

계란 알레르기에서 열처리한 계란을 이용한 피부단자시험의 진단적 유용성

전진¹, 이경은^{1,2,3}, 김미나^{1,2,3}, 홍정연^{1,2,3}, 김민정^{1,2,3}, 김윤희^{1,2,3}, 박현빈^{1,2,3}, 한윤기^{1,2,3}, 이희선^{1,2,3}, 김경원^{1,2,3}, 손명현^{1,2,3}, 박종원^{2,3,4}, 김규언^{1,2,3}
연세대학교 의과대학 ¹소아과학교실, ²알레르기 연구소, ³BK21 플러스 의학사업단, ⁴내과학교실

Diagnostic utility of skin prick test to cooked egg in children with egg allergy

Jin Jhon¹, Kyung Eun Lee^{1,2,3}, Mi Na Kim^{1,2,3}, Jung Yeon Hong^{1,2,3}, Min Jung Kim^{1,2,3}, Yoon Hee Kim^{1,2,3}, Hyun Bin Park^{1,2,3}, Yoon Ki Han^{1,2,3}, Hee Seon Lee^{1,2,3}, Kyung Won Kim^{1,2,3}, Myung Hyun Sohn^{1,2,3}, Jung-Won Park^{2,3,4}, Kyu-Earn Kim^{1,2,3}

¹Department of Pediatrics, ²Institute of Allergy, ³Brain Korea 21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Reliable predictors of tolerance to cooked egg in an egg allergic population are not established. We investigated the usefulness of the skin prick test to cooked egg in children with egg allergy.

Methods: We studied 36 children with egg allergy. Skin prick tests (SPTs) for the uncooked or cooked form of egg white and egg yolk, whole egg, ovomucoid (OVM), and ovalbumin (OVA) were performed at diagnosis. The reagents of cooked egg for SPT were prepared by baking for 25 minutes in 200 degree oven. We also examined specific IgE levels to whole egg, egg white, egg yolk, OVM, and OVA.

Results: Patients with history of allergic reaction to extensively heated egg showed significantly increased wheal size for cooked egg white (median [interquartile range]), 10.5 [7.0–14.6] vs. 4.2 [0.0–5.6], $P < 0.001$) and OVM (9.6 [7.3–13.8] vs. 5.6 [0.0–7.8], $P = 0.001$) than those without the history. The strongest positive correlation was found between wheal size for cooked egg white and OVM ($r = 0.788$, $P < 0.001$). SPT wheal size for cooked egg white were positively correlated with serum OVM-specific IgE levels ($r = 0.691$, $P < 0.001$). Cutoff value was 7.0 mm in SPT wheal size for cooked egg white, the sensitivity was 73.1% and specificity was 99.0%. SPT for cooked egg white showed significantly higher area under curve than serum egg white specific IgE.

Conclusion: Our results suggest that SPT to cooked egg white may be useful predictor of allergic reaction to cooked egg. Further investigations will be needed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:22-29)

Keywords: Egg hypersensitivity, Skin tests, Egg proteins

서론

계란 알레르기는 가장 흔한 식품알레르기 중 하나로 주로 영아와 어린 소아에서 나타나며, 전세계적으로 유병률이 약 0.5%–2.5% 일 것으로 추측되고 있다.^{1,2} 우리나라에서는 계란이 식품알레르기를 유발하는 가장 흔한 원인 식품으로 알려져 있으며,³ 다양한 우리의 재료로 쓰이고 제조 식품에 폭넓게 포함되어 있어 계란 섭취를 회피하는 것이 매우 어렵기 때문에 계란 알레르기가 더욱 중요

하게 여겨지고 있다. 임상적으로 계란 알레르기는 주로 영유아 시기에 증상이 시작되며, 다른 식품알레르기와 마찬가지로 섭취 후 수 분에서 수 시간 이내에 일어나는 IgE 매개 반응이 주로 나타난다.⁴ 증상은 두드러기, 혈관부종, 후두부종, 아나필락시스 등이 발생할 수 있으며 이 중 피부 증상이 가장 흔하게 나타나고, 생명을 위협하는 심각한 알레르기반응이 일어나기도 한다.^{4,6} 또한 아토피 피부염의 발생 및 악화와 긴밀한 연관성이 있으며, 계란에 감작된 환자들이 좀 더 증상이 심하고 지속되는 아토피 피부염을 보인다고 보

Correspondence to: Hee Seon Lee
Department of Pediatrics, Institute of Allergy, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118, E-mail: heeseon0701@naver.com
Received: April 24, 2014 Revised: October 20, 2014 Accepted: October 27, 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/>).

