

면역글로불린 E 매개 계란 알레르기 환자에 대한 경구 면역치료 3예

김인성,¹ 이보라,¹ 경예찬,² 정민영,³ 양혜경,⁴ 김민지,^{5,*} 이지영,⁶ 김지현,^{1,7} 안강모,^{1,7} 정혜인¹

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, ²성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 소아청소년과, ³고신대학교 의과대학 고신대학교복음병원 소아청소년과, ⁴오즈 소아청소년과, ⁵한림대학교 의과대학 동탄성심병원 소아청소년과, ⁶한림대학교 의과대학 한강성심병원 소아청소년과, ⁷삼성서울병원 아토피환경보건센터

Three cases of oral immunotherapy for IgE-mediated egg allergy

Insung Kim,¹ Bo Ra Lee,¹ Yechan Kyung,² Minyoung Jung,³ Hea-Kyoung Yang,⁴ Minji Kim,^{5,*} Ji Young Lee,⁶ Jihyun Kim,^{1,7} Kangmo Ahn,^{1,7} Hye-In Jeong¹

¹Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon; ³Department of Pediatrics, Kosin University Gospel Hospital, Kosin University School of Medicine, Busan; ⁴Oz Pediatric Clinic, Yongin; ⁵Department of Pediatrics, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University School of Medicine, Hwasung; ⁶Department of Pediatrics, Hallym University Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University School of Medicine, Seoul; ⁷Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Food allergy is an immune-mediated adverse reaction that occurs mainly by food ingestion. Some children with food allergies manifest fatal symptoms like anaphylaxis. Oral immunotherapy (OIT) may offer an effective therapeutic modality for persistent and severe forms of food allergies. We report our experience with OIT in 3 patients with IgE-mediated hen's egg allergy. Our treatment strategy consists of 1–3 days of initial escalation, 47 to 65 weeks of build-up phase, and 1 year of maintenance phase. *Lactobacillus plantarum* CJP133, 1×10^{10} colony-forming unit/day was taken during OIT. As a result, 1 patient achieved successful desensitization, and 1 patient reached maintenance therapy, but did not obtain desensitization. In addition, 1 patient withdrew from treatment due to anxiety symptoms. Despite the limited number of patients, we experienced and herein presented 3 cases of OIT in egg allergy. More trials of OIT need to be performed as a treatment option in Korean children with food allergies. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:161-164)

Keywords: Food allergy, Anaphylaxis, Oral immunotherapy

서론

면역글로불린 E (immunoglobulin E, IgE) 매개 식품 알레르기는 특정 식품 단백질에 대한 정상적인 면역관용(oral tolerance)이 유도되지 않고 감작된 후, 해당 식품 노출에 의해 피부, 호흡기, 위장관, 심혈관계 등의 증상이 반복적으로 발생하는 질환이다.¹ 일부 환자에서는 생명에 위협이 되는 아나필락시스 증상이 발생할 수 있기 때문에 원인이 되는 식품을 정확히 확인하여 회피하는 것이 중요하다.² 그러나 소아 환자의 경우 비의도적 섭취를 완전히 피하기 어

렵고,³ 단체 급식에서 관리가 쉽지 않으며,⁴ 성장과 발달에 미치는 부정적 영향⁵을 고려할 때 회피 이외의 적극적 치료 방법에 대한 요구가 늘고 있다. 이러한 관점에서 최근 계란, 우유, 밀, 땅콩에 대한 면역관용을 유도하기 위하여 다양한 방식의 경구 면역치료 연구가 활발하게 이루어지고 있다.⁶

경구 면역치료는 식품알레르기 환자에서 섭취량을 점진적으로 증량하고, 목표한 최대 섭취량에 도달하면 유지치료 단계로 동일 용량을 일정기간 이상 지속하여 섭취하게 하여 면역관용을 유도하는 방식으로 이루어진다.⁷ 경구 면역치료를 통해 도달한 최대 섭취

Correspondence to: Hye-In Jeong  <https://orcid.org/0000-0001-8843-0651>

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-3539, Fax: +82-2-3410-0805, E-mail: haein0613@naver.com

*Current affiliation: Department of Pediatrics, Chungnam National University Sejong Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Sejong, Korea.

Received: August 21, 2019 Revised: October 12, 2019 Accepted: October 14, 2019

© 2020 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/>).

