

호흡기알레르기질환을 가진 소아청소년에서 알레르기 항원 감작의 변화 분석

조소원,¹ 전소영,² 이혜선,² 김하민,¹ 노윤영,¹ 박미르,¹ 정재화,¹ 김수연,¹ 김종덕,¹ 김민정,¹ 이용주,¹ 김경원,¹ 손명현,¹ 김윤희¹

¹연세대학교 의과대학 소아과학교실, ²연세대학교 의과대학 의학통계실

Allergen sensitization trajectories in children with respiratory and allergic diseases

So Won Jo,¹ Soyoung Jeon,² Hye Sun Lee,² Ha Min Kim,¹ Yoon Young No,¹ Mi Reu Park,¹ Jae Hwa Jung,¹ Soo Yeon Kim,¹ Jong Duck Kim,¹ Min Jung Kim,¹ Yong Ju Lee,¹ Kyung Won Kim,¹ Myung Hyun Sohn,¹ Yoon Hee Kim¹

¹Department of Pediatrics, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ²Biostatistics Collaboration Unit, Seoul, Korea

Purpose: There is a lack of a report about the trajectories of allergen sensitization, although it is important to understand the change of allergen sensitization to manage allergic disease. This study aimed to analyze the change and trajectories of allergen sensitization in children with respiratory and allergic diseases.

Methods: From 2006 to 2020, children with respiratory and allergic diseases or screened for allergic sensitization were evaluated. We visualized the alterations and the trajectories of allergen sensitization using stacked area graphs, box plots, and Sankey diagrams.

Results: A total of 2,804 subjects were included, and allergic rhino-conjunctivitis was diagnosed in 1,931 children (68.9%). The mean age for the first test was 4.1 years, and that for the second test was 6.5 years. Children sensitized to class 1 food allergen before age 5 showed sensitizations more for other allergens and at a younger age after age 5 than children who were not. The atopic tendency continued once it had been obtained before the early school age in the persistence or the new development of sensitization.

Conclusion: Allergen sensitization has changed over time and has shown different patterns according to age. Its trajectory has taken a wide variety of courses in children with respiratory and allergic diseases until the early school age. These changes reflect the allergic diseases and socio-environmental characteristics of children and adolescents. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2023;11:34-42)

Keywords: Allergens, Change, Child, Sensitization, Trajectory

서론

아토피는 일상적으로 노출될 수 있는 항원에 과다한 immunoglobulin E (IgE) 반응을 일으켜 알레르기질환을 유발시키는 유전적 성향을 말한다.¹ 알레르기 항원 감작이란 특정 물질에 노출된 후 해당 물질에 대한 특이 IgE를 생성하여 IgE 매개 과민 반응을 일으킬 수 있는 상태로, 피부반응검사 혹은 혈청 특이 IgE 측정을 통하여 감작 여부를 확인할 수 있다.^{2,3} 알레르기 감작을 평가함으로써 알레르기질환의 발생과 증상의 중증도를 예측할 수 있다고 알려져

있다.^{4,5} 그러므로 알레르기 항원에 대한 감작 여부를 확인하는 것은 알레르기질환 발병을 예측하고 예후를 판단하여 질환을 효율적으로 관리하는 데 중요하다.²

아토피 행진은 어린 소아 시기에 아토피피부염이나 식품알레르기가 있던 환아가 성장하면서 천식, 알레르기비결막염과 같은 알레르기호흡기 질환으로 이행하는 일련의 과정을 말한다.^{1,6,7} 이러한 아토피 행진의 경과에 따라, 알레르기 항원에 대한 감작을 연령별로 비교한 연구들이 많이 진행되었고, 이러한 연구들에서는 소아의 연령이 증가함에 따라 식품, 실내 흡입항원, 실외 흡입항원 순으

Correspondence to: Yoon Hee Kim <https://orcid.org/0000-0002-2149-8501>

Department of Pediatrics, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3350, Fax: +82-2-3461-9473, Email: YHKIM@yuhs.ac

• This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (grant number NRF-2021R1C1C1011294).

Received: August 5, 2022 Revised: October 4, 2022 Accepted: October 4, 2022

© 2023 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/>).

로 감작이 생기는 것을 보고한 바 있다.^{2,8,9}

항원 노출과 알레르기 증상과의 연관성, 기저 알레르기질환의 평가, 알레르기 관련 질환의 가족력 등을 포함한 자세한 병력 청취는 어떤 항원의 감작 여부를 검사해야 하는지 결정하는데 유용한 단서가 된다.³ 항원 감작은 소아청소년의 거주지, 인종, 연령, 시기 등의 영향을 받을 수 있으므로 이러한 환경적 요인에 대한 확인도 필요하다.^{10,11} 연령 및 시기에 따른 알레르기 항원 감작의 변화에 대해 많은 연구를 시행하는데 반해, 알레르기질환을 가진 개인에서 시간이 지남에 따라 항원 감작이 어떻게 변화하는지에 대한 연구 자료는 국내외로, 특히 소아청소년에 대해 미비한 실정이다.¹²⁻¹⁴ 알레르기질환을 가진 환자에서 항원 감작의 연령에 따른 변화 패턴을 예측할 수 있다면 이는 기존의 알레르기질환의 예후를 평가하고 새로운 알레르기질환의 발병을 예측하는데 효과적으로 이용될 수 있을 것이다.