고된 바 있다.^{7,8)}

알레르기 증상을 유발하는 계란의 주요 항원으로는 난백에 포함되어 있는 ovomucoid (OVM, Gal d 1), ovalbumin (OVA, Gal d 2), ovotransferrin (Gal d 3), lysozyme (Gal d 4)와 난황에 포함되어 있는 alpha-livetin (Gal d 5)이 있으며, 이들 중 대표적인 항원인 OVM와 OVA에 대한 연구가 주로 이루어지고 있다.⁹⁾ OVA는 54%로 성분 항원들 중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있지만 열을 가하거나 소화효소 처리를 하면 변성되어 항원성이 감소하는 반면, OVM는 열처리와 소화효소에도 안정적으로 항원성을 유지하는 특성이 있어 보다 중요한 성분항원으로 생각되고 있다.^{10,11)} 계란에 포함되어 있는 이러한 주요 성분항원들은 환자의 임상 양상과 관련이 있다.¹²⁾ 특히 OVM 특이 IgE 항체(OVM-sIgE)가 높은 환자는 지속적인 계란 알레르기를 보이는 경우가 많으며 열처리한 계란을 섭취하였을 때 알레르기 증상이 나타날 가능성이 높다고 보고되었다.¹³⁻¹⁵⁾ 여러 연구들에 의하면 약 60%~80%의 계란 알레르기 환자들이 익힌 계란을 섭취하였을 때 증상을 보이지 않으며,¹⁵⁻²⁰⁾ 익힌 계란에 대한 증상이 나타나지 않을 확률은 환자가 나이가 들수록 점차 증가하고 그 속도는 익히지 않은 계란에 비해 더 빠르다고 알려져 있다.¹⁷⁾ 따라서 환자들에게 무조건 계란이 들어간 모든 음식을 제한하게 하는 것이 불필요하다는 주장들이 제기되고 있으며,^{15,18)} 오히려 충분히 익힌 계란을 지속적으로 섭취하는 것이 계란 알레르기를 더 빨리 호전시킬 수 있다는 근거들도 있다.^{17,21)} 이와 관련하여 OVM 등의 성분항원에 대한 특이 IgE를 측정하는 방법을 통해서 계란 알레르기 환자가 익힌 계란을 섭취하였을 때 알레르기반응이 나타나는지 여부를 예측할 수 있다는 주장이 설득력을 얻고 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 하지만 가열한 계란을 이용하여 피부시험을 시행하고 이를 성분항원과 연관시킨 연구는 현재 많지 않으며 아직 이러한 검사의 표준화가 이루어지지 않은 상태이다.^{22,23)}

본 연구에서는 계란 알레르기를 진단받은 환아들을 대상으로 난백과 난황을 열처리하여 직접 제조한 시약과 계란의 주요 성분항원인 OVM와 OVA으로 피부단자시험(skin prick test, SPT)을 시행하고 결과를 분석하여 혈청 특이 IgE 결과 및 임상 증상과의 연관성을 확인하고 진단적 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2011년 4월부터 2012년 10월까지 세브란스 어린이병원 알레르기 클리닉을 방문한 환아들 중 병력상 계란에 알레르기 증상을 보였거나 중등증 이상의 아토피피부염을 보인 환자들 중 계란 알레르기가 진단된 36명의 환아들을 대상으로 분석하였다. 아토피피부염의 진단은 Hanifin의 기준²⁴⁾에 따라 이루어졌다. 계란 알레르기의 진단은 병력상 계란 섭취 후 2시간 이내에 두드러기나

혈관부종 등의 알레르기 증상이 나타났거나 계란 섭취 후 48시간 이내에 아토피피부염 증상의 악화를 보이는 환아들에게서 시행한 난백 특이 IgE 항체가 양성(>0.35 kUA/L)인 경우로 하였다. 계란 섭취와 관련된 병력에 대해서는 피부단자시험 시행 당일 전문의가 문진을 통해 조사하여 식품알레르기 기록지를 작성하였다. 생계란 또는 반숙이나 계란 프라이 등 조리 후에도 덜 익혀진 계란을 섭취했을 때의 증상과 계란을 완전히 익혀서 조리한 후 섭취했을 때의 증상을 모두 확인하였으며, 병력이 확실하지 않은 경우 대상에서 제외하였다. 본 연구에서는 병력으로 확인된 익힌 계란에 대한 증상 유무에 따라 두 군으로 분류하였으며, 이때 익힌 계란(cooked egg)은 완숙으로 삶은 계란이나 완전히 익힌 상태로 요리 재료로 쓰인 경우로 정의하였다.

피부시험 결과에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제제나 스테로이드를 2주 이내에 복용한 환자들은 제외하였다. 본 연구는 대상 환아들의 보호자에게 연구의 목적과 방법을 설명하고 동의서를 받은 후 시행되었으며, 세브란스 임상시험윤리위원회의 심의를 통과하였다.

2. 연구 방법

1) 조항원 제조 및 구입

시중에서 판매되고 있는 계란을 구입하여 200°C 오븐에서 25분간 가열하였다.²⁵⁾ 생계란(uncooked egg)과 오븐에서 열처리한 계란(cooked egg)은 각각 난백(egg white, EW)과 난황(egg yolk)으로 나누어 phosphate buffered saline (pH 7.4)과 1:4 (가열 처리하지 않은 것(vol/vol), 가열 처리한 것(wt/vol)) 비율로 섞어 균질화시키고 4°C에서 24시간 동안 교반시켰다. 이 용액을 4°C, 12,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 상층액을 분리한 후 여과지를 통과시켜 부유물질을 제거하였다. 이렇게 얻은 단백질 용액은 투석막(dialysis membrane)을 사용하여 2일 동안 투석시켰다. 투석을 마친 용액을 다시 한번 4°C, 12,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 상층액을 동결 건조하고 사용 전까지 -20°C에서 보관하였다. Purified 된 OVA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)와 OVM (Sigma-Aldrich) 단백질은 사용 전까지 -20°C에서 보관하였다.

2) 피부단자시험 시약 제조

Buffer에 녹아있는 실험실 제조 조항원과 구입 조항원을 Bradford assay를 통해 단백질 정량을 한 후 glycerine과 1:1 (vol:vol)로 섞어 SPT 시약의 농도가 3.5 mg/mL (실험실 제조 항원) 또는 2.5 mg/mL (구입 항원)가 되도록 각각 제조하였다. 만들어진 시약은 -20°C에 보관하였다.

