

만성 두드러기 환자에서 설문 조사를 통해 살펴본 음식물과 임상 증상과의 관련성

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

김무정 · 최길순 · 예영민 · 이현영 · 성준모 · 남동호 · 박해심

Association of Chronic Urticaria and Foods by Using a Food Questionnaire

Moo-Jung Kim, Gil-Soon Choi, Young-Min Ye, Hyun-Young Lee, Jun-Mo Sung, Dong Ho Nahm and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Many patients with chronic urticaria (CU) have suspected foods as eliciting factors and have eliminated these diets. However, there have been few studies of the relationship between CU and food intolerance in Korea.

Objective: We sought to evaluate the causal relationship between CU and food intolerance by the questionnaire method, which was compared according to aspirin sensitivity.

Method: A total of 235 patients diagnosed as having CU were enrolled and classified into the 2 groups: according to histories and the oral aspirin, challenge test results aspirin intolerant chronic urticaria (AICU) and aspirin tolerant chronic urticaria (ATCU). The questionnaires were used to investigate the presence of foods eliciting urticaria. The urticaria severity score and the visual analogue scale for urticaria were measured. Food hypersensitivity was determined by skin prick tests. Serum total eosinophil counts, the total IgE level anti-nuclear antibody and antithyroid auto-antibody were measured.

Result: Of the 235 patients with CU, 119 (50.6%) answered that their symptoms were aggravated by food, in which

the causative common foods were fish (45.4%), seafood (44.5%), meat (43.7%) and instant food (33.6%) in a decreasing order of frequency. There was no significant difference in the frequency of food intolerance between AICU and ATCU patients. However a significant association was noted with vegetable in AICU patients (6.2% for AICU patients vs. 2.1% for ATCU patients, $P=0.025$), while a significant association was noted with instant food in ATCU patients (14.7% for ATCU patients vs. 16.9% for AICU patients, $P=0.008$). CU patients with food intolerance, especially AICU patients, tended to have higher symptom scores, atopy rates and prevalences of allergic diseases than those without. Among 138 patients who underwent skin prick tests, only 47 (34.1%) showed positive responses to suspected food allergens.

Conclusion: It is suggested that more than 50% of CU patients may have a possible association between foods and their symptoms. Careful history taking is needed for proper management of CU patients, especially AICU patients with associated allergic diseases or atopy. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2009;29:186-193)

Key words: Chronic urticaria, Food allergy, Food questionnaire, Aspirin intolerance

서 론

두드러기는 전 인구의 약 15~25%에서 일생에 적어도 한번 이상 경험하는 흔한 질환으로 유병 기간에 따라 급성과 만성 두드러기로 나뉜다.¹⁾ 급성 두드러기는 보통 6주 이내에 두드러기가 자연 소실되는 경우로, 음식물과 약물, 감염 등이 흔한 원인으로 알려진 반면, 만성 두드러기는 6주 이상 지속되는 것으로, 여러 검사에서도 원인을 찾을 수 없는 경우가 대부분이며,²⁾ 일부에서는 물리적 자극, 하시모토 갑상선염 등 자가면역성 내분비계의 이상, *Helicobacter pylori*, B형

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A030001).

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실
우: 442-821

Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154

E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2009년 4월 28일, 심사일: 2009년 6월 30일