따라서 이 연구에서는 알레르기질환을 가진 환자에서 연령 및 시기에 따른 알레르기 항원 감작의 변화 추이뿐만 아니라, 한 개인에서 알레르기 항원 감작이 어떻게 변화하는지 그 궤적(trajectory)을 연구하고자 하였다. 또한 알레르기 항원에 처음 감작이 되는 연령의 변화 추이를 분석하고자 하였으며, 어린 연령에서 알레르기 항원 감작이 이후 연령이 증가하여 새롭게 감작되는 다른 알레르기 항원에 어떠한 영향을 미치는지 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2006년 7월부터 2020년 3월까지 강남세브란스병원에서 Multiple Allergen Simultaneous Test (MAST, Advansure AlloScreen Max, LG Life Science, Seoul, Korea; AdvanSure Allostation Smart II, LG Life Science), 혹은 ImmunoCAP (Pharmacia CAP assay, Thermo Fisher Scientific, Phadia, Uppsala, Sweden) 검사를 2회 이상 시행한 19세 미만의 환자를 대상으로 하여 의무기록 자료를 추출하여 후향적으로 분석하였다. 호흡기알레르기질환을 진단받았거나, 해당 질환의 증상이 있어 검사를 시행한 환아들을 대상으로 하였다. 이 연구는 알레르기 항원 감작의 변화 추이를 확인하기 위한 것이므로, 1년 이상의 간격으로 2회 이상의 검사를 시행한 환자를 대상으로 하였으며, 알레르기 감작 상태는 1년 단위로 분석하였다. 또한 2017-2020년에 처음으로 검사를 한 경우는 그 변화 추이를 충분히 확인하기 어렵다고 판단되어 제외하고 분석하였다.

2. 혈청 항원 특이 IgE 검사

혈청 항원 특이 IgE는 MAST와 ImmunoCAP을 이용하여 측정하였고, 검사 항목은 부록(Supplementary Table 1)에 나열하였다. MAST 검사의 경우, 식품성 패널과 흡입성 패널을 이용하였으며,

ImmunoCAP 검사의 경우, 호흡기 알레르기 분과 전문가들이 환자의 증상에 따라 다양한 알레르기 항원에 대해 선별적으로 검사하였다. 양성 반응의 기준은 MAST의 경우, 특이 IgE가 Class 3 이상인 경우, ImmunoCAP 검사는 0.35 KUa/L 이상인 경우를 양성으로 평가하였다. 알레르기 항원을 꽃가루, 곰팡이, 집먼지진드기와 바퀴, 동물털, 식품으로 분류하여 군집화하였다. 흡입항원은 꽃가루를 실외 흡입항원, 곰팡이, 집먼지진드기, 바퀴, 동물털을 실내 흡입항원으로 분류하였다. 식품은 제1형 식품항원과 제2형 식품항원인 과일과 야채로 분류하였다. 제1형 식품항원 중 견과류는 따로 분류하였다.¹⁴

3. 진단명 및 알레르기질환의 진단 기준

대상 환자들의 진단명에 대한 정보를 수집하여 분석하였다. 해당 진단명은 호흡기알레르기 분과 전문가들이 환아를 진료하면서 국제질병분류(International Classification of Disease, 10th revision, Clinical Modification)에 부합하도록 부여되었다. 알레르기 관련 진단명은 (1) 알레르기천식, (2) 천식 유사 질환(asthma-like symptoms),¹⁵ (3) 알레르기비결막염, (4) 아토피피부염, (5) 두드러기, (6) 식품알레르기로 분류하여 조사하였다.

천식은 반복적인 기침, 호흡곤란, 가슴 답답함과 같은 전형적인 증상과 함께 기관지 과민성, 기관지 확장제 반응성이 있을 때 진단하였다. 5세 이하의 환자에서는 GINA 천식 지침(Global Initiative for Asthma, GINA Guideline)을 사용하여 진단하였다.¹⁶ 만성기침, 알레르기기관지염, 만성기관지염, 세기관지염으로 진단받고 천식의 진단 기준에는 부합하지 않는 경우 천식 유사 질환으로 분류하였다.¹⁵ 알레르기비결막염은 병력청취에서 반복되는 콧물, 코막힘, 재채기나 결막충혈, 가려움 등의 특징적인 임상 증상이 있는 경우에 진단하였다.¹⁷ 아토피피부염은 Hanifin과 Rajka¹⁸가 제시한 기준에 따라 진단하였고, 소양증, 발적, 팽진, 부종 등의 피부 증상은 두드러기로 분류하였다.¹⁹ 식품알레르기는 원인으로 의심되는 식품 노출 후 2시간 이내에 최소 2번 이상의 명확한 알레르기 증상을 경험하거나 경구유발검사에 양성을 보이는 경우로 정의하였다.²⁰

4. 자료 분석 및 통계 방법

자료는 연세의료원 임상연구분석포털(Severance Clinical Research Analysis Portal, SCARP 2.0) 시스템을 통해 수집하였다. 2006년부터 2016년까지 시행 연도별, 연령별 항원의 감작률의 추이를 가시화하기 위하여 알레르기 항원별로 다른 색을 이용하여 누적영역 그래프(stacked area graph)로, 연도별 개별 항원의 감작률 추이는 Heat map으로 가시화하였다.

연도별 항원 감작률 그래프에서는 해당 년도에 각 항원의 검사 횟수 대비 해당 항원이 감작된 비율로 계산하였다(연도별 감작률 = 해당 년도에 해당 항원 감작 양성의 검사 수/해당 년도에 해당 항

원의 총 검사 수). 연령별 항원 감작률 그래프에서는 연령별로 양성인 항원 중 해당 항원이 차지하는 비율로 계산하여 비교하였다(연령별 감작률 = 해당 연령에서 해당 항원의 양성을 보인 검사 수/해당 연령에서 감작 양성을 보인 항원 전체 수). 각 항원이 처음으로 감작되는 연령의 변화를 확인하기 위하여 box plot을 사용하여 시각화하였다.

첫 감작 연령에 대한 분석 결과 제1형 식품항원과 견과류는 5세 이전에, 과일과 야채, 그리고 다른 흡입항원은 5세 이후에 감작되는 것으로 확인되었다. 따라서, 이 연구에서는 5세 이전에 제1형 식품항원과 견과류에 각각 감작된 환자군과 그렇지 않은 환자군에서, 5세 이후에 다른 항원에 대한 감작의 변화 추이와 첫 감작 연령의 차이를 각각 Independent two-sample t-test와 McNemar test를 이용하여 분석하였다. 비교 분석의 대상이 되는 해당 항원에 5세 이전에 이미 감작된 경우는 대상에서 제외하였다.