3) 피부단자시험 및 혈청 특이 IgE 측정

생계란(raw whole egg), 생난백(raw egg white), 생난황(raw egg yolk), 그리고 열처리한 난백(cooked egg white)과 난황(cooked egg

yolk)으로 제조한 시약과 구입한 항원인 OVA, OVM로 제조한 시약으로 피부단자시험을 시행하였다. 히스타민(1 mg/mL)과 생리식염수를 각각 양성 및 음성 대조로 사용하였다. 검사 대상자의 등에 항원 용액을 점적한 후 주사침을 이용하였으며, 결과는 검사 15분 후에 팽진의 크기를 측정하였다. 아토피피부염이 있는 환자의 경우 병변이 없는 피부에 시행하였다. 모든 환아들의 혈액을 채취하였고 UniCAP (Pharmacia and Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 혈청 총 IgE와 OVM, OVA, 난백, 난황, 그리고 whole egg에 대한 특이 IgE 항체를 측정하였다.

3. 통계 방법

통계적 검정은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 연속형 변수는 independent *t*-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하였다. 정규분포를 만족하지 않는 변

Table 1. Baseline characteristics of subjects

Characteristic	Reaction to cooked egg (+) (n=26)	Reaction to cooked egg (-) (n=10)	P-value
Age			0.133
Median (range), mo	20 (12–72)	18 (11–64)	
<2 yr	16	7	0.767
2–5 yr	9	2	0.289
>5 yr	1	1	0.928
Age at symptom onset (mo)			0.464
Median (range)	12 (6–18)	13 (6–18)	
Male sex	20	8	0.804
Onset time of symptoms to raw egg (min)			0.354
Median (range)	10 (3–120)	5 (1–180)	
Family history of allergic disease	17	6	0.767
Clinical diagnosis			
Urticaria	20	9	0.582
Atopic dermatitis	19	9	0.518
Bronchiolitis	4	2	0.868
Asthma	3	1	0.645
Allergic rhinitis	4	1	0.905
Other food allergy	19	5	0.357
Anaphylaxis	1	0	0.615
Symptoms			
Skin	22	7	0.601
Ocular	12	2	0.289
Upper respiratory	3	0	0.654
Lower respiratory	3	0	0.654
Oral	5	2	0.676
Gastrointestinal	6	1	0.676
Cardiovascular	1	0	0.615

Reaction to cooked egg positive or negative group included patients who had reacted or not reacted (respectively) to extensively heated egg by cooking in the patients' history.

수는 로그 변환하여 분석에 이용하였으며, 상관관계 분석은 Pearson correlation test를 사용하였다. MedCalc software (MedCalc, Mariakerke, Belgium)을 이용하여 수용자 작업특성곡선(receiver operating characteristic [ROC] curve)을 구하였고 곡선하면적(area under curve, AUC)을 비교하였으며 각각의 변수에 대해 AUC가 최대가 되는 절단값을 Youden 방법으로 구하였다. *P* 값의 유의성 검증은 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

1. 임상적 특성

총 36명의 환아 중 남아는 28명(77.8%), 여아는 8명(22.2%)이었고 내원 당시 연령의 중앙값(median value)은 19개월이고 연령분포는 11–72개월이었으며, 증상이 처음 나타난 연령의 중앙값은 12개월이고 연령분포는 6–18개월이었다. 이들 중 아토피피부염으로 진단받은 환자는 28명(77.8%)이었으며, 우유나 밀 등의 다른 식품알레르기를 동반한 환자는 24명(66.7%)이었다. 알레르기반응이 두드러기 등의 피부 증상으로 나타난 경우가 29명(80.5%)으로 가장 많았으며, 아나필락시스 병력이 있는 환자는 익힌 계란에도 반응을 보인 환자군 중 1명이었다. 병력상 익힌 계란에 알레르기 증상이 있었던 군과 없었던 군으로 나누었을 때, 두 군은 성별과 나이를 비롯한 여러 특성에서 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 2. Comparison of skin prick test (SPT) and serum specific IgE between patients with and without history of allergic reaction to cooked egg

Allergen	Reaction to cooked egg (+) (n=26)	Reaction to cooked egg (-) (n=10)	P-value
SPT wheal size (mm)			
Ovomucoid	9.6 (7.3–13.8)	5.6 (0.0–7.8)	0.001*
Ovalbumin	9.1 (6.5–10.9)	5.6 (4.1–7.6)	0.063
Raw egg white	12.1 (7.7–16.5)	6.1 (3.6–8.9)	0.001*
Cooked egg white	10.5 (7.0–14.6)	4.2 (0.0–5.6)	<0.001*
Raw egg yolk	6.8 (3.7–8.7)	3.0 (0.0–4.4)	0.037*
Cooked egg yolk	4.5 (2.6–6.0)	0.5 (0.0–2.9)	0.017*
Raw whole egg	6.5 (4.5–8.1)	5.1 (2.6–5.8)	0.041*
Total IgE	211.0 (110.0–671.0)	150.0 (28.2–206.0)	0.355
Serum sIgE (kUA/L)			
Ovomucoid	3.8 (2.2–9.6)	0.3 (0.1–8.5)	0.045*
Ovalbumin	8.1 (2.1–31.7)	14.2 (9.9–48.2)	0.32
Egg white	16.2 (5.8–46.1)	19.5 (7.9–47.3)	1
Egg yolk	3.4 (1.5–6.3)	2.8 (1.3–5.5)	0.876
Whole egg	11.7 (6.5–42.6)	19.3 (8.8–45.0)	0.76

Reaction to cooked egg positive or negative group included patients who had reacted or not reacted (respectively) to extensively heated egg by cooking in the patients' history.

Values are presented as median (interquartile range).

