

소아 들깨알레르기에서 참깨 동시 감작과 교차반응성 연구

김혜보,¹ 프레브산,¹ 이은주,² 이정민,³ 이수영,¹ 정경욱¹

¹아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ²인제대학교 해운대백병원 소아청소년과, ³연세대학교 원주의과대학 소아청소년과학교실

Perilla seed allergy in children: Cosensitization and cross-reactivity with sesame seed

Hyebo Kim,¹ Purevsan Gantulga,¹ Eunjoo Lee,² Jeongmin Lee,³ Sooyoung Lee,¹ Kyunguk Jeong¹

¹Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon; ²Department of Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan; ³Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose: Perilla seed (PS) is the most common cause of seed-induced anaphylaxis in Korean children, but the reports on PS allergy, including phenotype and cross-reactivity, are rare. The aim of this study is to assess the clinical characteristics of PS allergy and investigate cross-reactivity with sesame seed (SS).

Methods: Through a retrospective medical record review, patients with clinical PS allergy were identified in a single tertiary hospital. Clinical characteristics of allergic reaction upon exposure to PS and SS, results of skin prick test (SPT) to PS and SS, and the levels of serum SS-specific immunoglobulin E (SS-sIgE) were investigated. Cross-reactivity between PS and SS was studied using IgE enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) inhibition.

Results: The median age of 34 PS-allergic children was 41.5 months (range, 10 months to 12 years), and the proportion of anaphylaxis upon exposure to PS was 29.4% (n = 10). The PS SPT was positive in 94.1% (n = 32) with the median wheal size of 6.25 mm. Among PS-allergic children, the percentages of patients with positive symptoms, negative symptoms, and indeterminate symptoms upon exposure to SS were 8.8%, 41.2%, and 50%, respectively. Out of 14 PS-allergic children who were tolerant to SS, positive sensitization to SS was noticed in 78.6% by serum SS-sIgE, and 57.1% by SS SPT. Partial cross-reactivity between PS and SS was identified in IgE ELISA inhibition.

Conclusion: This study reported the clinical profiles and SPT results in a relatively large number of PS-allergic children and identified the partial cross-reactivity between PS and SS for the first time. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:110-117)

Keywords: Cross reactions, Food hypersensitivity, Perilla frutescens, Seeds, Sesamum

서론

들깨(*Perilla frutescens*)는 꿀풀과(*Lamiaceae* family)에 속하는 씨앗류이다(Fig. 1). 국내에서 들깨는 국이나 나물에 양념으로, 혹은 죽이나 국수의 형태로 섭취되고 있으며 건강식품으로 여겨지고 있어 생산량과 소비량이 증가하고 있다.¹ 전 세계적으로 씨앗류 알

레르기 연구는 주로 참깨알레르기에 국한되어 있으며 과거 86년 동안의 참깨를 포함한 식용 씨앗류 알레르기 연구를 상세하게 요약한 종설이 보고되었다.² 국내에서는 들깨가 소아청소년 아나필락시스의 중요한 원인으로 확인되었고,³ 최근 21명의 국내 소아를 대상으로 immunoglobulin E (IgE) 매개 들깨알레르기의 임상 특성, 알레르기 감작수준, 주요 IgE 결합 항원 규명을 포함한 면역학적 특

Correspondence to: Kyunguk Jeong  <https://orcid.org/0000-0002-1261-4507>
Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5160, Fax: +82-31-219-5169, Email: k.u.jeong@gmail.com

• This study was partly supported by SAMA academic research grant from the Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease.

Received: December 15, 2021 Revised: January 4, 2022 Accepted: January 4, 2022

© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

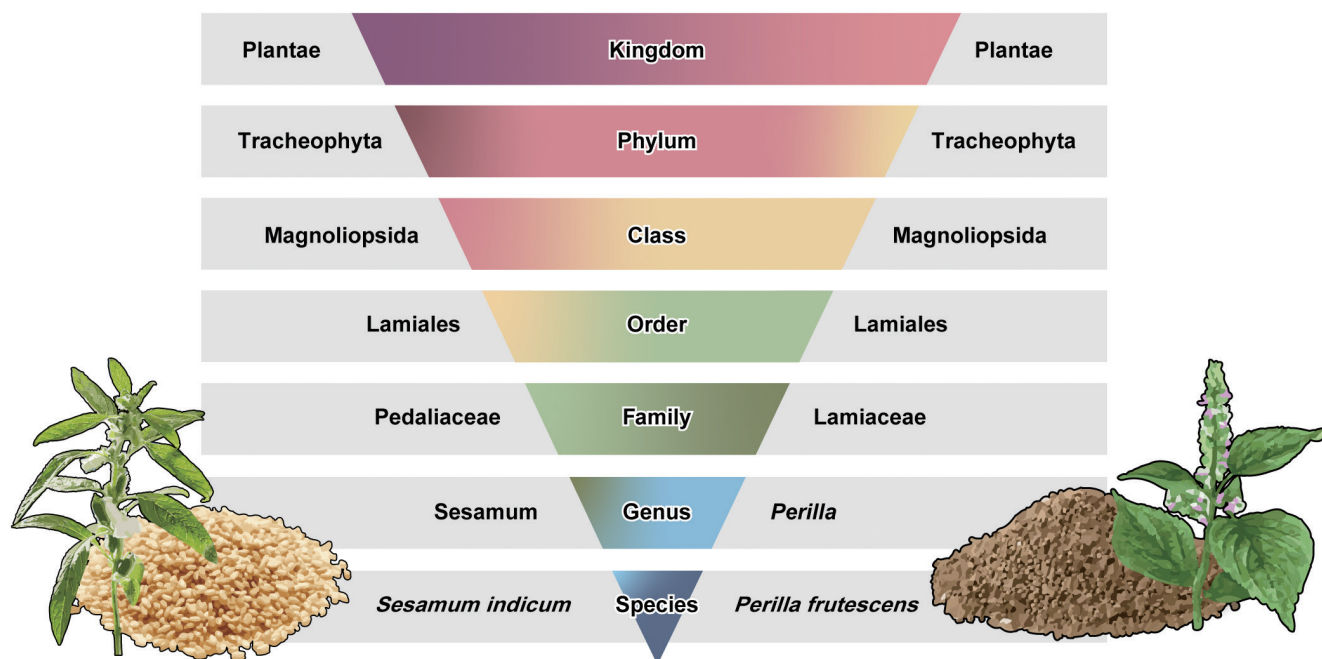


Fig. 1. Botanical classification of perilla and sesame.

