진단에 이중맹검 유발검사를 시행하지 못한 것을 고려할 수 있다. 그러나 뚜렷한 즉시형 병력의 반복과 IgE 양성 소견은 IgE 매개 식품알레르기를 임상적으로 진단하기에 무리가 없을 것으로 보이며, 95% 양성 예측값으로 진단된 경우는 알레르기 증상이 보고된 경우만을 포함시켜 보다 엄격한 기준을 적용하였다. 후향적 연구의 한계로 식이처방이 무작위 선정되지 않아 선택 오류가 개입될 가능성이 있었으나, 식품알레르기의 지속 위험인자로 알려진 알레르기의 가족력, 아토피피부염의 동반, 다른 식품알레르기의 동반 등에 대해서는 세 군 간에 차이를 보이지 않았다.⁸⁾ 여러 음식에 알레르기 증상을 보인 경우 모유의 영양적인 결핍을 고려하여 완전가수분해분유를 초기에 처방한 경우가 많았다. 그러나 모유수유군으로 지정된 21명 중 6명은 초기에 완전가수분해분유를 처방 받았으나 환자의 식이 거부로 인해 변경하지 못하고 변경을 포기하였다. 따라서 아기의 수유 거부, 수유모의 사회적 활동 등에 의해 초기에 처방한 식이가 변경되면서 무작위 할당과 유사한 결과를 얻은 것으로 보인다.

결론적으로 모유 수유 중 12개월 이전에 우유알레르기를 진단받고 제한식이를 시작한 영아에서 식이 종류에 따라 면역관용의 획득 시기에 차이가 있음을 보였으며, 배타적으로 모유만 수유한 경우 완전가수분해분유를 수유한 군에 비해 면역관용의 시기가 지연되었다. 향후 식이제한의 순응도에 관한 자료가 포함된 전향적 무작위 대조연구와 연관된 면역관용 기전에 관한 연구가 필요하다.

요 약

목 적: 본 연구에서는 영아 우유알레르기 환자에서 식이 제한을 시행한 모유수유와 완전가수분해 분유수유가 면역관용 획득 및 우유 특이 면역글로블린 E에 미치는 영향을

비교하고자 하였다.

방 법: 삼성서울병원에 내원하여 12개월 이전에 우유알레르기를 진단 받은 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 우유알레르기의 진단은 Phadia CAP System FEIA를 이용하여 측정된 우유 특이 면역글로블린 E (immunoglobulin E, IgE)가 0.35 kU/L 이상이면서 동시에 1) 명확한 임상적 증상이 있는 경우, 혹은 2) 유발검사에 양성인 경우, 혹은 3) 우유 특이 IgE의 95% 양성 예측값에 의해 진단 후 증상 유발이 보고된 경우로 정의하였다. 면역관용의 획득은 유발검사에서 음성이거나 가정에서 일상 섭취 양을 먹고 증상이 없는 경우로 정의하였다. 진단 당시 모유 수유를 하고 있던 경우를 연구에 포함시켰으며, 진단 후 4개월 이상 모유만을 먹은 경우 모유군, 우유 완전가수분해분유만(extensively hydrolyzed cow's milk formula, eHF)을 먹은 경우 eHF군, 혼합 식이를 한 경우 혼합군으로 분류하였고 각 군에 대해 생존 분석 및 우유 특이 IgE를 비교하였다.

결 과: 46명의 환자가 연구에 포함되었으며 식이제한 당시 평균 연령은 6.2 ± 2.7 개월이었으며, 최종 추적 연령의 중앙값은 23 (interquartile range [IQR], 17.0-38.7)개월이었다. 이 중 13명이 면역관용을 획득하였다. 식이제한을 시행한 모유수유군, 완전가수분해 분유수유군과 혼합군은 각각 24명, 13명, 9명이었고 면역관용 획득 시기의 평균은 각각 69.7 ± 5.4 개월, 36.6 ± 4.6 개월, 38.2 ± 7.9 개월로 세 군의 면역관용 획득 시기는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.04$, log-rank test). 특이 IgE의 값은 초기 측정에는 두 군에서 차이를 보이지 않았으나 추적 검사에서 모유군은 중앙값 9.6 kU/L (IQR, 3.6-44.2), eHF군은 2.0 kU/L (IQR, 1.0-18.0), 혼합군은 4.8 kU/L (IQR, 0.2-10.4)로 유의한 차이를 보였다($P=0.04$, Kruskal-Wallis test).

결 론: 모유 수유 중 우유알레르기를 진단받은 영아에서 수유 종류에 따라 면역관용의 획득 시기에 차이가 있으며, 배타적으로 모유만 수유한 경우 우유 완전가수분해분유를 수유한 군에 비해 면역관용 시기가 지연 되었다. 향후 전향적 무작위 대조 연구가 필요하며, 관련된 기전에 대해 추가적인 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
2. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S540-7.
3. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):457-61.
4. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S470-5.
5. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-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.
6. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 3):1631-7.
7. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(5 Suppl):1-36.
8. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
9. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1127-34.
10. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:589-93.
11. Sampaio G, Marinho S, Prates S, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy* 2005;60:411-2.
12. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1848-56.
13. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):346-9.
14. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic

- diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 196-205.
15. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291-307.
16. Casas R, Böttcher MF, Duchén K, Björkstén B. Detection of IgA antibodies to cat, beta-lactoglobulin, and ovalbumin allergens in human milk. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1): 1236-40.
17. Kalliomäki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E. Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1251-7.
18. Pérez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, et al. Reduced transforming growth factor-beta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol* 2003;33: 2307-15.
19. Hoppu U, Kalliomäki M, Laiho K, Isolauri E. Breast milk--immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy* 2001;56 Suppl 67:23-6.
20. Terracciano L, Bouygue GR, Sarratut T, Veglia F, Martelli A, Fiocchi A. Impact of dietary regimen on the duration of cow's milk allergy: a random allocation study. *Clin Exp Allergy* 2010;40:637-42.
21. Pastorello EA, Stocchi L, Pravettoni V, Bigi A, Schilke ML, Incorvaia C, et al. Role of the elimination diet in adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(4 Pt 1):475-83.
22. Kim JS, Sicherer S. Should avoidance of foods be strict in prevention and treatment of food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:252-7.
23. Allen CW, Kemp AS, Campbell DE. Dietary advice, dietary adherence and the acquisition of tolerance in egg-allergic children: a 5-yr follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:213-8.
24. Schulmeister U, Swoboda I, Quirce S, de la Hoz B, Ollert M, Pauli G, et al. Sensitization to human milk. *Clin Exp Allergy* 2008;38:60-8.
25. Bernard H, Negroni L, Chatel JM, Clement G, Adel-Patient K, Peltre G, et al. Molecular basis of IgE cross-reactivity between human beta-casein and bovine beta-casein, a major allergen of milk. *Mol Immunol* 2000;37:161-7.
26. Kuitunen M, Savilahti E, Sarnesto A. Human alpha-lactalbumin and bovine beta-lactoglobulin absorption in infants. *Allergy* 1994;49:354-60.
27. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 1238-48.
28. Osterlund P, Smedberg T, Hakulinen A, Heikkilä H, Järvinen KM. Eosinophil cationic protein in human milk is associated with development of cow's milk allergy and atopic eczema in breast-fed infants. *Pediatr Res* 2004;55:296-301.
29. 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.
30. 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.
31. Martorell A, García Ara MC, Plaza AM, Boné J, Nevot S, Echeverría L, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:325-30.