**P*<0.05, statistically significant differences.

2. 익힌 계란에 대한 알레르기반응 병력에 따른 피부단자시험과 혈청 특이 IgE 결과 비교

병력상 익힌 계란에 알레르기 증상이 있었던 군과 없었던 군의 피부단자시험에서의 반응을 팽진의 크기로 비교하였다(Table 2). 생난백과 생난황 및 열처리한 난백과 난황에 대한 피부반응이 모두 두 군 사이에 유의한 차이를 보였으며, 익힌 계란에 알레르기 증상이 있었던 환자군이 없었던 환자군에 비해 열처리한 난백에 대한 팽진의 크기가 통계적으로 유의하게 큰 결과를 보였다(median [interquartile range, IQR], 10.5 [7.0–14.6] vs. 4.2 [0.0–5.6], $P < 0.001$). 익힌 난황에 대해서도 익힌 계란에 알레르기 증상이 있었던 군이 유의하게 더 큰 팽진의 크기를 보였으나 익힌 난백에 비해 통계적 유의성은 낮았다($P = 0.017$). 반면 OVA에 대한 피부시험 결과는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았고, OVM에 대해서는 난백과 유사한 결과를 보여 익힌 계란에 증상이 있었던 환자군이 없었던 군에 비해 팽진이 크게 나타났다(median [IQR], 9.6 [7.3–13.8] vs. 5.6 [0.0–7.8], $P = 0.001$). 한편, 혈청 특이 IgE 농도를 비교한 결과(Table 2) 두 환자군의 난백, 난황, whole egg, 그리고 OVA에 대한 특이 IgE 농도는 모두 유의한 차이가 없었으며, 유일하게 OVM-sIgE 농도에 있어 두 군 사이에 차이를 보였다. 익힌 계란에 증상이 없었던 환자

군의 OVM-sIgE 농도가(median [IQR], 0.3 [0.1–8.5] kUA/L) 증상이 있었던 군에 비해서(median [IQR], 3.8 [2.2–9.6] kUA/L) 유의하게 낮은 결과를 나타내었다($P = 0.045$).

3. 피부단자시험에서 열처리한 계란과 성분항원에 대한 피부반응의 연관성

열처리에 따른 난백에 대한 피부반응과 OVA 및 OVM에 대한 피부반응의 상관관계를 알아보았다. 생난백에 대한 팽진의 크기와 OVA ($r = 0.536$, $P = 0.001$) 및 OVM ($r = 0.547$, $P = 0.001$)에 대한 팽진의 크기가 양의 상관관계를 보였고, 열처리한 난백에 대해서도 OVA ($r = 0.763$, $P < 0.001$) 및 OVM ($r = 0.788$, $P < 0.001$) 모두 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며, 이들 중 열처리한 난백과 OVM에 대한 팽진의 크기가 서로 가장 강한 상관관계를 보였다(Fig. 1).