성 연구가 보고되었다.⁴ 한편 참깨(*Sesamum indicum*)는 오랜 과거부터 국내에서 양념이나 기름으로 흔히 섭취하는 씨앗류이지만 서구에 비하여 참깨알레르기에 대한 보고는 거의 없으며, 국내 126명의 소아 땅콩, 견과류 및 씨앗류 알레르기 환자에서도 들깨에 비하여 낮은 빈도를 보였다.³

땅콩, 견과류 및 씨앗류 등의 알레르겐은 대부분은 2S albumin이나 11S albumin 등의 저장단백(seed storage protein), nonspecific lipid transfer protein (LTP), pathogen-related protein에 속하며 그 외에 profilin이나 oleosin 등의 구조단백도 보고되어 있다.⁵ 따라서 동일 그룹에 속한 단백질들은 서로 다른 식물성 식품들 사이에 유사성이 있어 종종 교차반응을 보일 수 있다. 한편 참깨는 들깨와 함께 기름 혹은 볶은 씨앗의 형태로 거의 모든 가정에서 흔히 섭취하는 식품이며, 식물 분류체계에서도 꿀풀목(*Lamiales* order)에 함께 속해 있는 식용 씨앗류이고, 기름체(oil body)에서 유래하는 oleosin 단백질이 주알레르겐 중 하나로 작용할 가능성을 공유하고 있다.^{4,6} 따라서 들깨알레르기 환자에서 참깨에 대하여 동시에 알레르기가 있는지 혹은 두 식품 사이에 교차반응이 있는지에 대한 확인이 필요하다.

이에 이 연구에서는 소아청소년 들깨알레르기 환자에서 상세한 임상 정보 수집과 연구자들이 제조한 들깨와 참깨의 조항원을 사용한 피부단자시험, IgE 효소결합면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 통한 혈청 IgE 측정 및 ELSIA 억제시험을 시행하여 들깨알레르기 환자에서 참깨알레르기 동반 여부 및 들깨와 참깨 사이의 교차반응성을 확인하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2017년 2월부터 2021년 6월까지 아주대학교병원 소아청소년과에 식품알레르기가 의심되어 내원한 18세 미만 환자 중 들깨알레르기로 진단받은 34명의 환자를 대상으로 하였다. 들깨알레르기의 임상 진단은 소아청소년과 알레르기 분과전문의가 시행한 즉시형 알레르기 반응 상세 병력 청취를 기반으로 하였으며 들깨 섭취 또는 접촉 후 2시간 이내에 급성두드러기, 가려움을 동반한 발진, 혈관부종, 비결막염 증상, 구강증상, 기침/천명/호흡곤란, 2회 이상 연속되는 구토, 심한 복통, 신경계 증상, 저혈압, 아나필락시스 등의 명확한 즉시형 알레르기반응이 확인된 경우로 정의하였다. 대상 환자의 인구학적 특징, 알레르기 관련 병력, 들깨 노출 후 임상 증상과 노출의 형태, 참깨 노출 후 임상 증상을 조사하였고, 혈청 참깨 특이 IgE 검사(ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden)를 시행한 경우 그 결과를 기록하였다. 이 연구의 대상 중 12명은 동일 연구진의 이전 연구 보고에 포함된 바 있는데,⁴ 기존 연구는 들깨알레르기 환자군의 임상 및 면역학적 특성 규명이 주 연구 목적이었으며 이 연구에서는 기존 12명을 포함한 총 34명의 들깨알레르기 환자에서 참깨에 대한 증상 유무와 참깨 동시 감작 여부 등을 분석하였다.

이 연구는 아주대학교병원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 시행하였다(AJIRB-MED-KSP-19-545).

2. 들깨, 참깨 조항원 제조

국내에서 시판되고 있는 들깨, 참깨로 가루를 만들어 4°C에서 phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)에 섞어 (1:10, 10% w/v) 24시간 동안 저온 후 10,000 rpm에서 1시간 동안 원심 분리하여 상층액을 얻었다. 이후 에테르로 충분히 탈지방화한 후 3차 증류수에 48시간 동안 투석(pore size cut-off: 3.5 kDa) 한 뒤 -70°C에서 동결 건조 및 보관하고, 필요시 소량씩 녹여 사용하였다.