알레르기 항원 감작의 궤적을 파악하기 위하여 연령 구간을 영유아기(3세 미만), 학령전기(3세 이상, 8세 미만), 학령기(8세 이상, 19세 미만)로 구분하였다. 대상 환자들 중 세 연령 구간에서 모두 검사를 시행한 79명의 환아에 대하여 평가하였고, Sankey diagram을 이용하여 식품항원과 흡입항원으로 나누고, 식품항원, 실내와 실외 흡입항원으로 나누어 가시화하였다. 각 연령 구간별로 나타낸 막대의 두께는 항원의 감작률을 나타내며, 연령 구간에서 다음 구간으로 연결되는 곡선의 두께는 항원 감작의 변화를 보인 환자수에 비례하여 나타냈다.

모든 통계에서 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 분석하였으며, 통계 분석은 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)와 R ver. 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; www.R-project.org)를 이용하였다. 이 연구는 세브란스병원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통과하였다(IRB No. 3-2022-0222).

결 과

1. 연구대상의 특성

알레르기 항원 검사를 2회 이상 시행한 2,824명 중, 20명이 2017년 이후에 첫 검사를 하여, 감작의 변화 추이를 살펴보기에는 부적절하다고 판단되어 제외하였다. 총 2,804명의 환자를 분석하였고, 그중 남자가 1,720명(61.3%)이었다. 알레르기비결막염이 1,931명(68.9%)으로 가장 많았고, 천식 유사 질환이 1,702명(60.8%)으로 그 뒤를 이었다. 알레르기천식은 1,098명(39.2%), 아토피피부염은 829명(29.6%), 두드러기는 453명(16.2%), 식품알레르기는 172명(6.1%) 순서로 확인되었다(Table 1). 첫 번째 검사 연령의 평균은 4.1 ± 3.6세였으며, 가장 많이 검사한 환아는 7회 검사를 진행하였다. 7회 차 검사의 평균 연령은 11.4 ± 3.9세였다.

Table 1. Demographics (N=2,804)

Demographic	Value
Male sex	1,720 (61.3)
Diagnosis	
Asthma	1,098 (39.2)
Asthma-like disorder*	1,702 (60.8)
Allergic rhinoconjunctivitis	1,931 (68.9)
Atopic dermatitis	829 (29.6)
Urticaria or skin rash	453 (16.2)
Food allergy	172 (6.1)
Age of tests (yr)	
1st test (n=2,804)	4.1 ± 3.6
2nd test (n=2804)	6.5 ± 4.2
3rd test (n=828)	7.3 ± 3.7
4th test (n=281)	8.7 ± 3.8
5th test (n=85)	9.4 ± 3.5
6th test (n=20)	9.1 ± 3.1
7th test (n=7)	11.4 ± 3.9

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

*Asthma like disorder include chronic cough, allergic bronchitis, chronic bronchitis and bronchiolitis.

2. 연도별, 연령별 알레르기 항원 감작률

연도별로 2006년에서 2016년까지 알레르기검사 건수에 대하여 양성 감작을 보이는 비율이 꾸준히 증가하는 추세를 보였다. Fig. 1A (부록: Supplementary Table 2)에서 군집별로 가시화하였을 때, 과일과 야채, 곰팡이, 꽃가루의 감작률은 증가 추세를 보였다. 명확하게 감작률이 감소하는 알레르기 항원 군집은 확인되지 않았다. 개별 알레르기 항원의 감작률을 가시화하였을 때는 자작나무-오리나무(Birch-Alder), 호밀(Rye cultivated), 환삼덩굴(Japanese hop), Alternaria, 땅콩에서 증가하는 추세를 보였다(Fig. 1B; 부록: Supplementary Table 3).

연령별 알레르기 항원 감작률의 변화는 Fig. 2에 가시화하였다. 1세 미만에서는 제1형 식품항원의 감작이 가장 많았고, 1-3세의 연령에서는 견과류의 감작률 증가가 두드러졌다. 과일과 야채의 감작률은 유아기에서부터 청소년기까지 비슷하게 유지되었다(Fig. 2A; 부록: Supplementary Tables 4 and 5). 우유와 계란의 감작률의 경우, 1세 미만에서는 개별 알레르기 항원별 그래프에서 가장 높은 감작률을 보였고, 계란의 감작률은 연령이 증가하면서 감소하여 15세 이상에서는 거의 확인되지 않는 반면, 우유의 감작률은 연령 증가에 따라 감소하지만 청소년기에도 상당부분 감작률이 유지되었다. 흡입항원은 3세부터 감작률의 증가가 보였는데, 그 중 집먼지진드기와 바퀴, 동물털과 같은 실내항원은 7-9세까지, 꽃가루는 9-12 세까지, 곰팡이는 12세 이후 감작률의 증가가 두드러졌다(Fig. 2B; 부록: Supplementary Table 6).