4. 열처리한 계란에 대한 피부시험 결과와 혈청 특이 IgE 항체 농도의 연관성

열처리에 따른 난백에 대한 피부반응과 OVA 및 OVM에 대한 혈청 특이 IgE 농도의 관계를 알아보았다. 생난백에 대한 팽진의 크기

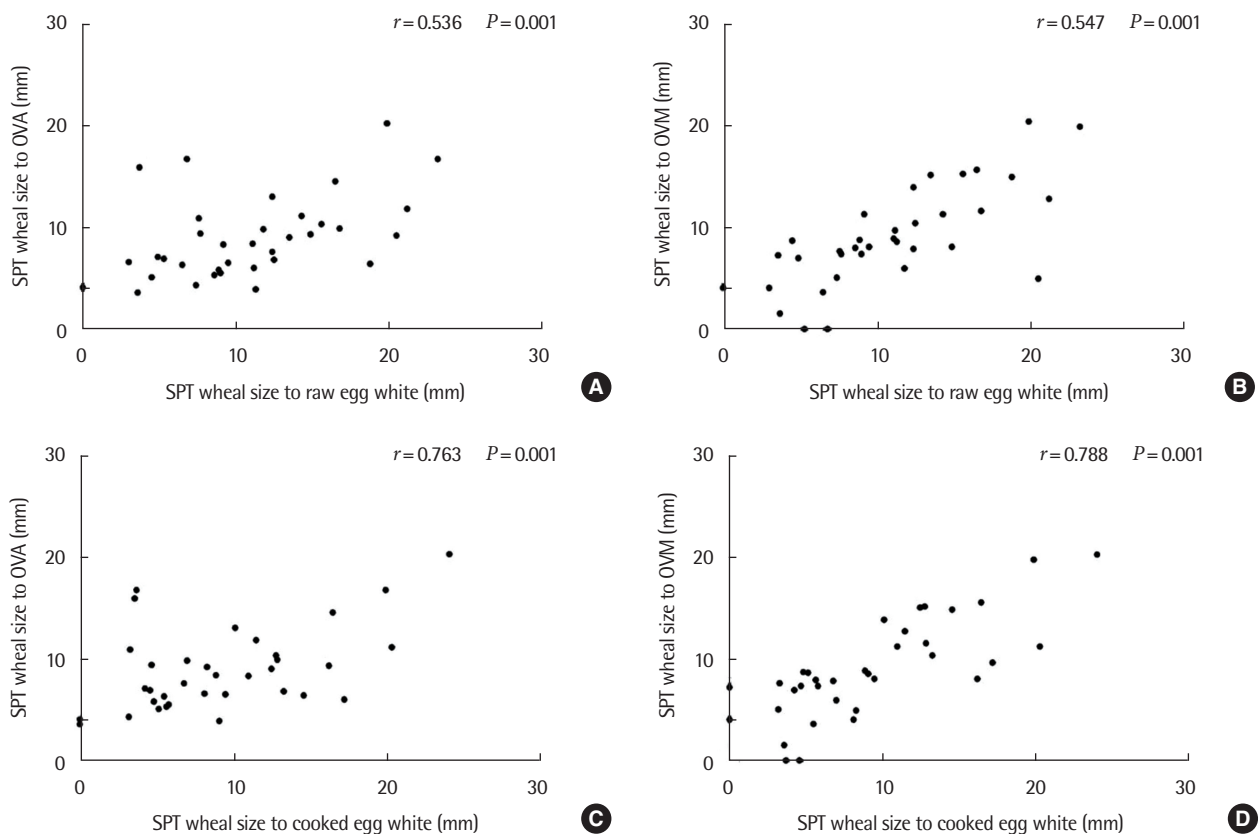


Fig. 1. Correlation of skin prick test wheal size for raw egg white with OVA (A) and OVM (B), correlation of skin prick test wheal size for cooked egg white with OVA (C) and OVM (D). SPT, skin prick test; OVA, ovalbumin; OVM, ovomucoid.

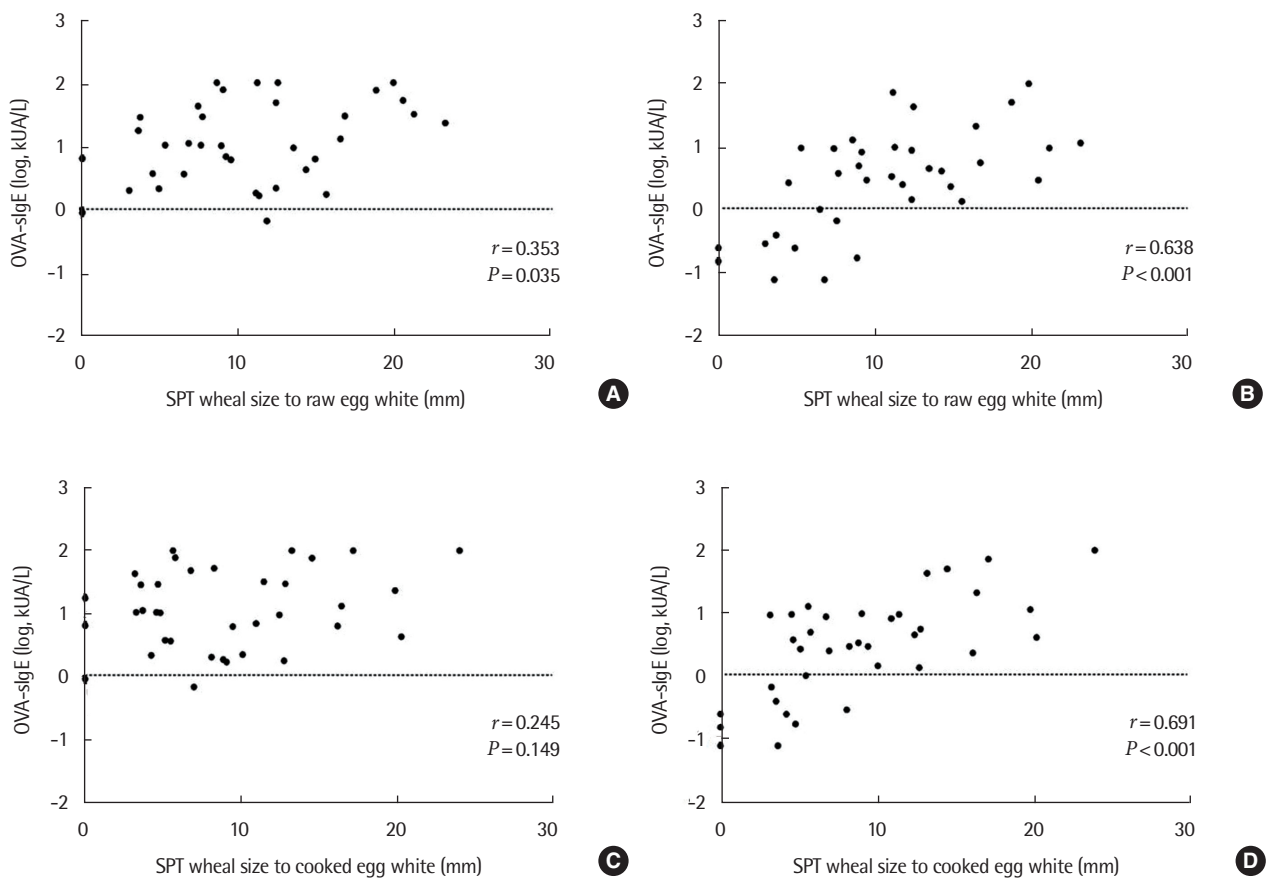


Fig. 2 Correlation of skin prick test wheal size for raw egg white with serum OVA-sIgE (A) and OVM-sIgE (B), correlation of skin prick test wheal size for cooked egg white with OVA-sIgE (C) and OVM-sIgE (D). SPT, skin prick test; OVA, ovalbumin; OVM, ovomucoid.

는 OVA-sIgE ($r = 0.353, P = 0.035$) 및 OVM-sIgE ($r = 0.638, P < 0.001$)의 농도와 양의 상관관계를 나타내었다. 열처리한 난백에 대한 팽진의 크기는 OVA-sIgE와는 유의한 관련성을 보이지 않았던 반면($r = 0.245, P = 0.149$), OVM-sIgE의 농도와는 비교적 강한 양의 상관관계를 보였다($r = 0.691, P < 0.001$) (Fig. 2).