3. 피부단자시험

제조한 들깨와 참깨 조항원을 0.9% 생리식염수에 각각 0.1 mg/mL,

0.5 mg/mL, 1 mg/mL의 농도로 희석하여 예비 시험을 시행한 후 0.1 mg/mL의 농도로 최종 희석하여 피부단자시험을 시행하였으며, 생리식염수를 음성 대조시약, 히스타민 용액(10 mg/mL; Lofarma SpA, Milan, Italy)을 양성 대조시약으로 사용하였다. 환자는 항히스타민제, 전신 스테로이드제 등 검사에 영향을 주는 약물을 일주일 이상 중단한 후 내원하였으며, 검사 15분 후 형성된 팽진(wheal)을 측정하여 기록하였다. 팽진의 가장 큰 직경이 음성 대조군 팽진의 직경보다 3 mm 이상 큰 경우 피부반응검사 양성으로 해석하였다.⁷

Table 1. Demographic characteristics and symptom details of 34 children with perilla seed allergy

Group	Patient No.	Age (mo)	Sex	Allergic history	Other food allergy	Symptom details upon exposure to PS	Types of PS exposed
Group A (n=3)	1	67	M	AD, FA	TNs	Skin	Oil
	2	45	F	AD, FA	Crustaceans	Skin	Seasoned vegetables
	3	46	M	AR, FA	TNs	Anaphylaxis (Skin, GI)	Soup
Group B (n=14)	4	49	M	FA	TNs, Salmon	Anaphylaxis (Skin, GI)	Porridge
	5	36	M	AD, FA	HE, PN, TNs	Skin	Seasoned vegetables
	6	18	M	AD, FA	HE, PN	Skin	Soup
	7	61	M	AR, AD, FA	HE	Skin	Soup
	8	58	M	AR, AD, FA	TNs	Skin	Seasoned vegetables
	9	28	F	AR, FA	TNs	Skin	Soup
	10	58	F	FA	PN	Skin	Unknown
	11	35	M	AD, FA	Crustaceans	Skin	Soup
	12	22	M	AD, FA	HE, Wheat	Skin	Seasoned vegetables
	13	91	M	AR, FA	HE, PN	Skin	Soup
	14	23	F	FA	HE, Banana	Skin	Powder
	15	35	F	AD	None	Skin	Seasoned vegetables
	16	37	F	AR, FA	CM, HE, PN, TNs, BW	Unknown	Soup
	17	15	M	AD, FA	CM, HE	Anaphylaxis (Skin, Resp)	Seasoned vegetables
Group C (n=17)	18	30	M	FA	TNs	Skin	Powder
	19	48	M	None	None	Anaphylaxis (Skin, Resp, GI)	Soup
	20	41	F	AD, FA	CM	Skin	Oil
	21	57	F	FA	HE, CM, Barley, Kiwi	Skin	Seasoned vegetables
	22	122	F	FA	PN	Anaphylaxis (Skin, Resp)	Soup
	23	52	F	FA	PN, TNs	Skin	Unknown
	24	53	M	AR, AD, CU, FA	HE, TNs	Skin	Seasoned vegetables
	25	32	M	AD, FA	HE	Anaphylaxis (Skin, GI)	Soup
	26	31	M	FA	HE, PN, TNs, Fish	Anaphylaxis (Skin, Resp, GI)	Seasoned vegetables
	27	46	M	AR, AD, FA	HE, PN, TNs, Fish, BW	Skin	Seasoned vegetables
	28	80	F	AD, FA	Fish, BW	Anaphylaxis	Unknown
	29	42	M	AS, AR, OAS, FA	HE, CM, Plum, Watermelon	Anaphylaxis (Skin, Resp)	Seasoned vegetables
	30	33	M	AD, FA	CM	Skin	Soup
	31	93	M	AR, FA	CM, HE	Skin	Soup
	32	10	M	FA	HE, TNs, Crustaceans, Fish	GI	Soup
	33	14	F	AD	None	Anaphylaxis (Skin, Resp)	Seasoned vegetables
	34	12	M	AS, AR, AD, FA	HE, PN	Skin	Powder

Group A: symptom (+) to PS and symptom (+) to SS; group B: symptom (+) to PS and symptom (-) to SS; group C: symptom (+) to PS and symptom unknown to SS.

PS, perilla seed; AD, atopic dermatitis; FA, food allergy; TN, tree nut; GI, gastrointestinal; AR, allergic rhinitis; HE, hen's egg; PN, peanut; CM, cow's milk; BW, buckwheat; Resp, respiratory; CU, chronic urticaria; AS, asthma; OAS, oral allergy syndrome; SS, sesame seed.

4. IgE ELISA 및 ELISA 억제 시험

Coating buffer (0.1 M carbonate buffer, pH 9.6; Sigma, St. Louis, MO, USA)를 사용하여 5 µg/mL로 희석한 들깨 조항원을 immuno-ELISA Plate (Nunc, Denmark)의 well 당 100 µL씩 분주하여 4°C에서 16시간 동안 부착시킨 후, 세척액(0.05% Tween-20 in PBS, pH 7.0)으로 5회 세척하고 불필요한 반응을 억제하기 위해 assay diluent (10% fetal bovine serum in PBS)로 실온에서 2시간 반응시킨 후 5회에 걸쳐 세척하였다. 여기에 assay diluent에 1:10의 비율로 희석한 들깨알레르기 환자 12명 각각의 혈청을 plate well 당 100 µL씩 넣어 4°C에서 16시간 반응시키고, 이를 다시 5회 세척한 후 희석된 Biotinylated human anti-IgE (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)와 streptavidin-HRP (BD PharMingen, San Diego, CA, USA)를 각 well에 넣어 실온에서 1시간 반응한 후 7회 세척하였다. 그 후 TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine; BD PharMingen)를 첨가하여 반응시킨 후 stop solution (2N H₂SO₄)을 50 µL 넣어 반

응을 정지한 후 450 nm에서 흡광도(optical density, O.D.)를 측정하였다.