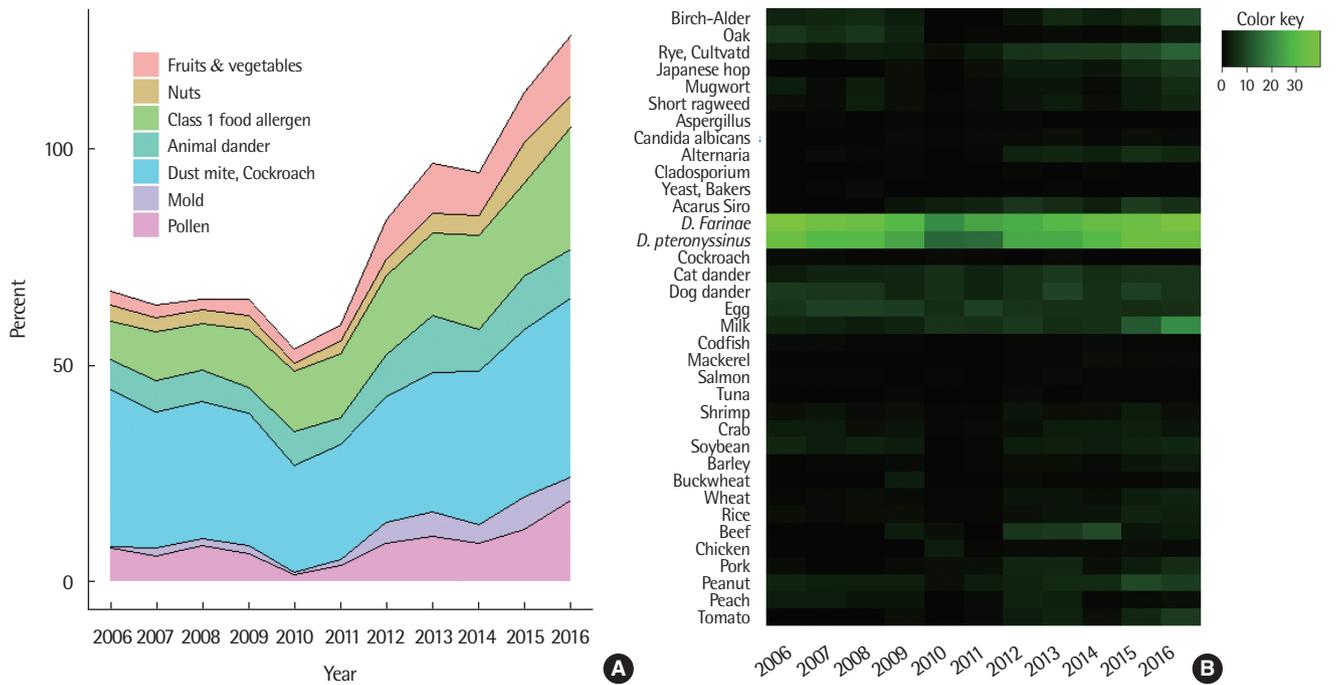


Fig. 1. The changes of allergen sensitization from 2006 to 2016 in children with respiratory and allergic disease, according to allergen cluster in a stacked area chart (A), individual allergen in a heat map visualized with color key gradients corresponding to the positive allergen percentages (B).

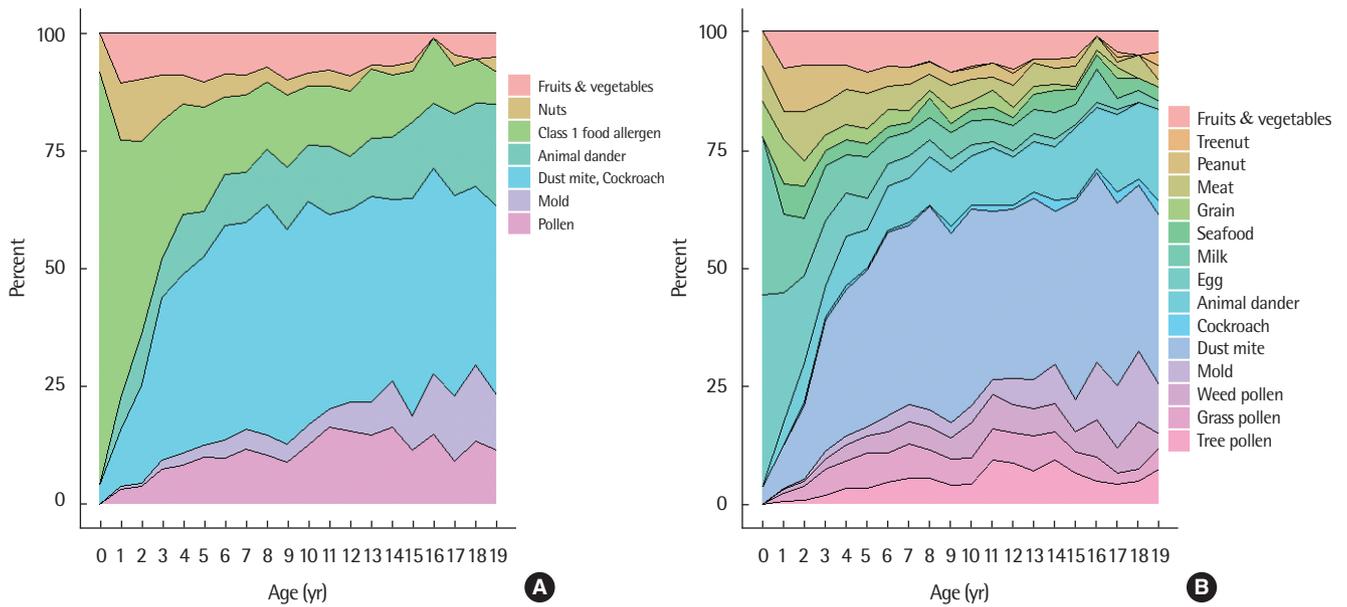


Fig. 2. The changes of allergen sensitization according to ages in children with respiratory and allergic disease, according to allergen classification (A) numbering in Supplementary Table 4, individual allergen (B) numbering in Supplementary Table 6.

3. 알레르기 항원 감작이 이후 새로운 항원 감작에 미치는 영향

알레르기 항원 군집별로 처음 검사에서 감작이 확인된 연령을 Box-plot으로 도식화하였다(Fig. 3). 연도별로 분석하였을 때 2006년부터 2016년까지 모든 년도에서 평균 5세에 처음 양성 감작이 확인되었다. 처음 감작이 되는 연령이 현저하게 증가하거나 감소하는 항

원은 확인되지 않았다.

