

음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스: 국내 다기관 후향적 연구

임재형¹, 권혜운¹, 예영민², 박해심², 김태범³, 최길순⁴, 김주희⁵, 장광천⁶, 김미경⁷, 허규영⁸, 고영일⁹, 손성욱¹⁰, 김철우¹;
대한 천식 알레르기학회 두드러기/혈관부종/아나필락시스 워킹그룹

¹인하대학교 의과대학 내과학교실, ²아주대학교 의과대학 내과학교실, ³울산대학교 의과대학 내과학교실, ⁴고신대학교 의과대학 내과학교실, ⁵한림대학교 의과대학 내과학교실, ⁶국민건강보험 일산병원 소아청소년과, ⁷충북대학교 의과대학 내과학교실, ⁸고려대학교 의과대학 내과학교실, ⁹전남대학교 의과대학 내과학교실, ¹⁰동국대학교 의과대학 내과학교실

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Korea: a multicenter retrospective case study

Jae Hyoung Im¹, Hea Yoon Kwon¹, Young-Min Ye², Hae-Sim Park², Tae-Bum Kim³, Gil-Soon Choi⁴, Joo-Hee Kim⁵, Gwang Cheon Jang⁶, Mi Kyung Kim⁷, Gyu-Young Hur⁸, Young-Il Koh⁹, Seong-Wook Sohn¹⁰, Cheol-Woo Kim¹; KAAACI Work Group for Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis

¹Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon; ²Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon; ³Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan; ⁵Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; ⁶Department of Pediatrics, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang; ⁷Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju; ⁸Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul; ⁹Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju; ¹⁰Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Purpose: To investigate the causes, clinical features and characteristics of food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) in Korea.

Methods: A retrospective medical chart review was performed on the patients diagnosed with anaphylaxis between 2007 and 2011 in 14 hospitals in Korea. Cases with FDEIA were subsequently identified among anaphylaxis patients, and subgroup analyses were done to assess clinical characteristics of FDEIA.

Results: A total of 62 subjects with FDEIA (male, 72.6%; aged 16 to 70 years) were enrolled in 10 hospitals. Wheat (69.3%) was the most common cause of FDEIA, followed by meat (8.1%), seafood (6.5%), and vegetables (6.5%). The clinical manifestations were cutaneous (100%), respiratory (64.5%), cardiovascular (61.3%), and gastrointestinal (9.7%), respectively. In severity assessment, approximately 40% of FDEIA were classified as severe anaphylaxis. Portable epinephrine auto-injector was prescribed to 17.2% of patients, and about one fifth of the patients experienced redevelopment of anaphylactic symptoms during follow-up period. There was no significant difference of age, gender, latent period, total immunoglobulin E, and past history of allergic disease between patients with severe anaphylaxis group and patients with mild-to-moderate group.

Conclusion: Wheat is the most common cause of FDEIA in Korea. Because significant number of patients with FDEIA experienced anaphylactic symptoms after diagnosis of FDEIA, more comprehensive therapeutic and educational approaches will be required to prevent recurrent development of anaphylaxis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:203-210)

Keywords: Food hypersensitivity, Exercise, Anaphylaxis

Correspondence to: Cheol-Woo Kim
Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-3495, Fax: +82-32-882-6578, E-mail: cwkim1805@inha.ac.kr

• This study was supported by the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology.

Received: June 19, 2013 Revised: June 30, 2013 Accepted: July 22, 2013

© 2013 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/>).

서 론

원인물질 노출 후 수 분에서 수 시간 내에 일어나는 전신적인 알레르기반응인 아나필락시스는 약물, 음식물, 벌독 등과 같은 항원 자극 외에도 물리적 자극으로도 유발될 수 있다.¹⁾ 특정 음식물 섭취 후 2-4시간 내에 운동할 때 발생하는 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스는 음식물 알레르기의 일종으로, 성인에서 운동과 관련하여 나타나는 아나필락시스의 가장 흔한 형태의 하나이다.^{2,3)}

1979년 Maulitz 등⁴⁾이 조개류를 섭취한 수시간 후 달리기를 하다가 아나필락시스가 발생한 예를 처음 보고한 이후, 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에 대한 자료가 많이 축적되고 있다.²⁾ 국내에서도 이에 대한 보고가 꾸준히 늘고 있으며, 현재 밀가루,⁵⁻¹⁰⁾ 파슬리,¹¹⁾ 사과,¹²⁾ 썬갓,¹³⁾ 단호박¹⁴⁾ 및 돼지고기¹⁵⁾ 의존성 운동 유발성 아나필락시스가 보고되어 있다. 그러나 이런 연구는 주로 증례 보고 위주여서 우리나라에서 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 현황에 대한 자료는 부족한 상태이다.