ELISA 억제 시험을 위한 억제제로 참깨와 호두, 집먼지진드기의 조항원을 각각 10–800 µg/well의 범위에서 4–6단계의 농도로 적용하였으며 흡광도를 측정하여 억제 정도를 구하였다.

$$\% \text{ inhibition} = \frac{\text{Uninhibited OD} - \text{Inhibited OD}}{\text{Uninhibited OD}} \times 100$$

5. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 28.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA), R program ver. 4.0.5 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)를 이용하였으며 연속형 변수는 중위값 및 사분범위로, 범주형 변수는 빈도와 퍼센트로 표기하였다. 피부 단자시험 결과와 IgE ELISA 흡광도 사이의 상관분석 시에는 모든 변수가 유의수준 0.05에서 정규성 가정을 만족하지 않아 비모수방법을 이용하여 스피어만 상관분석(Spearman correlation)을 시행하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Table 2. Concurrent allergic diseases of 34 children with perilla seed allergy

Concurrent allergic diseases	No. (%)
Atopic dermatitis	18 (52.9)
Asthma	2 (5.9)
Allergic rhinitis	11 (32.4)
Chronic urticaria	1 (2.9)
Oral allergy syndrome	1 (2.9)
Known FA (other than PS)	31 (91.2)
Known FA (other plant foods)	14 (41.2)
Family history of allergic diseases	17 (50)

FA, food allergy; PS, perilla seed.

결 과

1. 연구 대상의 특성

들깨알레르기 환자 34명 중 64.7%는 남성, 35.3%는 여성이었고 증상 경험 당시 연령은 10개월에서 12세까지 분포하였으며 중위 연령은 41.5개월이었다. 들깨알레르기 환자 34명의 인구학적 정보 및 임상 특성을 Table 1에 나열하였다. 들깨알레르기 이외의 식품알레

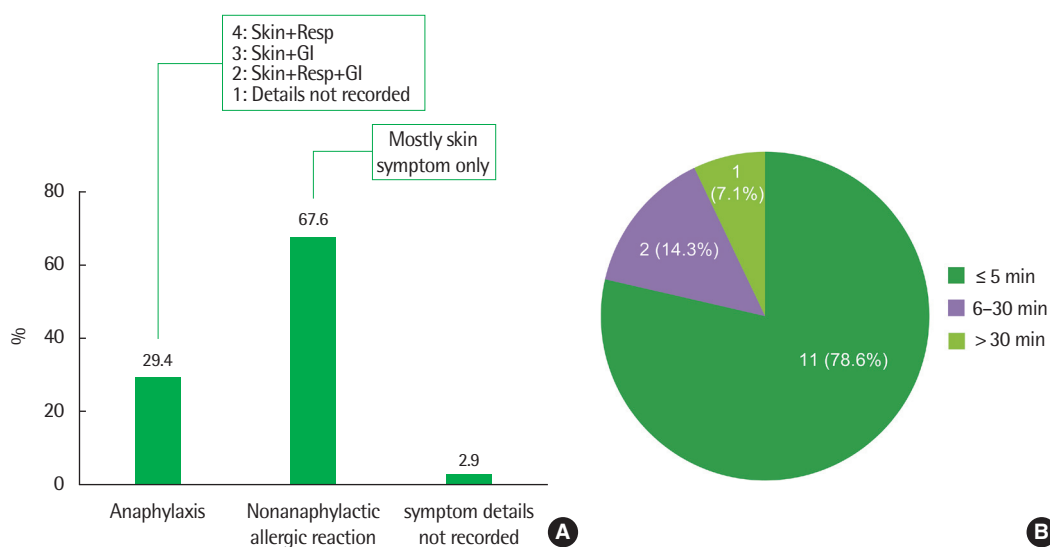


Fig. 2. Clinical manifestations of perilla seed allergy. (A) Presenting symptoms upon exposure to perilla seed. (B) Symptom onset time after perilla seed exposure. GI, gastrointestinal; Resp, respiratory.

르기는 91.2%에서 동반되었으며, 식물성 식품에 의한 식품알레르기는 전체 환자의 67.6%에서 동반되었다. 이외 알레르기질환은 아토피피부염(52.9%), 알레르기비염(32.4%), 천식(5.9%) 순으로 많았으며 대다수의 환자는 2개 이상의 알레르기질환을 동반하고 있었다(Table 2).

2. 들깨알레르기 환자의 임상 특성

들깨알레르기 환자의 29.4%에서 아나필락시스가 발생하였으며

67.6%의 환자는 대부분 두드러기, 가려움을 동반한 발진 등의 피부 증상을 보였다(Fig. 2A). 들깨 노출 후 증상이 발생하기까지의 시간 이 기록된 환자 14명 중 11명(78.6%)은 5분 이내에 증상을 경험하였으며 2명(14.3%)은 6–30분 사이, 1명(7.1%)은 30분 초과 후 증상을 경험하였다(Fig. 2B). 들깨알레르기 환자 34명 중 31명(91.2%)은 경구 노출에 의하여 증상이 나타났고 2명(5.9%)은 피부를 통한 노출에 의하여 증상이 유발되었으며, 노출 경로를 정확히 알 수 없었던 경우는 1명(2.9%)이었다. 임상 증상 유발 당시 노출된 식품의 종류

Table 3. Results of skin prick test, IgE-ELISA OD value, total IgE, and serum sesame-slgE in 34 children with perilla seed allergy