량을 유지하면서 식품유발검사를 시행하였을 때 알레르기 증상이 없다면 탈감작(desensitization)상태에 도달한 것으로 판정하고, 이후 일정 기간 식품 섭취를 중단한 뒤 다시 식품유발검사를 하였을 때도 알레르기 증상이 없다면 지속적 무반응상태(sustained unresponsiveness)라고 판정한다.

경구 면역치료를 대해서 국내에서도 연구가 이루어지고 있으나,⁸ 치료의 표준화가 완전히 이루어지지 않았고, 계란 알레르기에 대한 연구는 부족한 실정이다. 이에 저자들은 계란 알레르기에 대해 경구 면역치료를 받은 환자 3예에 대해서 보고하고자 한다. 이 증례에서의 계란 알레르기 진단과 치료 절차는 삼성서울병원의 임상연구 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인을 받았고 환자와 보호자의 서면동의서를 받은 후 진행하였다(IRB No. 2014-01-160).

증례 1

환자: 6세 8개월 남자

주소: 계란을 먹고 발생하는 얼굴 발진, 눈 주위 부종

현병력: 환자는 생후 6개월경 계란이 포함된 이유식을 먹은 직후 얼굴 발진, 눈 주위 부종이 발생하였고, 만 2세경부터는 계란이 묻은 숟가락 등에 접촉만 하여도 전신 피부발진이 발생하여 계란 섭취를 완전히 제한하였다. 만 6세 8개월에 계란 알레르기에 대한 적극적인 치료를 위해 경구 면역치료를 시작하기로 하였다.

과거력: 계란 알레르기 외에 땅콩, 호두에 대한 식품알레르기를 진단받아 이에 대한 식이 제한을 함께 하고 있었고, 천식, 알레르기 비염, 알레르기결막염을 진단받은 과거력이 있었으나 내원 당시에는 증상이 조절되어 사용하는 약물은 없었다.

가족력: 형제는 없었으며, 부모 중 알레르기질환을 진단받은 사람은 없었다.

검사 소견: 경구 면역치료 전 총 IgE는 1,031 U/mL였고, ImmunoCAP (ThermoFisher, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정한 난백 특이 IgE는 측정 상한치인 100 U/mL를 초과하였다. 식품경구유발시험에서는 삶은 계란의 형태로 난백 총 0.5 g (단백질 0.05 g) 섭취 20분 후 구토, 복통, 호흡곤란이 발생하였다. 혈압하강이나 산소포화도 저하는 없었다.

치료 경과: 초기 증량을 위해 3일간 난백 분말(난백 분말 1 mg 당 단백질 0.8 mg)의 형태로 0.1 mg에서 25 mg까지 섭취량을 증가시켰다. 이후 65주간 단계적으로 섭취량을 증량시켜 하루 2,000 mg으로 1년간 유지하였고, 경구 면역치료를 시작할 때부터 유지치료까지 *Lactobacillus plantarum* CJLP133 (1×10^{10} colony-forming unit [CFU]/day)를 함께 복용하였다. 유지치료 후 난백 특이 IgE는 56.1 U/mL로 감소하였다. 경구 면역치료 후 식품 경구유발검사는 Vickery 등⁹의 2010년 연구와 Burks 등¹⁰의 2012년 연구를 참고하

여 난백 단백질 총 10 g을 포함하는 삶은 계란의 92.5 g을 이용하여 진행하였고, 이상 증상을 보이지 않았다. 이후에도 환자는 특별한 증상 없이 지금까지 50주간 하루에 삶은 계란 1/2-1개와 계란이 함유된 음식을 지속적으로 섭취하고 있다.

증례 2

환자: 6세 10개월 남자

주소: 계란을 섭취한 뒤 발생하는 눈 주위 부종

현병력: 환자는 생후 2세부터 계란이 포함된 음식을 복용할 때마다 눈 주위 부종, 피부발진, 구강 간지러움이 발생하여 계란 섭취를 제한하는 상태에서 외래로 내원하였다. 만 6세 10개월에 계란 알레르기에 대한 적극적인 치료를 위해 경구 면역치료를 시작하기로 하였다.

과거력: 땅콩, 호두 알레르기를 진단받아 견과류 제한 식이를 유지하고 있었고, 아토피피부염, 천식, 알레르기비염을 진단받았으나 증상이 잘 조절되어 사용하는 약물은 없었다.

가족력: 형제는 없었으며, 부모 중 알레르기질환을 진단받은 사람은 없었다.