아나필락시스는 생명을 위협하는 중증의 알레르기 응급질환으로 면역학적 또는 비면역학적 기전에 의하여 발생하며, 발생 빈도가 최근 증가하고 있다.^{1,3,16)} 특히 발생을 예측할 수 없는 경우가 많이 있기 때문에 심한 아나필락시스 반응에 의하여 사망하는 예도 증가하고 있다.¹⁾ 그러나 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스는 다른 아나필락시스와 달리 특정 음식물 섭취 및 운동과 관련하여 나타나기 때문에 정확한 진단을 한 후 교육을 시행하면 충분히 예방할 수 있는 질환이다. 따라서 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에 대한 우리나라의 현황과 원인되는 음식물, 그리고 임상적인 특징 등을 확인하는 것은 질환에 대한 이해와 함께 환자를 찾아내고 증상 재발을 방지하는 데 있어서 중요한 자료로 사용될 수 있다.

이에 본 연구에서는 우리나라 14개 종합병원에서 2007년 이후 진단된 아나필락시스 환자의 특성을 연구하는 다기관 연구 자료¹⁷⁾ 중 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에 대한 자료를 추가로 분석하여 우리나라 환자들의 특성을 파악하고 향후 적절한 진료 및 예방 활동에 대한 근거 자료로 삼고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2011년까지 국내 14개 종합병원에 입원하거나 외래 또는 응급실을 방문한 16세 이상 환자 중 아나필락시스로 진단된 환자를 선별하였다. 즉 전자의무기록 검색을 통하여 International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10)에 따라 “anaphylactic shock due to adverse food reaction (T78.0),” “anaphylactic shock, unspecified (T78.2),” “anaphylactic shock due to serum (T80.5),” “anaphylactic shock due to adverse effect

of correct drug or medication properly administered (T88.6)” 및 “bee sting anaphylaxis (T63.4)”로 진단된 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하여 아나필락시스에 합당한 환자를 선정하였다. 선정된 환자를 대상으로 우리나라 아나필락시스 환자의 임상적 특성 및 경과를 확인하는 다기관 연구¹⁷⁾를 진행하였으며, 여기서 확보한 자료 중 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에 합당한 환자를 대상으로 추가 분석을 실시하였다.

2. 방법

아나필락시스는 다음의 세 가지 조건 중 하나 이상을 만족하는 경우 진단하였다. 즉 급성 피부 또는 점막 침범이 있으면서 호흡기 증상이나 혈압저하를 동반하는 경우, 알레르겐으로 의심되는 물질에 노출된 뒤 빠르게 피부-점막이나 호흡기, 혈압, 위장관 계통 증상 중 2가지 이상이 발생한 경우, 또는 알고 있는 알레르겐에 노출된 후 혈압 저하가 발생하는 경우 중 하나 이상을 만족하는 경우 아나필락시스로 진단하였다.¹⁸⁾ 아나필락시스로 진단된 환자 중 ICD-10 진단명이 T78.0 또는 T78.2에 해당하면서 의무기록 확인 결과 특정 음식물 섭취 후 운동 후에 아나필락시스 증상이 발생한 경우 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스로 진단하였다.

음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스로 진단된 환자의 성별, 연령 등과 같은 인구학적 정보를 확인하였으며, 의무기록을 통해서 알레르기 질환의 과거력 및 가족력 유무, 아나필락시스 증상 및 중증도, 원인 음식물의 종류, 치료방법, 입원 여부 등에 대한 자료를 후향적으로 수집하였다. 원인 물질의 종류는 알레르기 피부 단자시험, 혈청 특이 IgE 측정, 음식물 섭취 후 또는 공복에서의 운동유발시험 등을 각 기관별 특성에 따라 진행하였으며, 시행한 검사 결과 및 병력에 의하여 원인 음식이 확인되는 경우 표시하였다.

아나필락시스의 중증도는 Brown¹⁹⁾이 제안한 방법으로 구분하였다. 즉 경증(grade 1)은 피부와 피하조직에 국한된 상태로 홍반, 두드러기, 눈 주위 부종 또는 혈관 부종이 나타난 경우였으며, 중증(grade 2)은 호흡기, 심혈관, 위장관 침범이 있는 경우로 호흡곤란, 그렁거림(협착음), 천명, 오심, 구토, 어지러움, 발한, 가슴이나 목의 조이는 느낌, 또는 복통이 있는 경우로 정의하였다. 중증(grade 3)은 저산소증, 저혈압 또는 신경학적 증상이 보이는 경우로 동맥혈 산소포화도 92% 이하, 90 mmHg 이하의 수축기 혈압, 혼돈, 실신, 의식 소실 또는 실금 등이 있는 경우로 정의하였다. 연구에 참여한 각 기관별 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board) 또는 이에 상응하는 기구의 승인 하에 연구가 진행되었다.

3. 통계분석

모든 측정치는 평균 ± 표준편차 또는 백분율로 나타냈으며, 중증도에 따른 임상적 특성은 T-검정, Pearson의 카이제곱 검정 또는 Fisher의 정확한 검정을 이용하여 비교하였다. 통계 분석은 IBM

SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

다기관 연구에 참여한 14개 기관 중 11개 기관에서 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스 환자가 확인되었으며, 그 중 추가 분석에 참여를 동의한 10개 기관에서 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스로 진단된 환자는 총 62명이었다. 남자 45명(72.6%), 여자 17명(27.4%)이었으며, 평균 연령은 33.0 ± 13.9세(16-70세)였다. 환자들의 연령 분포를 살펴보면 16-19세 10명(16.1%), 20대 21명(33.9%), 30대 11명(17.7%), 40대 12명(19.4%), 50대 이상 8명(12.9%)으로 30세 전의 젊은 연령층에서 50%의 환자가 발생하였다(Table 1). 천식의 과거력 유무가 확인된 환자 48명 중 5명(10.4%)에서 천식의 과거력이 있었으며, 알레르기비염 유무가 확인된 57명 중 20명(35.1%)에서 비염의 과거력이 있었다. 만성 두드러기의 과거력이 확인된 환자 47명 중 8명(17.0%)에서 두드러기의 과거력이 있었으며, 음식물 알레르기의 과거력이 확인된 53명 중 25명(47.2%)에서 음식물 알레르기의 과거력이 있었다. 39명의 환자 중 9명(23.1%)에서 천식, 알레르기비염, 아토피피부염, 아나필락시스 등과 같은 알레르기 질환의 가족력이 있었다(Table 1).

증상을 유발하는 요인에 대한 노출과 증상 발현 여부의 과거력을 확인한 결과, 41명(66.1%)은 이전 노출에는 증상이 없었거나 경미한 피부 증상만 있었으나, 21명(33.9%)은 이전에도 동일한 조건

Table 1. Clinical characteristics of subjects

Characteristic	No. of subjects (%)
Sex	
Male	45 (72.6)
Female	17 (27.4)
Age (yr)	
16-19	10 (16.1)
20-29	21 (33.9)
30-39	11 (17.7)
40-49	12 (19.4)
≥ 50	8 (12.9)
Past history of allergic disease	
Asthma	5/48 (10.4)
Allergic rhinitis	20/57 (35.1)
Chronic urticaria	8/47 (17.0)
Food allergy	25/53 (47.2)
Family history of allergic diseases	9/39 (23.1)
Symptoms at the previous exposure	
None to mild cutaneous symptoms	41 (66.1)
Anaphylaxis	21 (33.9)

노출 후 아나필락시스를 경험하였던 환자에서 반복하여 증상이 나타났다.

2. 임상 양상

음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 진단은 2007년 8건, 2008년 10건에서 2011년 18건으로 해마다 증가하는 양상을 보였다 (Fig. 1).

아나필락시스의 중증도를 살펴보면 경증 5명(8.1%), 중등증 32명(51.6%) 및 중증 25명(40.3%)로 대부분 중등증-중증 증상을 보였

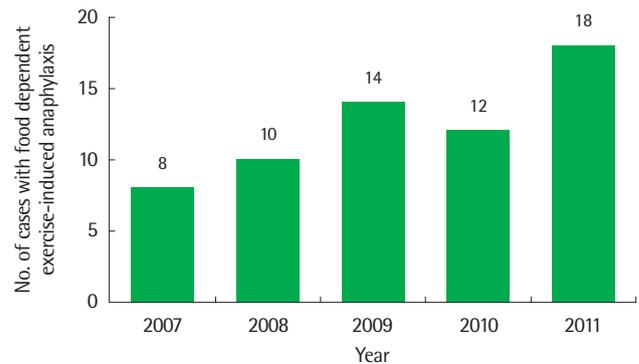


Fig. 1. The number of patients diagnosed with food-dependent exercise-induced anaphylaxis from 2007 to 2011. Although small drop was noted in 2010, increased tendency in the number of patients diagnosed with food-dependent exercise-induced anaphylaxis was observed during this period.

Table 2. Clinical manifestation of food dependent exercise-induced anaphylaxis

Variable	No. of subjects (%)
Symptom severity	
Mild	5 (8.1)
Moderate	32 (51.6)
Severe	25 (40.3)
Symptom manifestation	
Cutaneous	62/62 (100.0)
Urticaria	51/59 (86.4)
Angioedema	24/60 (40.0)
Respiratory	40 (64.5)
Dyspnea	39/60 (65.0)
Wheezing	4/57 (7.0)
Cardiovascular	38 (61.3)
Dizziness	19/59 (32.2)
Hypotension	9/58 (15.5)
Gastrointestinal	6 (9.7)
Nausea	5/57 (8.8)
Vomiting	3/57 (5.3)
General	15 (24.2)
Weakness	14/60 (23.3)
Anxiety	2/57 (3.5)
Loss of consciousness	15 (24.2)

다(Table 2). 가장 많이 발현한 증상은 두드러기(86.4%), 혈관부종(40.0%) 등과 같은 피부 증상으로 62명(100%)의 대상 환자 모두에서 나타났다. 호흡기 증상 40명(64.5%), 심혈관계 증상 38명(61.3%), 위장관 증상 6명(9.7%), 불안, 허약감 등과 같은 일반적 증상은 15명(24.2%)에서 관찰되었으며, 15명(24.2%)의 환자에서는 의식소실 또는 저하 소견이 관찰되었다.