Group	Patient No.	Age at SPT (mo)	PS		SS		Histamine wheal size (mm)	N/S wheal size (mm)	ELISA-OD	Total IgE (kU/L)	Sesame-slgE (kU _A /L)
			SPT results	Wheal size (mm)	SPT results	Wheal size (mm)					
Group A (n=3)	1	68	+	5×5	+	5×5	7×7	0×0	2.247	209	0.34
	2	45	–	3×3	–	1×1	6×6	2×2	.	111	0.15
	3	59	+	3×3	–	1×1	3×3	0×0	1.585	517	0.30
Group B (n=14)	4	64	+	13×10	+	8×6	4×3	1×1	1.633	595	13.10
	5	37	+	8×8	+	8×7	6×6	1×1	.	236	.
	6	45	+	8×7	+	6×4	6×4	0×0	.	651	9.40
	7	61	+	12×8	+	5×3	6×4	1×1	.	1,516	73.30
	8	58	+	5×5	+	5×5	5×5	1×1	0.448	2,810	1.41
	9	41	+	8×7	+	5×4	8×5	0×0	.	93	0.36
	10	58	+	4×4	+	4×4	7×6	1×1	.	247	1.76
	11	35	+	7×7	–	2×1	8×5	0×0	.	787	10.30
	12	22	+	13×7	–	2×2	12×7	0×0	.	219	5.70
	13	92	–	1×1	–	2×2	7×6	1×1	0.476	361	.
	14	23	+	4×4	–	1×1	6×5	0×0	.	108	4.46
	15	35	+	4×4	–	0×0	5×4	0×0	.	34	0.05
	16	39	+	7×6	+	4×4	6×5	1×1	.	554	2.19
	17	78	+	12×8	–	2×2	5×4	1×1	.	99	0.87
Group C (n=17)	18	31	+	4×3	–	2×2	7×5	1×1	.	354	0.05
	19	61	+	11×6	–	2×1	5×5	1×1	0.301	557	0.47
	20	42	+	4×3	.	.	7×6	0×0	0.148	4	0.03
	21	57	+	7×5	.	.	5×5	2×1	0.166	1,128	37.70
	22	122	+	5×4	.	.	6×6	0×0	.	5,001	2.08
	23	52	+	23×9	+	9×8	11×10	1×1	0.626	797	28.60
	24	77	+	13×6	+	7×7	8×6	0×0	.	653	.
	25	44	+	4×3	+	7×7	4×4	1×1	.	1,433	0.71
	26	32	+	5×5	+	7×6	8×8	0×0	.	5,001	>100
	27	47	+	12×8	+	6×4	7×7	2×2	.	660	11.00
	28	83	+	9×7	+	6×6	6×6	1×1	1.718	1,713	.
	29	45	+	7×6	–	3×3	3×3	1×1	.	175	.
	30	34	+	3×2	+	3×3	4×3	0×0	0.495	100	2.50
	31	93	+	5×5	–	2×2	5×5	1×1	.	264	0.74
	32	24	+	4×3	–	1×1	4×2	1×1	.	2,167	10.50
	33	14	+	4×3	–	0×0	4×4	0×0	0.023	17	0.29
	34	16	+	7×6	–	0×0	6×5	0×0	.	1,367	0.84

Group A: symptom (+) to PS and symptom (+) to SS; group B: symptom (+) to PS and symptom (–) to SS; group C: symptom (+) to PS and symptom unknown to SS.

IgE, immunoglobulin E; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; OD, optical density; SPT, skin prick test; PS, perilla seed; SS, sesame seed; N/S, normal saline; slgE, specific IgE.

중에서 들깨 미역국과 들깨 칼국수 등 국물요리의 형태로 노출된 경우가 13명(38.2%)으로 가장 많았으며 들깨 함유 나물의 형태가 12명(35.3%), 들깨가루 3명(8.8%), 들기름 2명(5.9%), 들깨죽 1명(2.9%) 순이었고, 노출된 식품의 종류를 확인할 수 없는 경우는 3명(8.8%)이었다(Table 1).

3. 참깨알레르기 동반 여부 및 참깨 특이 IgE 측정

들깨알레르기 환자 중 참깨 노출 후에도 임상 증상이 있었던 환자는 3명(8.8%, A군), 참깨 섭취 후에는 증상이 없었던 환자는 14명(41.2%, B군), 참깨를 먹어보지 않았거나 참깨에 대한 증상이 확인되지 않은 환자는 17명(50.0%, C군)이었다. 혈청 참깨 특이 IgE 농도 검사를 시행한 환자는 29명이었으며(A군 3명, B군 12명, C군 14명), A, B, C군에서의 혈청 참깨 특이 IgE 농도의 중위값(사분범위)은 순서대로 0.30 kU_A/L, 3.33 (1.01–10.08) kU_A/L, 1.46 (0.43–15.40) kU_A/L이었다(Table 3). 참깨 피부단자시험을 시행한 환자 수는 총 31명이었고(A군 3명, B군 14명, C군 14명) 참깨 피부단자시험에서 양성 반응을 보인 비율은 A군, B군, C군 각 군의 환자 수 대비 33.3%, 57.1%, 41.2%였다. 즉, 들깨알레르기 환자 중 참깨 섭취 후에는 증상이 없었던 환자 중에서 혈청 참깨 특이 IgE 농도가 일반적인 양성 판정 기준인 0.35 kU_A/L를 초과하는 경우는 78.6%, 참깨 피부단자시험에서 양성으로 확인된 경우는 57.1%였다(Fig. 3).

4. 들깨, 참깨 피부단자시험 및 들깨 IgE ELISA

들깨알레르기 환자 34명 모두에서 직접 제조한 시약으로 들깨 피부단자시험을 시행한 결과 32명(94.1%)은 양성, 2명(5.9%)은 음성이었고 들깨 피부단자시험 양성이었다는 환자에서 평균 팽진 크기의 중위값은 6.25 mm였다(Table 3).

직접 제조한 들깨 조항원으로 IgE ELISA 검사를 시행하여 흡광도를 측정한 환자 총 12명에서 흡광도 중위수(사분범위)는 0.49 (0.20–1.62)였다. 들깨 피부단자시험 평균 팽진 크기와 흡광도 사이

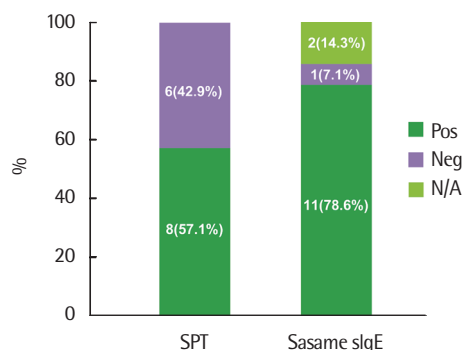


Fig. 3. The proportion of perilla seed-allergic patients sensitized to sesame seed by skin prick test (SPT) and serum sesame-sIgE among those clinically tolerant to sesame seed. sIgE, specific immunoglobulin E; Pos, positive; Neg, negative; N/A, not applicable.