게재확정일: 2009년 7월 25일

및 C형 간염을 포함한 감염성 질환 및 악성 종양, 약물, 정신적 요인 등이 관련된다는 보고들이 있다.³⁻⁶⁾ 특히 음식물 혹은 식품 첨가물이 만성 두드러기의 원인인 경우는 2% 이하로 알려져 있지만,⁷⁾ 이는 유발검사에 의해 확인된 것으로 만성 두드러기와 음식물의 관련성은 이보다 높을 것으로 생각된다. 실제로, 많은 환자들이 음식물을 두드러기의 원인 또는 악화요인으로 생각하고, 부적절하게 엄격한 식이 제한을 하고 있으며, 이로 인한 영양 상태의 불균형이나 삶의 질 저하를 호소하는 경우가 많다. 또한, 만성 두드러기 환자에서 음식물이나 식품 첨가물에 포함되어 있는 살리실산염, 벤조에이트, 타트라진 등의 다양한 위알레르겐의 섭취를 제한한 결과 두드러기의 호전을 보였다는 국외의 연구 보고가 있으나,⁸⁻¹⁰⁾ 최근 박 등¹¹⁾이 보고한 바에 따르면, 만성 특발성 두드러기 환자에서 위알레르겐 식이뿐만 아니라 히스타민을 많이 포함하고 있는 음식들에 대한 제한 식이를 시행하였지만, 임상 증상의 호전을 관찰할 수 없었다고 보고한 바 있어, 음식물과 만성 두드러기와의 연관성에 대해서 재평가가 필요할 것으로 보인다.

특히, 만성 두드러기 환자의 약 30%에서 아스피린 과민증과 관련성이 있으며,^{12,13)} 아스피린 과민증 환자의 경우, 음식물 및 식품 첨가물에 대한 위알레르기 반응과의 관련성이 있는 것으로 보고되고 있어¹⁴⁾ 아스피린 과민증이 동반된 만성 두드러기 환자에서 음식물 알레르기와의 연관성이 더 높을 것으로 생각되지만, 이에 대해 보고된 바는 거의 없다.

이에 저자들은 만성 두드러기 환자에서 병력 조사와 함께 설문 조사를 통하여 음식물과 만성 두드러기와의 연관성을 평가하고자 하였으며, 특히 만성 두드러기 환자에서 아스피린 과민증 동반 여부에 따라 두드러기와 음식물의 관련성 차이를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2007년 8월부터 2008년 6월까지 아주대학교병원 알레르기-류마티스내과 외래를 내원하여 만성 두드러기로 진단받은 235명의 환자를 대상으로 하였으며, 대상 환자는 병력과 아스피린 경구 유발 검사 결과를 바탕으로 아스피린 과민증을 동반한 만성 두드러기 군과 아스피린 과민증을 동반하지 않은 만성 두드러기군으로 분류하였다. 본 연구에 참여한 모든 환자는 아주대학교 병원의 임상시험심의위원회(IRB)에서 승인한 바에 따라 고지 후 동의서를 작성하였다.

2. 방법

1) 아스피린 경구 유발검사: 아스피린 경구 유발검사는 이전에 사용되었던 방법으로 사용되었다.¹²⁾ 간략하게 말하자면, 검사 전 모든 환자들은 최소 72시간 이상 항히스타민제, 스테로이드 및 류코트리엔 조절제 등의 약물 투여를 중단하였으며, 먼저 위약으로 유발 시험을 시행한 후, 500 mg 아스피린 1정(Rhonal[®])을 경구 투여하고 4시간 동안 관찰하면서 매 30분마다 두드러기의 발생 유무 및 폐기능 검사의 변화를 확인하였고, 4시간 이내에 FEV1의 변화가 없으면서 새로운 두드러기 병변이 발생하였거나 악화된 경우를 양성반응으로 판정하였고 아무런 반응이 없었던 경우는 음성반응으로 판정하였다.

2) 알레르기 피부단자시험: 영국의 Bencard사에서 만든 50종의 흔한 흡입성 항원과 계란, 우유, 밀, 메밀, 콩, 땅콩, 쌀, 돼지고기, 닭고기, 소고기, 연어, 가재, 새우, 게, 굴, 셀러리, 당근, 사과, 고들빼기, 더덕 등 20종의 주요 음식물 항원에 대해 피부단자시험을 시행하였다. 양성 대조액으로 히스타민(1 mg/mL), 음성 대조액으로 생리식염수를 사용하였으며,