원인되는 음식 섭취부터 운동 후 증상 발현까지의 시간은 5-260분으로 평균 61.8 ± 64.4분이었으며, 증상 발현부터 병원에서의 치료까지의 시간은 평균 25.9 ± 14.4분(최대 51분)이었다. 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스로 처음 해당기관을 방문하여 입원 여부가 확인된 58명의 환자 중 응급실 치료 후 귀가 26명(44.8%), 일반병실 입원 6명(10.3%), 중환자실 입원 1명(1.7%)였으며, 25명(43.1%)은 증상 발생 후 진단을 하기 위하여 외래를 방문한 환자였다(Table 3). 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스로 내원한 환자 중 치료 여부가 확인된 47명 중 33명(70.2%)에서 전신 스테로이드제를 사용하였고 36명(76.6%)에서 H₁ 수용체 차단제를 사용한 반면, 에피네프린 주사는 44명 중 6명(13.6%)에서만 사용하였다. 또한 퇴원 시 2차 예방을 위하여 휴대용 에피네프린 자가주사기를 처방 받은 환자는 처방 여부가 확인된 58명 중 10명(17.2%)이었다. 추적 관찰이 이루어진 32명 중 6명(18.8%)에서는 관찰 기간 중 아나필락시스 증상이 재발하였다.

3. 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 원인 음식

46명의 환자에서 피부단자시험, 특이 IgE 측정, 경구유발시험 및 운동유발시험 등과 같은 검사를 통하여 원인 음식을 확인하였으며, 나머지는 병력 및 증상 발현 당시의 상황을 참조하여 원인 음식을 추정하였다. 밀가루가 43명(69.3%)으로 우리나라에서 가장 흔한 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 원인이었으며, 그

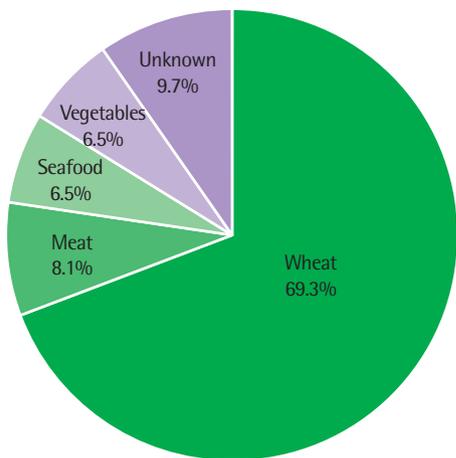


Fig. 2. The causative foods for patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Wheat was the most common cause of food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Korea.

외 돼지고기와 같은 육류 5명(8.1%), 새우 및 생선과 같은 해산물 4명(6.5%), 사과를 포함하는 과일/야채 4명(6.5%), 미상 6명(9.7%)이었다(Fig. 2). 한편 밀가루 의존성 운동 유발성 아나필락시스에서 omega-5 gliadin에 대한 특이 IgE는 7명에서 측정하였으며, 7명 모두에서 양성반응을 보였다.

4. 아나필락시스의 중증도에 따른 구분 및 예측인자

중증 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 임상적 특성 및 위험인자를 확인하기 위하여 아나필락시스의 중증도 차이에 따른 임상적 차이를 비교하였다. 그 결과, 경중-중등증 환자군(37명)

Table 3. Treatment and prognosis of food dependent exercise-induced anaphylaxis

Variable	No. of subjects (%)
Hospital visit and care	
Emergency room	26/58 (44.8)
Ward admission	6/58 (10.3)
ICU care	1/58 (1.7)
Outpatient clinic	25/58 (43.1)
Treatment with	
Epinephrine injection	6/44 (13.6)
Systemic steroid	33/47 (70.2)
H ₁ receptor antagonist	36/47 (76.6)
H ₂ receptor antagonist	16/45 (35.6)
Prescription of epinephrine auto-injector*	10/58 (17.2)
Recurrence during follow-up period	6/32 (18.8)

ICU, intensive care unit.

*Prescription of portable epinephrine auto-injector for secondary prevention.

Table 4. Comparison of clinical parameters between severe and mild-moderate anaphylaxis

Variable	Mild to moderate anaphylaxis (n=37)	Severe anaphylaxis (n=25)	P-value
Age (yr)	30.2 ± 11.6	37.2 ± 16.1	0.069
Sex (male/female)	29/8	16/9	0.213
Log (total immunoglobulin E) (IU/mL)	2.37 ± 0.55	2.38 ± 0.55	0.972
Past history of allergic disease	14/25 (56.0)	14/21 (66.7)	0.460
Latent period (min)*	72.7 ± 80.5	51.6 ± 44.9	0.370
Clinical manifestation			
Cutaneous symptom	37 (100)	25 (100)	
Respiratory symptom	26 (70.3)	14 (56.0)	0.249
Cardiovascular symptom	14 (37.8)	24 (96.0)	0.001
Gastrointestinal symptom	4 (10.8)	2 (8.0)	1.000
General symptom	9 (24.3)	6 (24.0)	0.977
Wheat-dependency	26 (70.3)	17 (68.0)	0.849

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

*Time interval between intake of causative food and symptom development (min).

에서 평균 연령은 30.2 ± 11.6 세로 중증 환자군(25명)의 37.2 ± 16.1 세보다 낮은 경향을 보였고, 중증군에서 유발음식 섭취 후부터 증상 발현까지의 시간이 짧은 경향을 보였으나 통계적인 차이는 관찰되지 않았다(Table 4). 이 밖에 성별, 원인 음식물 섭취 후부터 증상 발현까지의 시간, 총 IgE, 알레르기질환의 과거력, 피부 증상, 호흡기 증상, 소화기 증상 유무 등은 아나필락시의 중증도와 관련이 없었으나, 심혈관계 증상은 중증군에서 경증-중등증군보다 통계적으로 의미 있게 많이 관찰되었다($P < 0.05$).