의 상관관계를 분석한 결과 강한 양의 상관관계를 보였고 이는 통계적으로 유의하였다($\rho=0.791$, $P=0.002$) (Fig. 4). 들깨 피부단자 시험 음성이었던 2명 중 1명은 들깨 IgE ELISA 검사에서 특이 IgE 양성이었다(patient No. 13, 흡광도 0.476), 다른 1명에서는 IgE ELISA 검사를 시행하지 않았다(patient No. 2).

5. 들깨, 참깨 사이의 교차항원성 검사

들깨알레르기 환자에서 참깨와의 교차반응 여부를 알아보기 위하여 시행한 IgE ELISA 억제 시험 결과, 참깨와 들깨 사이에서는 부분적인 교차반응이 있었고 50% 억제 농도는 194 μ g/mL였다. 호두와 집먼지진드기 항원에 의해서는 들깨 IgE ELISA 반응이 억제되지 않았다(Fig. 5).

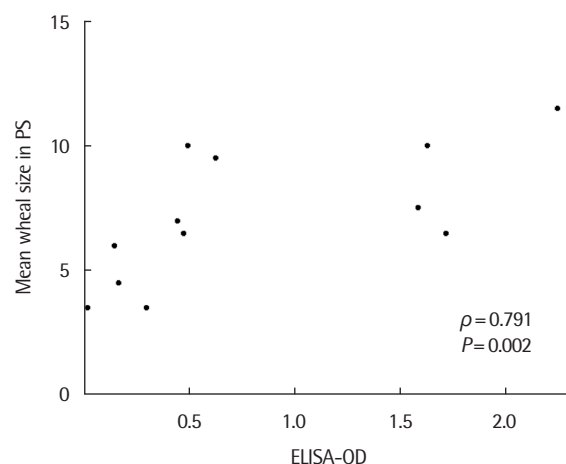


Fig. 4. Scatter plot between mean wheal size in perilla seed skin prick test and enzyme-linked immunosorbent assay optical density (ELISA-OD). PS, perilla seed.

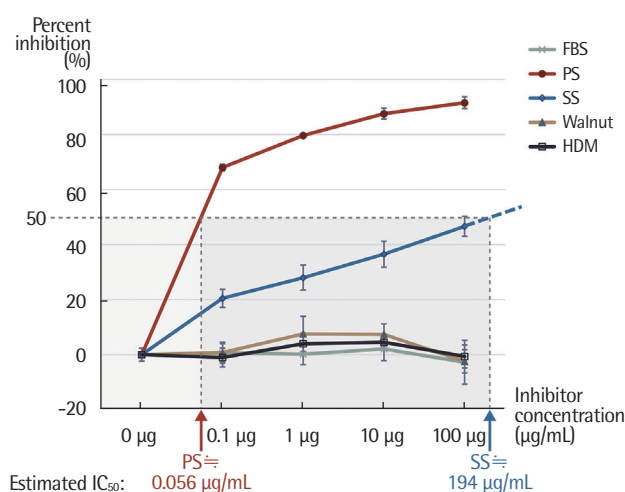


Fig. 5. Immunoglobulin E enzyme-linked immunosorbent assay inhibition of perilla seed with sesame seed, walnut, and house dust mite. The IC₅₀ values for perilla seed and sesame seed were 0.056 μ g/mL and 194 μ g/mL, respectively. FBS, fetal bovine serum; PS, perilla seed; SS, sesame seed; HDM, house dust mite.

고찰

들깨는 특유의 향과 고소한 맛을 가지고 있어 국내에서 다양한 식품에 첨가되며, 리놀레산을 포함한 불포화지방산과 비타민 등을 풍부하게 함유하고 있어 건강 식품 중 하나로 널리 섭취되고 있다. 국내 14개 대학병원에서 후향적으로 조사한 땅콩, 견과류, 씨앗류에 의한 소아청소년 아나필락시스 126건 중 씨앗류가 원인이었던 경우는 7건이었으며 그 중 4건이 들깨, 2건이 해바라기씨, 1건이 참깨에 의한 아나필락시스로 확인되었다.³ 참깨알레르기에 대해서는 비교적 다양한 기존 연구 보고가 있는 반면⁸⁻¹⁰ 국내 소아청소년에서 참깨보다 더 빈번하게 중증 알레르기 반응을 유발하는 들깨에 대해서는 각 1-2건의 증례만 보고된 바 있었으며,¹¹⁻¹³ 최근 이 논문의 연구진이 21명 소아 들깨알레르기 환자군의 임상 특징과 면역학적 특성을 최초로 보고한 바 있다.⁴ 국내에서 들깨와 참깨는 “깨”라는 공통 명칭 하에 씨앗 자체를 볶거나 가루의 형태, 또는 기름으로 짜서 널리 섭취되고 있으나 들깨알레르기 환자에서 참깨에 대한 임상 증상 유무 및 참깨 동시 감작 여부에 대하여 알려진 바가 없어 이를 조사하였다.