Table 1. The food category used in the questionnaire survey

Seafood	Shrimp, crab, lobster, oyster, shellfish, abalone, octopus, etc.
Fish	Mackerel, tuna, codfish, salmon, flatfish, etc.
Meat	Pork, beef, chicken, ham, sausage, etc.
Instant foods	Instant noodle, pizza, cookie, etc.
Fruit	Raisins, apricot, orange, pineapple, peach, strawberry, etc.
Vegetables	Cucumber, broccoli, lettuce, radish, spinach, sweet potato, mushroom, etc.
Soybean	Soybean, peanut, bean-curd, etc.
Milk products	Milk, yogurt, cheese, butter, etc.
Alcohol	Soju, beer, wine, etc.
Health supplements	Honey, ginseng, red ginseng, etc.
Beverage	Grape juice, lemon juice, greens juice, etc.
Wheat flour	Noodles
Others	

피검자의 배부의 정상 피부에 항원 및 대조액을 각각 한 방울씩 떨어뜨린 후 15분 후에 알레르겐에 의해 생성된 팽진의 장경과 단경의 평균을 측정하여 3 mm 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 한 가지 이상의 흡입성 항원에 대하여 양성 소견을 보일 때와 ImmunoCAP system (Phadia, Sweden)을 이용한 혼한 흡입성 알레르겐(집먼지 진드기, 오리나무, 돼지풀, 쭉화분)에 대한 특이 IgE 항체가 양성(>0.35 IU/mL)일 경우 아토피로 정의하였다.

3) 두드러기 악화과 음식물의 관련성에 대한 설문조사: 음식물에 의한 두드러기의 악화 경험 유무를 확인하였으며, 음식물에 의한 두드러기 악화는 동일 음식물에 대해 최소한 3회 이상의 반복적인 두드러기 악화를 경험한 경우로 제한하였다. 음식물에 의해 두드러기가 악화된다고 응답한 환자는 원인 음식물에 대해 답하도록 하였으며, 원인 음식물은 해산물, 생선, 육류, 인스턴트식품, 과일류, 채소류, 콩류, 유제품, 주류, 건강 보조 식품, 음료, 밀가루, 기타 등 12개군으로 분류하였고, 각 군에서 구체적인 음식을 표시하도록 하였다. 또한 특정 음식물 군에 상관없이 환자의 두드러기 증상을 가장 악화시킨다고 생각하는 음식물 3가지를 구체적으로 기록하도록 하였으며(Table 1), 이에 대해서는 살리실산 포함 유무에 따라 살리실산 함유 음식물과 불포함 음식물로 분류하였다.

4) 두드러기의 임상 증상 평가: 두드러기의 유병기간, 혈관 부종의 동반 여부를 평가하였으며, 두드러기의 중증도를 평가하기 위해 발생된 팽진의 평균 개수 및 크기, 분포 영역과 병변의 지속기간 등을 점수화하여 계산한 두드러기 중증

도 점수(urticaria severity score; 0~12점)를 측정하였다(Table 2). 또한 환자가 느끼는 두드러기 증상 정도를 숫자로 표시(visual analogue scale, VAS; 0~10점)하도록 하였다.

5) 말초혈액 호산구 수, 혈청 총 IgE 항체치 및 자가 항체 측정: 환자의 말초혈액을 채취하여 일반 혈액도말검사를 시행하여 혈중 호산구 수를 검사하였으며, 혈청 총 IgE 항체치는 ImmunoCAP system (Phadia, Sweden)으로 측정하였다. 대상 환자의 혈청을 이용하여 본원의 HEP-2 세포를 기질로 한 간접 면역형광검사법에 따라 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA)를 측정하였으며, ANA 선별검사에서 1 : 40으로 희석된 혈청이 양성을 보인 경우 ANA 정량검사를 시행하여 양성반응 유무를 판정하였다. 갑상선 자가항체인 항 마이크로솜 항체(Anti-microsomal antibody)와 항 갑상선글로불린 항체(Anti-thyroglobulin antibody)는 상품화된 kit (Fujiberbio. Inc., Japan)를 이용한 혈구응집법(hemagglutination assay)으로 측정하였다.