제1형 식품항원과 견과류에 첫 감작이 확인되는 평균 연령은 5세 미만이었으며, 꽃가루, 집먼지진드기와 바퀴, 동물털과 같은 흡입 항원의 평균 연령은 5세 이상이었다(Fig. 3; 부록: Supplementary Table 7). 따라서, 이 연구에서는 제1형 식품항원과 견과류에 5세 이

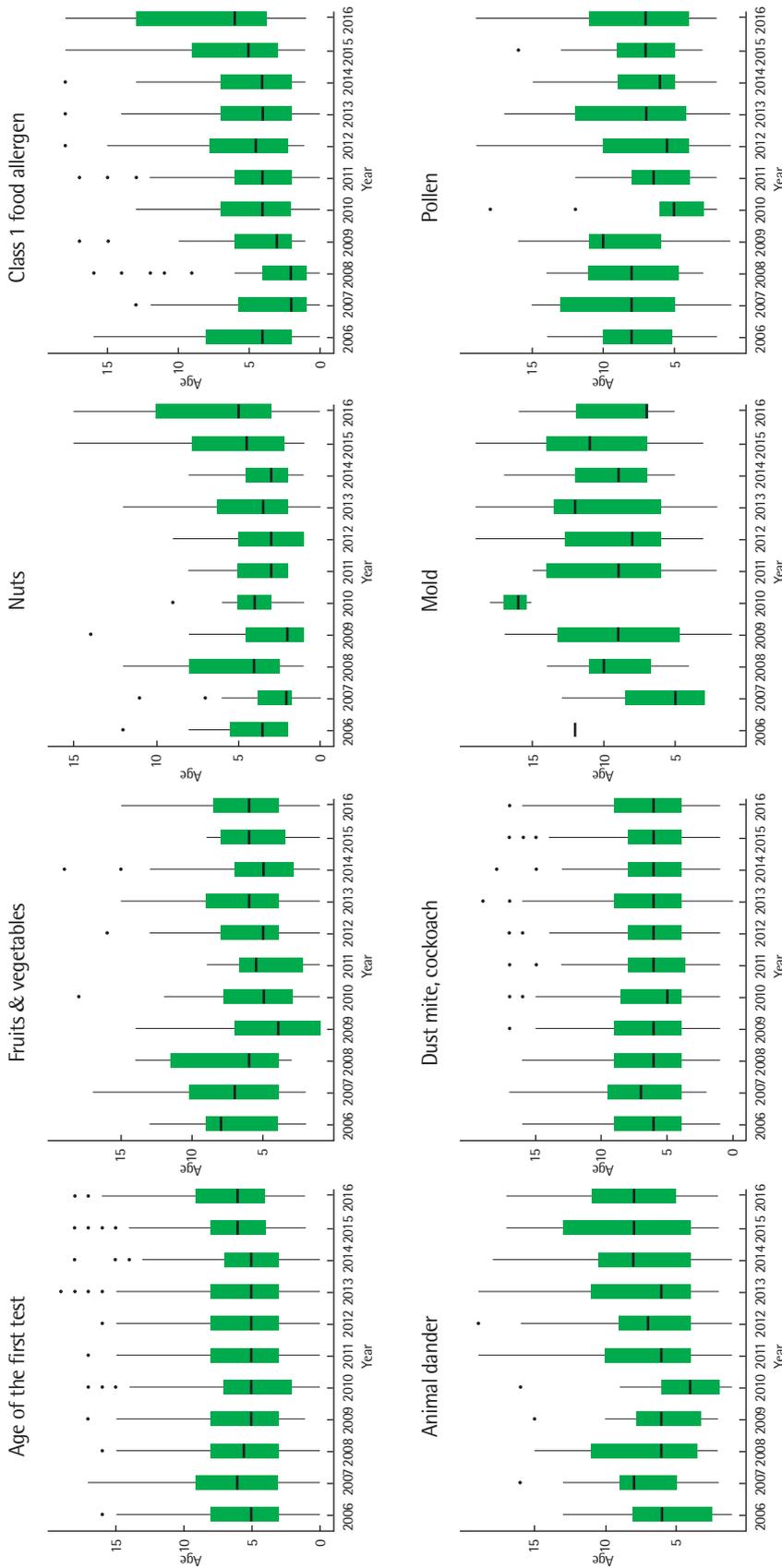


Fig. 3. The changes of the first age for allergen sensitization from 2006 to 2016 in children with respiratory and allergic diseases, numbering in Supplementary Table 7.

Table 2. Comparison of sensitization of each comparable allergens in children who was sensitized with versus without class 1 food allergen and nut before age 5

Variable	Children sensitized with vs. without class 1 food allergen sensitization before age 5					
	Presence of new sensitization after age 5		P-value	Age of new sensitization after age 5		P-value
	With cFA, n [†] (%)	Without cFA, n [†] (%)		With cFA (yr)	Without cFA (yr)	
Comparable allergens						
Pollen (n=994)*	27/154 (17.5)	67/840 (8.0)	<0.001	6.4±1.6	7.4±2.5	0.041
Mold (n=1,022)*	12/171 (7.0)	28/851 (3.3)	<0.001	7.3±2.1	7.1±1.1	0.636
Der p/Der f/Cockroach (n=820)*	41/104 (39.4)	186/716 (26.0)	<0.001	6.8±1.9	6.6±1.2	0.273
Cat/Dog (n=961)*	17/145 (11.7)	49/816 (6.0)	<0.001	7.6±2.0	6.8±1.7	0.177
Nut (n=987)*	8/140 (5.7)	7/847 (0.8)	<0.001	6.9±1.6	6.4±1.3	0.527
Fruit & vegetable (n=985)*	26/143 (18.2)	55/842 (6.5)	<0.001	7.1±2.4	6.0±1.1	0.011
Comparable allergens	Children sensitized with vs. without nut before age 5					
	Presence of new sensitization after age 5		P-value	Age of new sensitization after age 5		P-value
	With nut, n [†] (%)	Without nut, n [†] (%)		With nut (yr)	Without nut (yr)	
Pollen (n=994)*	8/31 (25.8)	86/963 (8.9)	<0.001	7.4±2.4	7.1±2.3	0.722
Mold (n=1,022)*	4/38 (10.5)	36/984 (3.7)	0.811	7.0±0.8	7.3±1.9	0.775
Der p/Der f/Cockroach (n=820)*	10/17 (58.8)	217/803 (27.0)	<0.001	6.9±2.0	6.8±1.7	0.851
Cat/Dog (n=961)*	5/35 (14.3)	61/926 (10.7)	0.001	8.4±2.3	7.3±1.9	0.228
Class 1 food allergen (n=855)*	3/8 (37.5)	91/847 (10.7)	<0.001	6.7±2.9	6.6±1.9	0.972
Fruit & vegetable (n=985)*	7/27 (25.9)	74/958 (7.7)	<0.001	6.3±1.4	6.8±2.2	0.570

Values are presented as mean± standard deviation unless otherwise indicated.

cFA, class 1 food allergen; Der p, *Dermatophagoides pteronyssinus*; Der f, *Dermatophagoides farina*.

n* represents the total number of children who were not sensitized to each comparable allergen before 5. n[†] represents the number of children who became to be sensitized newly to each comparable allergen after 5.