이 연구에서 소아 들깨알레르기 환자군의 중위 연령은 41.5개월이었는데 이는 기존에 보고된 21명의 국내 소아 들깨알레르기 환자에서의 중위 연령 3세와 유사하였고, 프랑스에서 보고된 소아 참깨알레르기 환자의 중위 연령 5세 또는 미국 국립보건원(National Institutes of Health)에서 조사한 IgE 매개형 식품알레르기 소아 중 참깨알레르기로 진단된 환자의 중위 연령 9세보다 낮았다.^{4,14,15} 들깨알레르기에 대한 국외 기존 보고는 전무하며 참깨 이외의 씨앗류에 의한 알레르기 관련 보고도 드물어 소아에서 전반적인 씨앗류 알레르기의 임상 증상 발현 연령과의 비교는 불가하지만, 국내에서 상당히 어린 연령부터 들깨에 노출되기 시작하며 들깨알레르기 환자의 상당수가 유아 시기에 증상을 경험하고 있음을 확인하였다. 이 연구에서 들깨알레르기 환자 중 아나필락시스는 29.4%로 확인되었는데 이는 국내외 소아청소년 IgE 매개형 식품알레르기 전반에서 보고된 아나필락시스 비율과 유사하였으며, 기존에 보고된 국내 소아 들깨알레르기 환자에서의 아나필락시스 비율(28.6%)과 거의 일치하였다.^{4,16,17} 이는 이스라엘의 소아 참깨알레르기 환자에서의 아나필락시스 비율(30%)과 유사한 수준이었고 국내 소아청소년에서 보고된 다른 식물성 식품알레르기 중 잣(29%), 보리(35%)와는 유사, 메밀(65%)보다는 현저히 낮은 비율로, 들깨알레르기의 중증도가 IgE 매개형 식품알레르기 전반에 비하여 특별히 높지는 않다고 사료된다.¹⁸⁻²¹ 이스라엘의 소아 참깨알레르기 환자 중 증상 중증도가 높았던 30%의 환자가 모두 1세 미만이었다는 것에 비하여 이 연구의 들깨알레르기 환자 중 아나필락시스 환자 10명의 연령 분포는 1세에서 10세 사이로 다양하였고, 아나필락시스 중위 연령은 3세였다.¹⁸

들깨의 면역학적 특성 일부가 최근 보고된 바 있으나 다른 식품 항원 또는 흡입 항원과의 교차반응에 관해서는 알려진 바가 없다. 이 연구에서 시행한 들깨 IgE ELISA 억제 시험에서 호두 또는 집먼지진드기 항원에 의해서는 반응이 억제되지 않은 반면, 참깨 항원에 의해서는 반응이 부분적으로 억제되어 참깨와 들깨 사이의 교차반응이 존재함을 확인하였다. 실제로 들깨알레르기 환자 34명 중 참깨 단독 섭취 후에 증상이 없었던 환자 14명 중 11명(84.6%)이 참깨 피부단자시험과 혈청 참깨 특이 IgE 검사 중 1개 이상에서 양성으로 확인되어 참깨 IgE 검사를 해석할 때 신중을 요한다. 즉, 피부단자시험 또는 혈청 특이 IgE 검사에서 참깨 양성 조건이더라도 이러한 검사 결과가 참깨 섭취 후 증상과 일치하는지 반드시 확인이 필요하며, 그렇지 않다면 들깨를 포함한 다른 식물성 식품과 연관된 임상 증상 여부 확인이 추가적으로 필요할 것으로 생각한다. 보스턴 아동 병원에서 후향적으로 조사한 연구 결과에 의하면 땅콩에 감작된 환자의 53%와 견과류에 감작된 환자의 58%가 참깨 피부단자시험에 양성을 보였으나, 땅콩알레르기 환자의 13%, 견과류 알레르기 환자의 15%만이 실제 참깨에 임상 증상이 있었다.²²

참깨에서 규명되어 있는 8개의 알레르겐(Ses i 1-8) 중 7S globulin에 속하는 Ses i 3는 땅콩의 주알레르겐 Ara h 1과 80% 상동성을 가지며 참깨알레르기 환자에서 임상적 교차반응은 땅콩뿐 아니라 견과류 및 양귀비씨(poppy seed)에서도 보고된 바 있다.^{8,23,24} 참깨 이외 씨앗류에서의 교차반응 연구 결과를 살펴보면 겨자씨의 저장단백인 Sin a 1 (2S albumin)이 해바라기씨, 브라질너트, 유채씨의 저장단백과 교차반응을 하였으며,²⁵ 치아시드(chia seed)와 참깨, 헤이즐넛 사이의 교차반응도 보고된 바 있다.²⁶ 단백질의 상동 구조에 의한 식품 간 또는 식품-화분 간 교차반응은 저장단백뿐만 아니라 LTP 및 profilin에서도 관찰되는데 겨자씨의 Sin a 3 (LTP)에 감작된 환자는 멜론, 복숭아와 같은 과일류에만 유의미한 수준의 교차반응성을, Sin a 4 (profilin)에 감작된 환자는 자작나무, 쑥, 돼지풀과 같은 화분에 교차항원성을 보였다.^{27,28} 들깨는 아직 WHO/IUIS Allergen Nomenclature에 등록된 알레르겐이 규명되지 않았고 들깨 oleosin이 주알레르겐 중 하나로 작용할 가능성만 제시된 바 있다.⁴ 대상 환자 중 참깨 조항원에 대한 IgE가 유의미한 수준이지만 알레르기반응은 없는 환자가 84.6%인데 이는 구조적 상동성이 널리 알려진 저장단백이나 LTP가 아닌 단백질 들깨알레르기 환자의 주알레르겐으로 작용하고 있을 가능성을 뒷받침하는 결과로 보이며 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.²⁹ 동시에 적지 않은 환자가(n=18, 52.9%) 땅콩 또는 견과류 알레르기를 진단받은 바, 씨앗류뿐만 아니라 기타 식물성 식품과의 교차반응성에 대해서도 추가적 연구가 필요하다.