검사 소견: 경구 면역치료 전 총 IgE는 3,038 U/mL, 난백 특이 IgE는 검출에서 상한치인 100 U/mL를 초과하였다. 식품 경구유발 검사에서는 삶은 계란의 형태로 난백 총 46.25 g (단백질 5 g) 섭취 7분 후 구토, 42분 후 두드러기가 발생하였다. 혈압하강이나 산소포화도 저하는 없었다.

치료 경과: 초기 증량을 위해 3일간 난백 분말(난백 분말 1 mg 당 단백질 0.8 mg)의 형태로 0.1 mg에서 25 mg까지 섭취량을 증가시켰다. 이후 47주간 단계적으로 섭취량을 증량시켜 하루 2,000 mg으로 1년간 유지하였고, 경구 면역치료를 시작할 때부터 유지치료까지 *Lactobacillus plantarum* CJLP133 (1×10^{10} CFU/day)를 함께 복용하였다. 유지치료 후 난백 특이 IgE는 22.3 U/mL로 감소하였고, 식품경구유발검사에서는 삶은 계란의 형태로 난백 총 50.9 g (단백질 5.5 g) 섭취 5분 후 신 목소리, 구토 증상이 발생하였다. 이후 규칙적인 계란 섭취를 통한 경구 면역치료는 중단된 상태로, 유지치료를 종료한 후 1년 5개월이 경과한 현재 삶은 계란 1/3 정도(계란 1개당 난백 단백질 약 4 g)와 계란이 함유된 과자 등을 불규칙적으로 섭취하면서 간헐적인 두드러기 증상이 나타나고 있다. 이에 의료진은 외래에서 진료 후 증상이 나타나지 않는 낮은 섭취 용량에서 경구면역치료를 재개하는 것을 고려 중이다.

증례 3

환자: 11세 1개월 남자

주소: 계란을 섭취한 뒤 발생하는 전신 두드러기 증상

현병력: 환자는 만 3세경부터 계란이 포함된 음식을 섭취하면 발생하는 두드러기가 있어 계란 섭취를 제한하였고, 이후에도 계란이 포함되어 있는 음식을 섭취했을 때 반복적으로 두드러기가 나타나 내원하였다. 만 11세 1개월에 계란 알레르기에 대한 적극적인 치료를 위해 경구 면역치료를 시작하기로 하였다.

과거력: 환자는 본원에서 계란 알레르기 외에 우유, 밀에 대한 식품알레르기를 진단받아 이에 대한 식이 제한을 하고 있었고, 아토피피부염, 천식을 진단받았으나 증상이 잘 조절되어 사용하는 약물은 없었다.

가족력: 환자의 아버지가 알레르기비염이 있었다.

검사 소견: 총 IgE는 317.6 U/mL, 난백 특이 IgE는 13.9 U/mL였다. 식품 경구유발시험에서는 삶은 계란의 형태로 난백 총 16.2 g (단백질 1.75 g) 섭취 17분 후 얼굴에 두드러기 증상이 발생하였다.

치료 경과: 초기 증상을 위해 2일 간 난백 분말(난백 분말 1 mg 당 단백질 0.8 mg)의 형태로 0.1 mg에서 50 mg까지 섭취량을 증가시켰다. 이후 47주간 단계적으로 섭취량을 증량시켜 하루 2,000 mg 섭취량에 도달하였고, 경구 면역치료를 시작할 때부터 유지치료에 도달할 때까지 *Lactobacillus plantarum* CJLP133 (1×10^{10} CFU/day)를 함께 복용하였다. 환자는 경구 면역치료를 진행하면서 간헐적인 두드러기, 기침, 호흡곤란 증상이 있었고, 계란 섭취와 연관된 불안감이 심해져 소아정신건강의학과와 약물치료와 상담치료를 병행하였다. 그러나 이후 학교 결석이 잦아지는 등 불안 증상이 악화되어 유지치료 2개월 후 경구 면역치료를 중단하였고, 이후 계란 제한 식이를 유지하고 있다.