고 찰

특정 음식을 섭취 한 후 일정 시간 내에 운동을 하면 전신적인 알레르기반응이 나타나는 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스는 원인되는 음식을 확인하여, 운동 전에는 유발음식 섭취를 금하거나 원인음식 섭취 후에는 일정 시간 동안 운동을 하지 않으면 충분히 예방이 가능하기 때문에 원인음식을 정확히 확인하는 것이 가장 중요하다. 유럽 성인에서는 채소류에 의한 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스가 가장 흔하며, 토마토가 가장 대표적인 원인음식이다.²⁰⁾ 반면 1990년대 후반 일본에서 중학생을 대상으로 한 연구에서는 13명의 환자 중 3명에서 두 가지 이상의 음식이 원인으로 작용하여, 새우나 게와 같은 갑각류 7명, 밀가루 4명, 포도 1명, 채소류 1명, 메밀 1명이 원인으로 나타났으며 2명에서는 원인음식을 확인할 수 없었다.²¹⁾ 그러나 최근 연구를 보면 일본에서는 밀가루가 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스를 일으키는 가장 흔한 음식으로 알려졌다.^{2,22)} 2007년부터 2011년까지 우리나라 주요 의료기관에 내원하여 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스로 진단된 환자의 특징을 확인한 본 연구 결과, 우리나라에서도 밀가루가 가장 중요한 원인음식으로 나타났다. 이는 일본의 연구 결과뿐만 아니라 기존에 우리나라에서 보고된 증례 결과⁵⁻¹⁰⁾와도 유사하다. Koh 등²³⁾이 성인에서 음식을 섭취와 관련하여 나타나는 아나필락시스 환자 8명을 대상으로 한 연구에서 3명의 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 원인 음식은 밀가루였다. 또한 Kim 등²⁴⁾이 10년간 응급실 및 외래로 내원한 아나필락시스 환자 158명을 대상으로 한 연구에서도 5명의 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 원인음식은 모두 밀가루였으며, Yang 등²⁵⁾이 138명의 아나필락시스 환자를 분석한 연구에서도 18명의 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스 환자 중 14명에서 밀가루가 원인 음식으로 확인되었다. 이러한 내용을 종합하면 우리나라에서는 밀가루 의존성 운동 유발성 아나필락시스가 가장 흔한 형태의 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스임을 확인할 수 있었다.

본 연구에서와 같이 밀가루는 우리나라에서 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 가장 흔한 원인일 뿐만 아니라 성인에서 알레르기를 일으키는 중요한 음식물 알레르겐의 하나이다.²³⁻²⁵⁾ 즉,

밀가루는 경구 섭취 후 운동 여부에 관계없이 아나필락시스나 알레르기 증상을 일으킬 뿐만 아니라 아토피 피부염 증상을 악화시킬 수 있고, 제빵공 천식에서는 흡입에 의한 호흡기 알레르기를 일으킬 수 있는데, 질환의 특성에 따라 밀가루 알레르겐의 항원성이 다른 것으로 보고되고 있다. 즉, 밀 단백질은 salt-soluble한 nongluten 단백질과 salt-insoluble한 gluten 단백질로 구분되며, salt-soluble 단백질은 다시 water-soluble한 알부민과 water-insoluble한 글로블린으로 구분되며, salt-insoluble 단백질은 에탄올에 용해되는 gliadin과 에탄올에 용해되지 않는 glutenin으로 구분된다.²²⁾ 최근 연구에 의하면 밀가루 의존성 운동 유발성 아나필락시스에는 salt-insoluble 단백질, 특히 omega-5 gliadin이 가장 중요한 항원으로 작용하며, 그 외 고분자량 glutenin (HMW-glutenin)이 주요 항원으로 작용한다.^{22,26)} 실제 CAP-FEIA (ImmunoCAP, Uppsala, Sweden)로 특이 IgE 항체를 측정하면, 아토피 피부염 환자에서는 omega-5 gliadin에 대한 특이 IgE는 관찰되지 않는 반면에 wheat-특이 IgE 항체는 80% 이상 관찰되며, 밀가루-의존성 운동 유발성 아나필락시스에서는 wheat-특이 IgE 항체는 41.0%에서 양성인 반면 재조합 omega-5 gliadin에 대한 특이 IgE 항체는 82%에서, 재조합 omega-5 gliadin 및/또는 재조합 HMW-glutenin에 대한 특이 IgE 항체의 조합에는 92.3%에서 양성으로 나타나 질환에 따라 항원성에 차이가 있음을 보여준다.²²⁾ 또한 밀가루 섭취 후 즉시형 과민반응을 보이는 밀가루 알레르기 환자를 대상으로 한 연구에서도 enzyme-linked immunosorbent assay 방법을 이용하여 정제된 omega-5 gliadin에 대한 특이 IgE 항체 측정은 100%의 특이도와 양성 예측률을 보임에 반하여, 밀가루 항원을 이용한 피부단자시험 및 CAP-FEIA를 이용한 wheat-특이 IgE 검사의 특이도와 양성 예측률은 각각 71%, 74% 및 67%, 72%였다.^{22,26)} 이러한 결과는 밀가루-의존성 운동 유발성 아나필락시스 진단에는 상품화된 시약을 이용한 피부시험 또는 wheat-특이 IgE 측정보다는 salt/water-insoluble한 단백질, 특히 omega-5 gliadin에 대한 특이 IgE 측정이 필요함을 시사한다. 본 연구에서는 밀가루-의존성 운동 유발성 아나필락시스가 의심되는 환자 중 7명에서 omega-5 gliadin에 대한 특이 IgE 측정을 하였으며, 7명 모두에서 양성반응을 보였다. 최근에는 omega-5 gliadin-및 wheat-특이 IgE를 측정 후 로그 변환하여 그 비(log-specific IgE to omega-5 gliadin to wheat)를 구하면 밀가루 의존성 운동 유발성 아나필락시스 또는 밀가루에 의한 아나필락시스 환자와 밀가루에 의한 두드러기나 아토피 피부염 환자를 100%의 민감도와 특이도로 구별할 수 있다고 보고되어 있다.²⁷⁾ 따라서 향후 우리나라에서 비교적 흔한 밀가루 의존성 운동 유발성 아나필락시스 또는 밀가루에 의한 아나필락시스 환자에서 omega-5 gliadin에 대한 특이 IgE 측정의 의미에 대한 더 많은 연구를 통하여 이를 널리 적용하는 과정이 필요하겠다.