이 연구는 34명 소아 들깨알레르기 환자의 임상 특성과 피부단자시험 결과를 분석하였으며, 들깨알레르기 환자에서 참깨에 대한 임상 증상 유무를 조사하고 참깨 감작 여부를 평가하였고, IgE ELISA

억제 시험을 시행하여 들깨와 참깨 사이의 부분적인 교차반응성을 확인하였다. 이 연구는 경구유발검사가 아닌 병력에 근거하여 들깨 알레르기 환자를 선별하였다는 제한점이 있지만, 소아 알레르기 전문가의 자세한 병력 청취에 근거하여 들깨 노출 후 즉시형 알레르기 반응이 명확했던 환자만 포함하였고 34명 모든 환자에서 병력과 더불어 피부단자시험 또는 IgE ELISA 중 1개 이상에서 들깨 감각을 확인함으로써 이러한 제한점을 최소화하고자 하였다.

들깨가 국내 중증 식품알레르기 반응의 드물지 않은 원인 중 하나로 확인되고 있음에도 불구하고 들깨알레르기에 대한 기존 연구가 증례 보고에 국한되어 있던 점을 고려할 때 이 연구는 상대적으로 많은 수의 소아 들깨알레르기 환자의 임상 특성을 분석하였다는 점에서 중요한 의미가 있으며, 들깨와 참깨 사이의 부분적인 교차반응성을 최초로 확인하여 실제 소아 식품알레르기 환자의 진료에 도움을 줄 것으로 기대한다.

감사의 글 및 알림(ACKNOWLEDGMENTS)

통계 분석에 도움을 주신 아주대학교의료원 의학연구협력센터 의학통계실의 박범희, 신한빛 선생님께 감사드립니다.

REFERENCES

1. Korea Agricultural Statistics Service. Yield of oil crops from major statistics conducted by Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs [Internet]. Sejong (Korea): Korea Agricultural Statistics Service; c2017 [updated 2021 Dec 2; cited 2021 Dec 15]. Available from: http://kass.mafra.go.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=114&tblId=DT_114_015_B142.
2. Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. *Allergy* 2016;71:1405-13.
3. 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.
4. Jeong K, Lee SY, Jeon SA, Gantulga P, Nam JY, Hong SJ, et al. Clinical and immunological characterization of perilla seed allergy in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021 Oct 13:0. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0756> [Epub].
5. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:821-30.
6. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JT, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy* 2006;61:349-56.
7. Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:343-5.
8. Teodorowicz M, Terlouw RJ, Jansen A, Savelkoul HF, Ruinemans-Koerts J. Immunological characterization of dutch sesame seed-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:13-22.
9. Warren CM, Chadha AS, Sicherer SH, Jiang J, Gupta RS. Prevalence and severity of sesame allergy in the United States. *JAMA Netw Open* 2019;2:e199144.
10. Asero R, Cecchi L, Cervone M, Crivellaro M, Lodi Rizzini F, Pravettoni V, et al. Detection of 20 kDa and 32 kDa IgE-binding proteins as the major allergens in Italian sesame seed allergic patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:22-5.
11. Jeong YY, Park HS, Choi JH, Kim SH, Min KU. Two cases of anaphylaxis caused by perilla seed. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1505-6.
12. 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.
13. Min SY, Park JY, Yoon JY, Hong SG, Kim DH, Kim HM, et al. A case of perilla seeds-induced anaphylaxis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:94-7.
14. Sokol K, Rasooly M, Dempsey C, Lassiter S, Gu W, Lombard K, et al. Prevalence and diagnosis of sesame allergy in children with IgE-mediated food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:214-8.
15. Agne PS, Bidat E, Agne PS, Rance F, Paty E. Sesame seed allergy in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:300-5.
16. 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.
17. Mullins RJ. Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995-2006. *Med J Aust* 2007;186:618-21.
18. Dalal I, Binson I, Levine A, Somekh E, Ballin A, Reifen R. The pattern of sesame sensitivity among infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:312-6.
19. Lee E, Jeong K, Lee J, Lee S. Pine nut allergy in Korean children: clinical characteristics and diagnostic values of specific IgE against pine nuts. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46:247-52.
20. Lee E, Jeong K, Lee J, Jeon SA, Park B, Lee H, et al. Clinical and laboratory findings of barley allergy in Korean children: a single hospital based retrospective study. *J Korean Med Sci* 2020;35:e23.
21. Park K, Jeong K, Lee S. Clinical and laboratory findings of childhood buckwheat allergy in a single tertiary hospital. *Korean J Pediatr* 2016;59:402-7.
22. Stutius LM, Sheehan WJ, Rangsihienchai P, Bharmatee A, Scott JE, Young MC, et al. Characterizing the relationship between sesame, coconut, and nut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1114-8.
23. Beyer K, Bardina L, Grishina G, Sampson HA. Identification of sesame seed allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:154-9.
24. Beausoleil JL, Spergel JM. Late diagnosis of tree nut and sesame allergy in patients previously sensitized but tolerant to peanut. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:443-5.
25. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Allergenic similarities of 2S albumins. *Allergy* 2002;57:62-3.
26. Albunni BA, Wessels H, Paschke-Kratzin A, Fischer M. Antibody cross-reactivity between proteins of Chia seed (*Salvia hispanica* L.) and other food allergens. *J Agric Food Chem* 2019;67:7475-84.
27. Figueroa J, Blanco C, Dumpierrez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R, et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy* 2005;60:48-55.
28. Sirvent S, Palomares O, Vereda A, Villalba M, Cuesta-Herranz J, Rodriguez R. nsLTP and profilin are allergens in mustard seeds: cloning, sequencing and recombinant production of Sin a 3 and Sin a 4. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1929-36.
29. Ehlers AM, Rossnagel M, Brix B, Blankestijn MA, Le TM, Suer W, et al. Sesame oleosins are minor allergens. *Clin Transl Allergy* 2019;9:32.