5. 익힌 난백 섭취 후 알레르기반응 예측에 대한

피부반응검사의 ROC 곡선 분석

익힌 계란에 대한 알레르기반응을 예측하는 도구로서 열처리한 난백과 난황, 생난백, 생난황, OVM, OVA, raw whole egg 피부반응 검사에 대한 ROC 곡선을 구하였을 때, 열처리한 난백에 대한 피부반응이 AUC 0.89 (95% confidence interval [CI], 0.73–0.97)로 다른 항원을 이용한 피부반응에 비해 큰 값을 나타내었다. AUC가 최대가 되는 절단값을 구하였을 때 7.0 mm였고 이때 민감도 73.1%, 특이도 99.0%로 나타났다. 열처리한 난백에 대한 피부반응검사의 AUC 값은 생난백($P = 0.284$), 열처리한 난황($P = 0.080$), 생난황($P = 0.198$), OVM ($P = 0.466$), OVA ($P = 0.137$), raw whole egg ($P = 0.164$)를 이용한 피부반응검사들과 통계적으로 의미가 있는 차이를

보이지 않았다(Table 3).

6. 익힌 난백 섭취 후 알레르기반응 예측에 대한 혈청 특이 IgE의 ROC 곡선 분석

익힌 계란에 대한 알레르기 반응을 예측하는 도구로서 OVM, OVA, 난백, 난황, whole egg에 대한 혈청 특이 IgE의 ROC 곡선을 구하였다. OVM-sIgE가 AUC 0.72 (95% CI, 0.53–0.85)로 가장 큰 값을 나타내었다. AUC가 최대가 되는 절단값을 구하였을 때 0.37 kUA/L 이었고 이때 민감도 92.3%, 특이도 60.0%로 나타났다. OVM-sIgE의 AUC 값은 OVA ($P = -0.580$), 난황 ($P = -0.076$), whole egg ($P = -0.418$)에 대한 특이 IgE의 AUC와 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았으며, 난백 특이 IgE보다 통계적으로 의미 있게 높은 AUC를 나타내었다($P = 0.016$) (Table 4).

7. 열처리한 난백에 대한 피부반응과 혈청 특이 IgE의 ROC 비교 분석

열처리한 난백 피부반응검사의 AUC는 난백, 난황, OVA, OVM, whole egg에 대한 특이 IgE와 비교하였을 때 가장 높았다. 이 중

Table 3. Skin prick test wheal size in predicting response to cooked egg

Allergen	AUC (95% CI)	Cutoff value (mm)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P-value
Cooked egg white	0.89 (0.73–0.97)	7	73.1	99	1
Raw egg white	0.83 (0.67–0.94)	9	73.1	90	0.284
Ovomucoid	0.84 (0.68–0.94)	7.8	69.2	90	0.466
Ovalbumin	0.70 (0.53–0.84)	5.8	88.5	60	0.137
Cooked egg yolk	0.76 (0.59–0.88)	2.9	69.2	80	0.08
Raw egg yolk	0.73 (0.56–0.86)	4.3	73.1	80	0.198
Raw whole egg	0.74 (0.56–0.87)	5.8	65.4	90	0.164

P-values were determined by pairwise comparison of receiver operating characteristic curves of cooked egg white with that of other allergens. AUC, area under curve; CI, confidence interval.

Table 4. Serum specific IgE in predicting response to cooked egg

Allergen	AUC (95% CI)	Cutoff value (kUA/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P-value
Ovomucoid	0.72 (0.53–0.85)	0.37	92.3	60	1
Ovalbumin	0.60 (0.42–0.76)	6.15	46.2	90	0.58
Egg white	0.50 (0.33–0.68)	5.78	73.1	10	0.016*
Egg yolk	0.53 (0.36–0.70)	3.62	50	70	0.076
Whole egg	0.54 (0.36–0.71)	12.6	56	60	0.418

P-values were determined by pairwise comparison of receiver operating characteristic curves of ovomucoid-sIgE with that of serum specific IgE to other allergens. AUC, area under curve; CI, confidence interval. *P<0.05, statistically significant differences.

OVM-sIgE와는 통계적으로 의미가 없었고(P=0.088), 난백 특이 IgE (P<0.001), 난황 특이 IgE (P=0.002), Whole egg-sIgE (P=0.016), OVA-sIgE (P=0.036)와 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다(Fig. 3).

고찰

많은 계란 알레르기 환자들이 가열한 계란에 대해서는 증상을 나타내지 않는다는 최근 보고들이 있으며, 광범위하게 열처리한 계란을 면역요법으로 활용하는 연구들이 이루어지고 있다.^{15,17,18,21} 따라서 계란 알레르기 환자의 익힌 계란에 대한 관용 여부를 예측할 수 있는 도구의 필요성이 중요하게 인식되고 있지만 아직까지 그 방법이 정립되지 못한 상황이다. 예전부터 시행해 오던 계란 전체 추출물 또는 난백에 대한 피부시험이나 혈청 난백 특이 IgE 항체는 가열한 계란에 대한 관용 여부를 예측하기에는 유용성이 떨어진다 고 알려져 있다.^{15,19,20} 직접 익힌 계란으로 경구유발검사를 시행하는 것이 최선의 방법이지만, 검사에 소요되는 시간과 노동력, 편의성 및 위험성 측면에서 어려움이 있다.²⁶ 본 연구에서는 계란을 200°C 오븐에서 25분간 가열한 후 난백과 난황으로 나누어 시약을 제조하고 환자에게 피부단자시험을 시행하여, 이 시약에 대한 피부