음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 유병률 등 역학적

특성은 잘 알려져 있지 않다. 일본 자료에 의하면 발생률은 0.012%이며, 유병률은 중학생의 경우 0.017%, 고등학생에서는 0.0086% 정도이다.²¹⁾ 발생 빈도가 낮아 우리나라에서 정확한 유병률 및 발생률은 확인할 수 없는 상태이며, Kim 등²⁴⁾의 보고에 의하면 전체 아나필락시스 환자의 3.2%가 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에 해당한 반면, Yang 등²⁵⁾에 의하면 전체 아나필락시스의 13.0%가 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에 해당하는 등 다양한 결과를 보인다. 본 연구에서는 10개 기관에서 1,385명의 아나필락시스 환자를 등록하여, 전체 아나필락시스 중 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스 환자는 62명으로 4.5%에 해당하였다. 또한 본 연구 결과, 우리나라에서 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스 환자가 증가하고 있는 경향을 확인하였다. 최근 여러 연구에 의하면 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스 뿐만 아니라 아나필락시스 발생 빈도가 증가하고 있다.^{1,3,16)} 아토피와 같은 위험 인자에 의하여 아나필락시스가 증가할 수 있으나, 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스 진단이 증가하는 것이 환자수의 절대적인 증가 때문인지 또는 이 질환에 대한 인식이 늘면서 병원을 찾는 환자가 늘어난 것인지에 대해서는 명확하지 않으며, 추후 전향적인 연구 관찰이 필요하겠다.

본 연구에서는 아나필락시스를 유발하는 운동의 강도를 확인하지는 못했지만 일반적으로 가벼운 육체 활동에서부터 격렬한 운동까지 다양하며, 조깅이나 달리기가 가장 흔한 형태의 운동이나 걷기나 운동 전의 가벼운 몸풀기 등에 의해서도 증상이 발생할 수 있는 등 환자마다 차이가 있으므로 개별적으로 접근해야 한다.²⁸⁾ 또한 운동 이외에 여러 환경적 요인이 증상 발현에 중요하게 작용할 수 있는데, 특히 따뜻한 환경, 높은 습도 또는 추운 환경에서만 운동 유발성 아나필락시스가 발생하는 경우가 각각 64%, 32% 및 23%로 보고되고 있다.^{3,28)} 우리나라에서는 추운 겨울에만 밀가루에 의한 운동 유발성 아나필락시스가 발생하는 예가 보고되어 있다.⁸⁾ 음식 섭취 후 증상 발생까지의 시간은 다양하며, 운동을 마친 직후에 원인음식을 먹어도 발생할 수도 있다.³⁾ 일반적으로 주사 등에 의한 아나필락시스보다 다소 늦게 나타나 대부분의 연구에서 4시간 이내에 증상이 나타나며 평균 45분 정도로 알려져 있다.^{3,29)} 본 연구에서는 원인 음식 섭취 후 아나필락시스 발생까지의 시간은 최소 5분에서 최대 260분까지 평균 61.8분으로 발생 시간이 조금 느리지만 유사한 결과를 보였다. 한편 중증 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 임상적 특성 및 위험인자를 확인하기 위하여 중증도에 따른 차이를 비교하여 보았다. 그 결과, 중증 환자에서 경증-중증 환자에 비하여 심혈관계 증상 발현이 의미 있게 많았으며, 그 외 나이가 많은 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 확인할 수 없었다.