고 찰

계란은 6세 이하에서 식품알레르기의 가장 흔한 원인 식품으로, 2014년 국내 0-6세 소아 16,749명을 대상으로 조사한 즉시형 계란 알레르기의 유병률은 0.75%, 계란 알레르기가 있는 환자 중 아나필락시스 증상의 발현율은 17.5%였다.¹¹ 저자들은 우리나라 소아 식품알레르기 중 가장 흔한 IgE 매개 계란 알레르기가 있는 환자를 대상으로 경구 면역치료를 시도하였으며, 이 증례보고에서는 성공적으로 탈감작 상태에 도달한 1예, 유지치료를 마쳤으나 탈감작 상태에 도달하지 못한 1예, 그리고 유지치료 중 증상에 대한 불안감 때문에 중도에 포기한 1예를 정리하였다(Table 1).

식품에 대한 면역관용의 유도는 정상적인 장벽을 통해 장관계의 수지상세포가 식품 항원을 인지하고 CD4 양성 T세포가 항원 특이 조절 T세포(Treg)로 분화하도록 유도하여, 섭취한 식품 항원에 대해 알레르기반응이 일어나지 않도록 조절하는 과정이 중요한 역할을 한다. 그러나 식품 항원이 손상 받은 상피를 통해 비정상적인 경로로 수지상세포에 인식되는 경우, 제 2형 보조 T세포(Th2)를 포함한 면역세포들과 여러가지 사이토카인이 활성화되는 감작(sensiti-

Table 1. Summary of patients' clinical course and outcomes

Variable	Case 1	Case 2	Case 3
Age	6 yr 8 mo	6 yr 10 mo	11 yr 1 mo
Sex	Male	Male	Male
slgE before OIT (U/mL)	> 100	> 100	13.9
OFC result before OIT	Anaphylaxis	Anaphylaxis	Urticaria
Final phase	Maintenance	Maintenance	Maintenance
slgE after build-up (U/mL)	31.5	33.7	7.14
slgE after maintenance (U/mL)	56.1	22.3	7.5
OFC result after OIT	Negative	Vomiting, hoarseness	Urticaria, anxiety

slgE, specific IgE; OIT, oral immunotherapy; OFC, oral food challenge.

zation) 상태가 된다.¹² 이러한 과정은 장관상피뿐만 아니라 피부나 호흡기의 상피를 통해서도 일어날 수 있으며, 감작된 항원의 종류와 경로, 그리고 감작된 이후 노출된 항원의 양 등 여러 가지 요인에 따라 다양한 알레르기 증상을 유발한다.^{13,14} 경구 면역치료를 항원 특이 Th2의 비활성화와 Treg의 활성화를 포함한 면역기전을 통해 감작된 식품 항원에 대한 면역관용을 유도하는 것으로 알려져 있다.¹⁵

계란 알레르기에 대한 경구 면역치료연구에 따르면 치료 후 50%-80% (최대 100%)에서 탈감작 상태에 도달한다고 알려져 있으나,¹⁶ 이 증례에서와 같이 그렇지 못하거나 중도 탈락하는 경우도 함께 보고되었다. 2010년 미국에서 3-13세 소아 8명을 모집하여 계란 알레르기에 대한 경구 면역치료를 시행한 결과에 대해서 보고하였는데, 이 중 1명은 동반된 아토피피부염이 잘 조절되지 않아 중도 탈락하였고, 1명은 면역치료와 연관되지 않은 행동장애 때문에 중도 탈락하였다.⁹ 나머지 6명은 모두 경구 면역치료를 지속하여 18-50개월 후 탈감작 상태에 도달하였다. Burks 등¹⁰이 2012년 보고한 계란 알레르기에 대한 경구 면역치료 연구에서는 40명의 경구 면역치료 대상자 중 4명은 경구 면역치료 중 발생한 알레르기 증상 때문에, 1명은 경구 면역치료와 동반된 불안감 때문에 중도 탈락하였다. 나머지 35명은 경구 면역치료 10개월 후 탈감작 상태에 도달하였고, 34명은 경구 면역치료 22개월 후에도 탈감작 상태를 유지하였다. 2015년 Escudero 등¹⁷이 시행한 단기간 경구 면역치료 연구에서는 30명의 계란 식품 항원에 대한 경구 면역치료 대상자 중 2명만이 치료 중 지속되는 복통, 구토로 중도 탈락하고, 나머지 28명은 3개월 후 탈감작 상태에 도달하였다고 보고하였다.