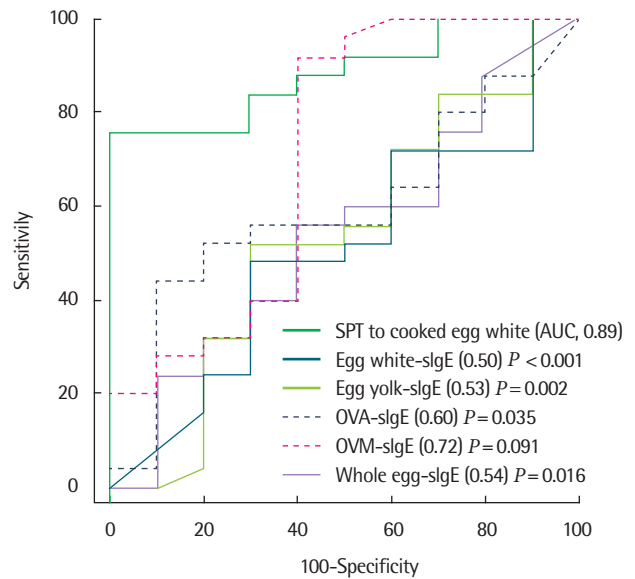


Fig. 3. Comparison of receiver operating characteristic (ROC) curves among skin prick test to cooked egg white, serum specific IgE to egg white, egg yolk, ovalbumin, ovomucoid, and whole egg. The area under curve (AUC) of SPT to cooked egg white was 0.89 (95% confidence interval, 0.73–0.97). The AUC was 0.50 (0.33–0.68) for egg white-sIgE, 0.53 (0.36–0.70) for egg yolk-sIgE, 0.60 (0.42–0.76) for OVA-sIgE, 0.72 (0.53–0.85) for OVM-sIgE, and 0.54 (0.36–0.71) for whole egg-sIgE. SPT to cooked egg white showed significantly higher AUC than egg white-sIgE (P<0.001), egg yolk-sIgE (P=0.002), OVA-sIgE (P=0.035), and whole egg (P=0.016). SPT, skin prick test; OVA, ovalbumin; OVM, ovomucoid.

반응이 환자의 임상 병력과 관련이 있는지를 확인하였다. 시약 제조에 사용한 조리 방법은 광범위하게 가열한 난백에 대한 관용을 연구한 여러 논문들에서 피부시험이나 경구유발시험에 사용한 바 있으며,^{15,17,19,21} 최근 연구들에 의하면 오븐으로 계란을 가열하여 피부단자시험을 시행하였을 때 실제 가열한 난백에 대한 알레르기 반응을 간접적으로 예측하기에 유용하다고 밝히고 있다.^{22,23} 경구면역요법에 가열한 계란을 적용한 연구에서는 머핀으로 제조한 계란을 일정 기간 동안 지속적으로 섭취하도록 하였다.²¹ 본 연구에서 병력상 가열한 계란에 대해 증상이 있었던 환자들과 없었던 환자들 간의 피부시험 결과를 비교해 본 결과, 열처리한 난백에 대한 팽진의 크기가 증상이 있었던 환자들에서 유의하게 크게 측정되었다.

계란 알레르기에서 가장 중요한 항원이며 난백에 존재하는 OVM는 환자가 계란 항원에 대한 관용에 도달하는 데에 영향을 미치는 중요한 인자들 중 하나로, 가열한 난백에 대한 알레르기 반응과 관련이 높은 것으로 알려져 있다.^{13,14} OVM는 100°C에서 1시간 동안 가열하여도 항원성이 유지되며,¹¹ 한 연구에서는 가열한 난백에 알레르기 증상이 있었던 환자들 중 대부분이 난백에서 OVM만 제외시키고 섭취하였을 때에는 증상이 없었다고 보고하였다.²⁷ 본 연구에서도 열처리 여부와 상관없이 난백에 대한 피부시험 결과가 OVM에 대한 팽진 크기 및 혈청 OVM-sIgE와 강한 상관관계를 보임으로써,

OVM가 계란 알레르기에서 주요한 항원임을 뒷받침하였다. 또한 혈청 특이 IgE를 ROC 분석한 결과에서 OVM-sIgE가 가장 높은 AUC를 보여 OVM가 다른 항원들에 비해 익힌 계란 섭취 후의 반응과 가장 밀접한 관계가 있음을 나타내었으며, 이는 이전 연구들과도 유사한 결과이다.^{11,13,14,27} 최근 알레르기질환 진단의 특이도를 높이기 위한 방법으로써 관심이 증가하고 있는 단일 성분항원검사법(component-resolved diagnosis)은 임상적으로 의미 있는 알레르기를 구별하는데 있어 유용한 도구로 그 잠재성을 인정받고 있다.²⁸ 특히 땅콩 알레르기에서 대표적 항원인 Ara h 2을 비롯한 땅콩의 특정 성분항원과 임상적 연관성에 대해서는 비교적 많은 연구들이 이루어져 있다.²⁹ 계란의 경우 단일 성분항원으로서 OVA, OVM 등이 중요한 연구 대상이며, 여러 보고들을 통해서 난백 전체에 대한 혈청 특이 IgE보다 OVM-sIgE가 익힌 계란에 대한 반응 여부를 예측하기에 더 유용하다는 주장들이 설득력을 얻고 있다.¹²⁻¹⁴ 따라서 환자에게 OVM-sIgE를 측정함으로써 경구유발검사를 시행할지 여부를 결정하는데 도움이 될 수 있다.¹² 본 연구에서는 병력상 익힌 계란에 증상이 없었던 환자군이 증상이 있었던 군에 비해 OVM 피부시험 반응 및 OVM-sIgE 농도가 통계적으로 유의하게 낮은 결과를 보여, 익힌 계란에 대한 알레르기반응과 OVM가 관련이 높음을 시사하였다. 또한 OVM와는 달리 두 환자군 사이 OVA에 대한 피부시험 결과 및 OVA-sIgE 농도는 유의한 차이를 보이지 않아 열에 취약한 OVA는 상대적으로 그 역할이 미미하다는 사실을 뒷받침하였다. 직접 제조한 생난백 및 열처리한 난백에 대한 피부반응과 OVA, OVM에 대한 피부반응이 서로 연관성을 가지는지 살펴본 결과에서는, 계란 알레르기 환자에서 OVM에 대한 피부반응이 클수록 열처리한 난백에 대한 피부반응도 유의하게 커지는 높은 관련성을 보였다. 또한 열처리한 난백에 대한 피부반응은 OVM-sIgE와도 비교적 강한 양의 상관관계를 나타내었다. 따라서 본 연구에서 실제 가열한 난백을 이용하여 시행한 피부시험은 익힌 계란에 대한 알레르기와 관련이 높은 OVM와 밀접한 연관성을 가짐을 알 수 있으며, 단일 성분항원검사법과 더불어 임상적으로 응용할 만한 가치가 있음을 시사하고 있다.