아나필락시스의 치료에서 가장 중요한 에피네프린 주사, 전신 스테로이드 사용 및 H₁ 항히스타민제 사용은 본 연구에서 각각 13.6%, 70.2% 및 76.6%로 운동 유발성 아나필락시스의 치료에 대

한 기존 보고의 31%, 5% 및 56%와 비교 시 에피네프린 사용은 상대적으로 적고 전신 스테로이드 사용은 많은 경향을 보였다.²⁸⁾ 또한 본 연구에서 아나필락시스로 진단된 환자 중 약 33.9%는 이전에 유사한 증상을 경험한 후 재발하여 병원에 내원하였으며, 진단되어 추적 관찰 중인 환자의 18.8%에서 관찰 기간 중에 증상이 재발하였다. 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스 환자에서 진단 이후의 증상 재발 현황에 대한 연구는 거의 없으나, 아나필락시스 환자에서 1회 이상의 반복적인 증상 경험은 비교적 흔히 나타나는 현상으로, 한 연구에 의하면 60% 이상의 아나필락시스 환자에서 증상이 1회 이상 반복된다고 한다.¹⁶⁾ 이러한 결과는 상당수의 환자에서 아나필락시스를 경험한 후에도 진단적 접근을 하지 않고 있으며, 정확한 진단에도 불구하고 일부 환자에서는 증상 재발이 예방되지 않는 등 아나필락시스에 대한 체계적인 관리가 부족함을 시사한다. 따라서 충분한 교육에도 불구하고 증상이 재발할 가능성이 있기 때문에 휴대용 에피네프린 자가주사기를 처방하여 휴대하도록 할 필요가 있다. 본 연구에서는 전체 환자의 16%에서 휴대용 에피네프린이 처방되었다. 이러한 결과는 향후 아나필락시스에 대하여 환자뿐만 아니라 전국민을 대상으로 하는 교육과 홍보의 필요성이 있음을 시사하며, 의료진은 재발이 가능한 환자에서 응급 상황에 대처할 수 있도록 휴대용 에피네프린 자가주사에 대한 보다 적극적인 자세를 요한다. 아울러 에피네프린 자가주사기가 있어도 보건교사나 보건담당자가 여러 이유로 주사 놓기를 주저하는 학교 또는 직장의 현실을 개선하기 위한 제도적 뒷받침이나 관련 인력에 대한 교육도 필요하겠다.

음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 병인 기전은 현재 명확히 밝혀져 있지 않으며 몇 가지 가설이 제시되어 있다. 먼저 운동에 의하여 소화기관 점막의 투과성이 증가되어 정상 상태에서는 흡수되지 않는 항원 성분이 운동 후에는 흡수되어 알레르기 반응을 일으킬 수 있다. 실제로 밀가루 의존성 운동 유발성 아나필락시스에서 밀가루로 된 음식을 섭취하였으나 운동을 하지 않는 경우에는 혈청 내에 gliadin 성분이 검출되지 않으나, 밀가루 섭취 후 운동을 하면 혈청 내에 gliadin 농도가 증가한다.^{2,22,30)} 일부 환자는 원인 음식 섭취 후 운동을 하지 않은 상태에서 아스피린을 복용하면 아나필락시스가 발생할 수도 있다.³¹⁾ 아스피린은 소화기관의 점막 투과성을 증가시킬 수 있으며, 실제 밀가루 의존성 운동 유발성 아나필락시스 환자에서 밀가루 섭취 후 운동을 하지 않은 상태에서 아스피린을 복용하면 혈청 내에 gliadin이 상승한다.³⁰⁾ 따라서 운동이나 아스피린에 의한 투과성 증가가 기전의 하나로 제시되고 있으며, 이외에 소화기 점막에서의 tissue transglutaminase 효소가 활성화되어 gliadin과 가교를 형성함으로써 IgE 반응을 촉진시킨다는 보고도 있다. 또한 정상 상태의 간 문맥 순환에서는 증상이 나타나지 않으나 운동 후에는 혈액 재분포가 일어나 흡수된 음식물 알레르겐이 피부나 골격근으로 전달되어 아나필락시스 반응이 발

생한다는 가설도 있으며, 소화기 점막에서의 삼투압 변화에 의하여 알레르기반응이 나타난다는 가설 등 여러 기전이 제시되어 있다. 현재 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에는 하나의 병인이 아니라 여러 기전이 복합적으로 관여하여 발생하는 것으로 이해되고 있으며, 향후 아스피린과의 관련성을 포함하여 기전을 확인하는 다양한 연구가 필요하다.^{2,3,31)}