경구 면역치료를 통해 탈감작에 도달하는 경우 삶의 질이 크게 향상될 수 있으나,¹⁸ 증례 및 다른 연구들에서와 같이 오랜 시간이 걸리고 면역치료를 진행하는 동안 많은 경우에서 부작용이 발생할 수 있기 때문에, 최근 치료지침에서는 환자와 보호자가 치료 과정과 그 과정에서 발생할 수 있는 위험성에 대한 충분히 이해하고 있는 상태에서 전문적인 기관에서만 시행할 것을 권하고 있다.¹⁹ 또한 계란의 경우, 만 2세 이전에 계란 알레르기가 있었더라도 만 5세에

약 50%, 만 7세에 약 66%가 자연적으로 경구 면역관용을 획득한다고 알려져 있어,²⁰ 경구 면역치료를 시작하기 전에 환자의 연령, 증상의 정도와 향후 예상되는 경과를 반드시 고려해야 한다. 증례 1에서 환자는 6세 8개월에 경구 면역치료를 시작하였고, 7세 9개월에 탈감작 상태에 도달하였다고 판정하였다. 연령을 고려할 때 환자가 탈감작 상태에 도달한 것이 자연적으로 면역관용을 획득했기 때문일 가능성을 배제할 수는 없다. 그러나 면역치료 전 접촉만으로도 발생하는 전신 피부발진, 식품 경구유발검사서 확인된 아나필락시스 등 심한 알레르기 증상이 있었고, 총 IgE와 난백 특이 IgE 수치가 높았던 것으로 볼 때, 저자들은 자연적인 면역관용 획득보다는 경구 면역치료가 증상 호전에 기여했을 것으로 생각하였다.

최근 경구 면역치료와 함께 프로바이오틱스를 적용한 연구, 항 IgE 항체를 투여하면서 경구 면역치료를 진행한 연구, 저알레르기 원성 제품을 통한 경구 면역치료에 대한 연구, 저용량 경구 면역치료에 대한 연구 등 경구 면역치료를 더욱 효과적이고 안전하게 시행할 수 있는 방법들이 보고되고 있다.^{6,12} 이 증례들에서도 경구 면역치료와 프로바이오틱스 복용을 병행하여 경구 면역치료의 효과를 개선시키고자 하였다. 그러나 2명에서는 결과적으로 경구 면역치료에 실패하였으며, 탈감작에 도달한 1명도 지속적 무반응상태를 확인하지 못하였기 때문에 프로바이오틱스의 개선 효과는 증명할 수 없었다.

저자들은 계란 알레르기 환자 3명을 대상으로 시행한 경구 면역치료 증례 보고를 통해, 실제 임상에서의 경구 면역치료 적용에 대한 이해를 높이는데 기여할 수 있기를 바란다.

REFERENCES

1. Jones SM, Burks AW. Food allergy. *N Engl J Med* 2017;377:1168-76.
2. Min TK, Pyun BY, Kim HH, Park YM, Jang GC, Kim HY, et al. Epidemiology of food allergy in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018; 6:4-13.
3. Blom WM, Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, van Duijn G, de Zeeuw-Brouwer ML, Versluis A, et al. Accidental food allergy reactions: products and undeclared ingredients. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:865-75.
4. Tsuang A, Wang J. Childcare and School management issues in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:83.
5. Pavic I, Kolacek S. Growth of children with food allergy. *Horm Res Paediatr* 2017;88:91-100.
6. Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Clinical aspects of oral immunotherapy for the treatment of allergies. *Semin Immunol* 2017;30:45-51.
7. Lee S. Oral immunotherapy for the treatment of immediate type food allergy. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:229-35.
8. Lee JH, Kim WS, Kim H, Hahn YS. Increased cow's milk protein-specific IgG4 levels after oral desensitization in 7- to 12-month-old infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:523-8.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Freeland DMH, Manohar M, Andorf S, Hobson BD, Zhang W, Nadeau KC. Oral immunotherapy for food allergy. *Semin Immunol* 2017;30: 36-44.
13. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): a review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123: 359-65.
14. Tordesillas L, Goswami R, Benede S, Grishina G, Dunkin D, Jarvinen KM, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest* 2014;124:4965-75.
15. Kulis MD, Patil SU, Wambre E, Vickery BP. Immune mechanisms of oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:491-8.
16. Shin M. Update on egg allergy in children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:15-21.
17. Escudero C, Rodriguez Del Rio P, Sanchez-Garcia S, Perez-Rangel I, Perez-Farinos N, Garcia-Fernandez C, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1833-43.
18. Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Quality of life of food-allergic patients before, during, and after oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:429-36.e2.
19. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799-815.
20. 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.