전에 감작된 경우와 그렇지 않은 경우, 이후 새로운 항원에 감작이 되는 비율과 연령이 어떻게 다른지 비교하였다(Table 2). 5세 이전에 제1형 식품항원과 견과류에 감작된 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 5세 이후에 다른 항원에 감작되는 비율이 더 높았다. 5세 이전에 제1형 식품항원에 감작된 환자에서는 5세 이후에 꽃가루, 과일과 야채에 더 일찍 감작되었다.

4. 연령에 따른 알레르기 항원 감작의 궤적

영유아(3세 미만), 학령전기(3세 이상, 8세 미만), 학령기(8세 이상, 19세 미만), 3개의 해당 연령에서 모두 검사를 시행한 79명의 환아를 대상으로 알레르기 항원 감작의 궤적을 Fig. 4에 가시화하였다. 알레르기검사서서 모두 음성을 보인 경우는 Fig. 4에서 “none”으로 표기하였다. 전반적으로 세 구간에서 매우 다양한 연결고리가 관찰되어, 소아청소년 시기에는 알레르기 항원 감작에서 다양한 변화가 있음을 알 수 있었다.

유아기에 감작을 보이지 않다가 학령전기에 알레르기 항원에 처음 감작되는 비율은 50%였고, 학령전기에 감작을 보이지 않다가 학령기에 감작을 보이는 경우는 34.3%로, 알레르기 감작이 처음 생기는 시기는 학령전기에 더 많았다. 반면, 유아기에 알레르기 감작을 보였다가 학령전기에 감작이 완전히 없어지는 경우는 10.5%였고, 학령전기에 감작을 보였다가 학령기에 감작이 완전히 없어지는 경우는 3.5%였다. 질환별로 알레르기 항원 감작의 궤적을 가시화했

을 때, 세 구간에서 다양한 연결고리가 관찰되고, 학령기보다 학령 전기에 알레르기 감작이 처음 생기는 경우가 더 많은 특징은 전반적으로 비슷하게 나타났으나, 천식 유사 질환에서는 전 연령에서 알레르기 감작이 없는 경우가 비교적 높은 비율을 차지했다(부록: Supplementary Fig. 1).

Fig. 4B에서 흡입항원을 실내와 실외로 세분화하여 가시화했을 때, 실외 흡입항원에 단독으로 감작되는 경우는 없었고, 학령기 이후 새롭게 항원에 감작되는 경우, 대부분 실내 흡입항원에 감작되는 비율이 높았다.

고 찰

호흡기알레르기질환을 가진 소아청소년에서 성장함에 따라 알레르기 항원 감작의 왕성한 변화를 보였고, 항원 감작으로 생긴 아토피 성향은 시간이 지남에 따라 알레르기 항원의 종류가 바뀌고 새롭게 추가되면서 그 성향이 유지되었다. 5세 이전에 식품에 감작을 보인 경우, 이후에 새로운 항원에 더 많이, 더 어린 나이에 감작되었다. 소아청소년에서 알레르기 항원 감작은 이전의 많은 연구들에서 보여지던 것과 같이 시간이 지나면서 감작의 종류와 그 증감이 꾸준히 변화하고 있음을 확인할 수 있었다.¹⁴