본 연구는 우리나라의 주요 의료기관이 참여하여 최근 5년간의 자료를 바탕으로 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 임상적 특징 및 원인음식을 알아본 대규모 연구로의 의미가 있으나, 연구 방법상 몇 가지 제한점이 있다. 먼저 후향적 의무기록 분석을 통한 다기관 연구로 진행하다 보니 기관별로 시행하는 검사 및 진단적 접근의 차이, 그리고 의무기록 검토 과정 중의 누락 등으로 인하여 모든 환자에서 필요한 자료를 다 확보할 수는 없었다. 또한 아나필락시스에 대한 연구에서 추가 분석으로 진행한 연구 방법의 한계로 경구 및 운동유발시험에서 나타나는 반응 등과 같이 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에 특이적인 요인을 전부 다 확인할 수는 없었다. 그리고 약 1/4 환자에서는 알레르기 피부시험, 특이 IgE 측정 및 운동유발시험 등과 같이 진단에 필요한 검사 없이 병력 청취 등으로 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스로 진단하고 원인음식을 추정할 경우도 있다. 그러나 본 질환의 특성상, 특히 두 차례 이상 증상을 경험한 환자에서는 병력만으로도 원인음식에 대한 추정이 어느 정도 가능하여 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스를 진단할 수 있는 예가 상당수 있을 것으로 판단된다. 또한 운동 형태 및 유발시험에서의 환경 차이 등으로 인하여 원인음식 섭취 후 시행한 운동유발시험에서 음성으로 나올 수도 있기 때문에, 검사 결과가 음성이라도 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스를 완전히 배제 할 수는 없다. 이러한 여러 제약에도 불구하고 본 연구 결과, 밀가루가 우리나라 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 가장 흔한 원인임을 확인하였으며, 약 1/3의 환자들이 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스로 진단받기 전 2회 이상의 아나필락시스를 경험하며 진단 후에도 약 1/5의 환자에서 증상이 재발하는 등 증상 발생을 완전히 예방하지는 못함을 확인하였다. 따라서 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스를 포함한 아나필락시스에 대한 일반인 및 의료인을 대상으로 하는 전반적인 교육과 홍보가 필요할 것으로 판단된다. 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스에 대한 연구가 적은 상황에서 본 연구에서 나타난 자료를 바탕으로 향후 전향적인 연구를 통하여 질환의 역학 및 임상적인 특성을 확인하고, 증상 재발을 예방할 수 있는 합리적인 관리 체계의 구축이 필요하겠다.

REFERENCES

1. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Aller-*

gy 2011;66:1-14.
 2. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2007;47:109-17.
 3. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:45-51.
 4. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433-4.
 5. Lee BJ, Ban JW, Kim YK, Cho SH, Min KU, Kim YY. Three cases of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Korean J Med* 1998;54:718-22.
 6. Kim MK, Lee KS, Kim MS. Food (wheat flour) dependent exercise-induced anaphylaxis in asthmatics: related with the amount of wheat flour and exercise. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:724-9.
 7. Shin YS, Youn SH, Kim MC, Choi JH, Suh YJ, Suh CH, et al. A case of wheat-induced anaphylaxis in an adult. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2003;23:539-43.
 8. Kim JH, Lee JI, Yang BY, Ahn SJ, Park SJ, Kim S, et al. A case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis developed only in winter. *Korean J Med* 2005;69:331-5.
 9. Choi JH, Lee HB, Ahn IS, Park CW, Lee CH. Wheat-dependent, exercise-induced Anaphylaxis: a successful case of prevention with ketotifen. *Ann Dermatol* 2009;21:203-5.
 10. Lee HB, Ahn IS, Choi JH, Park CW. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Dermatol* 2009;21:447-9.
 11. Jeon KW, Kim C, Kim YK, Kang MS, Bong JD, Ki SY, et al. A case of partially dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1998;18:728-32.
 12. Yang MS, Lee SH, Kim KM, Kwon HS, Kim DI, Park CH, et al. A Case report of food-dependent exercise-induced anaphylaxis to apples. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:242-5.
 13. Yoon TY, Choi KH, Lee KM, Ahn JY, Kim MK. Crown daisy-dependent exercise-induced anaphylaxis in a patient with mugwort-sensitized pollinosis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:63-6.
 14. Kim SM, Yoo SH, Kim MK. A case of squash-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:140-3.
 15. Pang SJ, No SJ, Kim DW, Lee SM, Lee EJ, Kim CH, et al. A case report of food-dependent exercise-induced anaphylaxis in a patient who was sensitive to pork. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:116-21.
 16. Gelinck A, Demirturk M, Yilmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Colakoglu B, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:96-100.
 17. Ye YM, Kim MK, Kang HR, Kim TB, Sohn SW, Koh YI, et al. Anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32(S2):S226.
 18. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
 19. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
 20. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
 21. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1035-9.
 22. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlstrom J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5

- gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis-. *Allergol Int* 2009;58:493-8.
23. Koh YI, Choi IS, Chung SU, Cho S. Clinical features of adult patients with anaphylaxis associated with food in Gwangju and Chonnam area. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:217-23.
 24. Kim MJ, Choi GS, Um SJ, Sung JM, Shin YS, Park HJ, et al. Anaphylaxis; 10 years' experience at a university hospital in Suwon. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:298-304.
 25. Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
 26. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:634-8.
 27. Park HJ, Kim JH, Kim JE, Jin HJ, Choi GS, Ye YM, et al. Diagnostic value of the serum-specific IgE ratio of ω -5 gliadin to wheat in adult patients with wheat-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:147-50.
 28. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:123-7.
 29. Tanaka S. An epidemiological survey on food-dependent exercise-induced anaphylaxis in kindergartners, schoolchildren and junior high school students. *Asia Pac J Public Health* 1994;7:26-30.
 30. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461-6.
 31. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Aihara Y, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002;146:466-72.