이전에 보고된 연구에서는²³ 경구유발시험과 함께 피부시험의 유용성을 확인한 결과, 갓 구운 머핀을 이용하여 피부시험을 시행하였을 때 팽진의 크기가 2 mm 미만일 경우 높은 음성예측도를 나타내었다. 본 연구에서는 열처리한 난백에 대한 피부반응검사의 AUC는 0.89로 다른 결과들과 비교하였을 때 가장 높은 결과를 보여 진단 도구적 가치가 있음을 시사하였으며, AUC가 최대가 되는 절단값은 7 mm이었다. 생난백에 대해서는 절단값이 9 mm로 측정되었으며 현재 일반적으로 계란 알레르기를 진단할 때의 기준에 비해 상당히 높은 결과를 나타내었다. 따라서 일반적으로 시행되고 있는 난백 피부반응검사의 기준을 높여 익힌 계란에 대한 알레르기 증상을 예측할 수 있을 것으로 생각된다. OVM의 경우에는 익

힌 난백과 유사한 결과를 보였으나 민감도와 특이도가 다소 낮았고, OVA는 특이도가 낮아 진단적 가치 면에서 떨어지는 결과를 나타내었다. 하지만 모든 피부검사들은 AUC 값이 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 따라서 열처리한 난백에 대한 피부반응검사가 민감도와 특이도 면에서 가장 높은 결과를 나타내었음에도 불구하고 생난백에 비해 진단 도구로서의 가치가 높다고 단정짓기는 어려우며 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다. 혈청 특이 IgE 결과와 비교하였을 때에는 익힌 난백 피부반응검사가 모든 혈청 특이 IgE보다 높은 AUC를 보였고 EW-sIgE와는 통계적으로 의미 있게 차이가 나타났으므로, 혈청 특이 IgE 검사에 비해서 익힌 계란에 대한 알레르기 여부를 예측하는데 더 도움이 될 것으로 생각된다. 특히 2세 미만의 영유아에서는 혈청 특이 IgE보다 피부시험이 더 민감하다고 알려져 있기 때문에,^{26,30} 비교적 어린 나이에 높은 분포를 보이는 계란 알레르기 환자들에게 더 유용할 것으로 생각된다.

본 연구는 익힌 계란에 대한 증상 여부를 직접 유발검사를 시행하지 않고 병력 청취에 근거하였다는 점에서 한계가 있다. 가열처리 과정 및 시간의 차이에 따라 계란 단백질의 항원성 및 알레르기성에 차이가 있으므로, 표준화하여 가열한 계란으로 실제 경구유발검사를 시행하여 피부시험의 유용성을 분석하는 것이 필요하겠으며 좀 더 많은 환자들을 대상으로 연구가 진행되어야 할 것이다.

결론적으로, 열처리한 계란을 이용한 조제항원 피부시험은 성분항원검사와 높은 연관성을 보이며, 보다 편리한 도구로서 계란 알레르기 환자에서 임상 양상 및 예후를 예측하기 위한 진단적 유용성을 가질 것으로 생각되므로, 이에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 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.
- Heine RG, Laske N, Hill DJ. The diagnosis and management of egg allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:145-52.
- Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51:343-50.
- 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.
- Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CE, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatr* 2005;94:689-95.
- Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
- Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study.

- Clin Exp Allergy 2008;38:161-8.
8. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-7.
 9. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. II. Antigens in hen's egg white studied by crossed immunoelectrophoresis (CIE). *Allergy* 1982;37:323-33.
 10. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:210-5.
 11. Deutsch HF, Morton JL. Immunochemical properties of heated ovomucoid. *Arch Biochem Biophys* 1956;64:19-25.
 12. Kattan JD, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:58-63.
 13. Alessandri C, Zennaro D, Scala E, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy* 2012;42:441-50.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy* 2011;41:706-12.
 18. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitwong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:990-7.e1-2.
 19. Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM, et al. Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:275-81.
 20. Lieberman JA, Huang FR, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1682-4.e2.
 21. 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.
 22. Faraj Z, Kim HL. Skin prick testing with extensively heated milk or egg products helps predict the outcome of an oral food challenge: a retrospective analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:5.
 23. 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.
 24. Hanifin JM. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: consider the context. *Arch Dermatol* 1999;135:1551.
 25. Faeste CK, Lovberg KE, Lindvik H, Egaas E. Extractability, stability, and allergenicity of egg white proteins in differently heat-processed foods. *J AOAC Int* 2007;90:427-36.
 26. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1031-5.
 27. 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.
 28. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:234-40.
 29. Gruber P, Becker WM, Hofmann T. Influence of the maillard reaction on the allergenicity of rAra h 2, a recombinant major allergen from peanut (*Arachis hypogaea*), its major epitopes, and peanut agglutinin. *J Agric Food Chem* 2005;53:2289-96.
 30. 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.