호흡기알레르기질환을 가진 소아청소년에서 성장함에 따라 감작되는 항원의 종류가 바뀌고 추가되었으나, 감작이 완전히 소실되

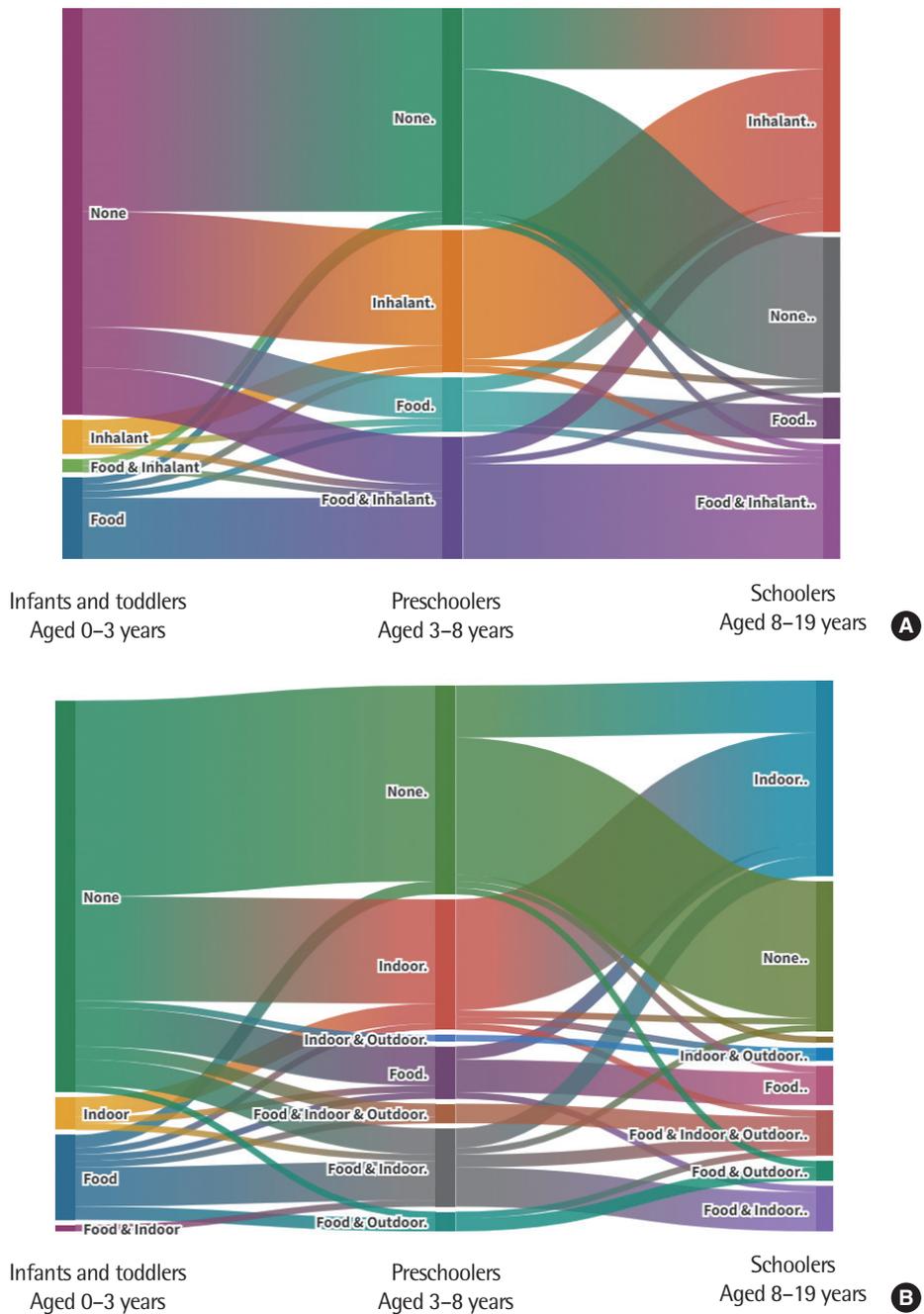


Fig. 4. Allergen sensitization trajectories in children with respiratory and allergic diseases, classified with food and inhalant allergen (A), food, indoor and outdoor inhalant allergen (B).

어 아토피 성향이 없어지는 경우는 거의 없었다. 학령전기인 약 8세 전까지는, 연령이 증가함에 따라 새롭게 알레르기 항원에 감작되는 경우가 많았고, 그 이후 한 번 생긴 아토피 성향은 유지되었다. IgE 수치가 약 10세까지 증가하다가 이후 그 수치가 안정된다는 이전 연구의 보고를 고려했을 때,²¹⁻²³ 학령전기인 8세까지는 IgE 수치의 증가와 함께 다양한 감작의 변화가 일어나기 때문으로 생각한다. 또한 학령전기에서 학령기로 넘어가는 시기는 식품알레르기의 자

연 경과에서 많은 수에서 식품알레르기가 소실되는 시기이며, 식품 항원의 감작이 감소하고 흡입항원의 증가를 보이는 시기이기 때문이기도 하다.^{24,25} 알레르기와 호흡기 질환이 있는 소아에서 학령초기까지는 지속적으로 알레르기 항원 감작이 변화하며, 학령기 초반에 감작이 확인된 알레르기 항원은 학령기 후반까지 지속적으로 유지됨을 알 수 있었다.

실내 항원이 어린 나이에, 실외 항원이 그 이후에 감작되는 것은

이전 연구들에서도 비슷한 결과를 확인할 수 있다.^{9,24,26} 이 연구에서는 꽃가루는 9-12세까지 감작률이 증가하다가 15세 이후 전체 감작에서 차지하는 비율이 감소하였는데, 이것은 이전 다른 연구에서 꽃가루 감작이 늦은 학령기에 시작하여 이른 성인기까지도 증가한다는 보고와는 다르게 나타났다.^{9,27} 이 연구에서는 연령에 따른 감작률 분석을 전체 양성 감작에서 특정 항원이 차지하는 비율을 분석했기 때문에 이전 연구들의 결과와 다른 경향성을 보였을 수 있고, 최근 기후 변화와 함께 꽃가루 감작이 증가하여 좀 더 이른 나이에 감작의 증가 경향이 나타났기 때문일 수 있다. Fig. 3에서 처음 감작 양성을 보이는 연령을 시기에 따라 가시화했을 때, 꽃가루에 처음 감작된 연령이 2009년 전보다 2010년 이후에 감소하는 것으로도 확인할 수 있다.

곰팡이는 학령전기에 감작이 시작되어 학령기 동안 감작률이 지속적으로 증가하는 것을 확인하였다. 이것은 소아가 학령전기에 처음 유치원이나 어린이집과 같은 공공 교육 장소에 가기 시작하여 이후 지속적으로 학교, 학원 등의 교육 기관에서 보내는 시간이 증가하고, 이런 공간에서 곰팡이에 노출되어 감작되는 가능성을 고려해 볼 수 있다. 알레르기 항원 감작은 항원 노출 양에 비례한다는 이전 보고를 고려했을 때,^{28,29} 소아청소년이 주로 머무는 공간의 알레르기 항원 노출의 정도를 측정하고 환경을 관리하는 것은 이들의 알레르기질환뿐만 아니라 일반 건강 증진에도 도움이 될 것으로 생각한다.

시기에 따른 소아청소년의 알레르기 항원 감작은 이전의 많은 연구들에서 보여지던 것과 같이 과거에 비해 점점 증가하고 있으며, 이것은 여러 연구들에서 보고되는 알레르기질환의 유병률 증가에 선행되는 결과라 할 수 있다.³⁰ 이것은 최근 환경과 기후 변화에 대한 꽃가루 증가로 인한 것으로 보이고,³¹ 알레르기 교차 반응과 관련되어 구강알레르기증후군에서 보이는 과일과 야채의 감작의 증가도 그 사실은 반증한다.

식품알레르기의 경우, 식품에 대한 항원 감작이 반드시 임상 증상을 유발하는 것은 아니기 때문에 감작만으로 질환 발생을 예측하고 식품을 제한하는 것은 지양해야 한다.²⁵ 다만, 어린 나이에 식품항원에 감작되는 경우, 이후에 다른 흡입항원에 더 많이, 더 어린 나이에 감작됨을 알 수 있었고, 이것은 여러 연구들에서 언급되고 있다.³²⁻³⁴ 그러므로, 어린 나이에 식품항원에 감작을 보이는 경우, 이후 다른 흡입항원에 감작될 가능성을 더 고려해 볼 수 있다.

우유와 계란은 대표적인 소아 식품알레르기 원인 항원으로 성장하면서 많은 수에서 소실된다고 알려져 있다.²⁵ 이 연구에서 계란의 경우, 영유아기부터 감작이 시작되어 학령기에 들어가면서 거의 소실되는 것으로 보였으나, 우유의 경우 학령기까지 감작이 소실되지 않고 유지되었다. 우유 알레르기 자연 경과에 대한 이전 연구들에서 소실되는 시기가 늦어진다고 보고한 것이 이 결과와 그 맥락을 같이한다.³⁵

이 연구는 자료를 추출하여 후향적으로 분석하였기 때문에 생기는 몇 가지 한계점을 갖는다. 항원 감작을 검사한 횟수와 연령이 환자 별로 상이하여 균등한 분석이 어려웠고, 환자의 진단명을 정확하게 평가하는 데 한계가 있어, 호흡기알레르기질환에서 항원 감작이 과대 혹은 과소평가 되었을 수 있다. 또한, 병원에 내원한 환자를 대상으로 감작을 본 것이고, 추적검사 여부의 기준이 명확하지 않다는 데 있어, 검사 전에 이미 감작이 되었을 가능성을 배제할 수 없다는 점에서 한계가 있었다. 그러나 많은 자료를 분석하여 항원 감작의 추이를 분석하기 위해서는 불가피한 한계로 생각한다.

이 연구는 검사 시점을 전향적으로 확인하여 평가하지 못했기 때문에, 정확한 통계적 기법을 이용한 분석보다는 전반적인 추이에 대한 도식화와 서술적인 평가로 이루어져 결과 해석에 있어 객관성이 떨어질 수 있다. 그러나 알레르기 감작의 궤적을 평가한 연구가 미비함을 고려했을 때, 이러한 평가를 통해 호흡기알레르기질환을 가진 소아에서 이후에 변화하는 알레르기 감작을 예측하고 평가할 수 있다는 데 의의가 있다.

결론적으로, 소아청소년 시기 중 학령초기까지 알레르기 감작이 왕성하게 일어나고 변화하며, 그 이후는 알레르기 항원 감작의 특징이 유지됨을 알 수 있었다. 이런 알레르기 감작의 변화는 소아청소년의 알레르기질환에서 보이는 아토피 행진이나 식품알레르기 자연 경과와, 소아청소년의 사회 환경의 특징을 반영하고 있음을 알 수 있었다.

부 록

Supplementary Tables 1-7과 Fig. 1은 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-11-34-s002>; <http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-11-34-s003.pdf>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

감사의 글(ACKNOWLEDGMENTS)

이 연구의 자료 수집에 애써주신 연세대학교 의과대학 소아과학교실에서 재직하셨던 김규연 교수께 감사를 드립니다.

REFERENCES

1. Brown P. Atopy: marching with allergies. *Nature* 2011;479:S14-5.
2. Halken S. Early sensitisation and development of allergic airway disease - risk factors and predictors. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:128-34.
3. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, Austin M, Custovic A, DunnGalvin A, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016;71:1540-51.
4. Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006;91:405-9.
5. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Schraub S, Urbanek R, et al. Sen-

- sitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:655-62.
6. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:67-73.
 7. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014;5:202.
 8. Jung JH, Kim GE, Park M, Kim SY, Kim MJ, Lee YJ, et al. Changes in allergen sensitization in children with allergic diseases in the 1980 to 2019. *Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:208-15.
 9. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9.
 10. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-55.
 11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62-75.
 12. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy* 2013;43:233-41.
 13. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200-6.
 14. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 2015;148:1120-31.e4.
 15. Bisgaard H, Nørgaard S, Sevelsted A, Chawes BL, Stokholm J, Mortensen EL, et al. Asthma-like symptoms in young children increase the risk of COPD. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:569-76.e9.
 16. Hogan AD, Bernstein JA. GINA updated 2019: landmark changes recommended for asthma management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:311-3.
 17. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
 18. Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria - in historical and present perspectives. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:604-18.
 19. Greiwe J, Bernstein JA. Approach to the patient with hives. *Med Clin North Am* 2020;104:15-24.
 20. Eigenmann PA, Akdis C, Bousquet J, Grattan CE, Hoffmann-Sommergruber K, Jutel M. Food and drug allergy, and anaphylaxis in EAACI journals (2018). *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:785-94.
 21. Lindberg RE, Arroyave C. Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:614-8.
 22. Wong CY, Yeh KW, Huang JL, Su KW, Tsai MH, Hua MC, et al. Longitudinal analysis of total serum IgE levels with allergen sensitization and atopic diseases in early childhood. *Sci Rep* 2020;10:21278.
 23. Bunne J, Moberg H, Hedman L, Andersson M, Bjerg A, Lundbäck B, et al. Increase in allergic sensitization in schoolchildren: two cohorts compared 10 years apart. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:457-63.e1.
 24. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, Nielsen J, Halken S. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:549-55.
 25. Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:196-203; quiz 204.
 26. Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bédard PM, Lavoie A, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:52-9.
 27. Rönmark E, Warm K, Bjerg A, Backman H, Hedman L, Lundbäck B. High incidence and persistence of airborne allergen sensitization up to age 19 years. *Allergy* 2017;72:723-30.
 28. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
 29. Gabrio T, Weidner U. Occurrence and hygienic/allergological relevance of mould from point of view of the environmental medicine. *Allergol Select* 2018;2:10-6.
 30. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R, Blaiss M. World Allergy Organization (WAO) white book on allergy. Milwaukee (WI): World Allergy Organization, 2011.
 31. Park HJ, Lim HS, Park KH, Lee JH, Park JW, Hong CS. Changes in allergen sensitization over the last 30 years in Korea respiratory allergic patients: a single-center. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:434-43.
 32. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-7.
 33. Sherrill D, Stein R, Kurzius-Spencer M, Martinez F. On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 1999;29:905-11.
 34. Kulig M, Bergmann R, Niggemann B, Burow G, Wahn U. Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. The MAS Study Group. Multicentre Allergy Study. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1397-403.
 35. 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.