6) 통계분석: 모든 통계분석은 SPSS 12.0 version (SPSS Inc. Chicago, Illinois)을 이용하여 분석하였으며, 만성 두드러기 및 아스피린 과민증에 따른 만성 두드러기 환자 각 아군에서 음식물에 의해 악화되는 환자들의 임상적 특성을 확인하기 위해 Student's *t* test와 Chi-square test를 이용하여 유의성을 평가하였고, 아스피린 과민증 유무에 따라 두드러기를 악화시키는 원인 음식물의 차이는 Chi-square test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계학적 차이의 유의수준은 *P*-value가 0.05 이하일 때로 하였다.

결 과

1. 만성 두드러기 환자의 임상적 특성

만성 두드러기 환자 235명의 평균 연령은 41.8세였고, 남자 86명(36.6%), 여자가 149명(63.4%)이었으며, 평균 유병 기간은 47.79±58.05개월이었다. 148명(63%)의 환자가 아토피를 보였고, 92명(39.1%)의 환자가 혈관부종이 동반되었으며, 151명(64.3%)의 환자에서 동반된 다른 알레르기 질환이 있었다. 두드러기 중증도 점수(urticaria severity score)는 8.25±2.65이며, VAS는 6.15±3.03이었다. 전체 만성 두드러기 환자를 아스피린 과민증 유무에 따라 분류하였을 때, 아스피린 과민증을 동반한 만성 두드러기군은 81명(34.5%)인 반면 아스피린 과민증을 동반하지 않는 군은 154명(65.5%)이었다. 아스피린 과민증을 동반한 만성 두드러기군에서 혈관부종(59.3% vs 29.7%, *P*<0.001)과 알레르기 질환의 동반률(75.3% vs 60.8%, *P*=0.029)이 통계적으로 유의하게 높았으며, 유병 기간도 아스피린 과민증을 동반하지 않는 군보다 길었으나 통계적 유의성은 없었다. 성별, 연령, 아토피 유무, 두드러기 중증도 점수, 갑상선에 대한 자가항체 유무, 항 핵항체 유무, 혈청 총

Table 2. Ajou urticaria severity score

Parameter	Score (within last 1 week)
No. of wheals	0
	1~10
	11~20
	>20
Size of wheals (diameter, cm)	0
	<1
	1~3
	>3
Average duration of lesions (hour)	None
	<4
	4~12
	>12
Distribution of wheals (% of BSA)	0
	<25
	25~50
	>50
Total score	12 score

Table 3. Comparison of clinical features between aspirin intolerant chronic urticaria and aspirin tolerant chronic urticaria groups

	AICU (n=81)	ATCU (n=154)	P value
Age (years)	41.15±12.15	42.11±12.81	0.578
Sex (M/F)	30 (37.0%)/51	56 (36.4%)/98	1.000
Duration (months)	50.70±65.69	46.20±53.59	0.576
Atopy (presence)	57 (70.4%)	91 (59.1%)	0.118
History of allergic disease (presence)	61 (75.3%)	90 (60.8%)	0.029
Angioedema (presence)	48 (59.3%)	44 (29.7%)	<0.001
Severity score	8.72±2.55	8.01±2.67	0.055
VAS	6.08±2.91	6.19±3.10	0.789
ANA (P/N)	16 (32%)/50	36 (36%)/100	0.864
Thyroid antibody (P)	13 (19.4%)	33 (24.6%)	0.478
Total IgE (IU/mL)	330.53±615.08	258.17±450.30	0.069
Total eosinophil count (/uL)	156.83±122.69	163.44±162.70	0.727
C3 (mg/dL)	118.38±28.30	131.32±101.41	0.184
C4 (mg/dL)	28.95±9.84	29.49±10.12	0.723

All values are presented as mean±SD and computed using Student's t-test and Chi-square test. AICU = aspirin intolerant chronic urticaria; ATCU = aspirin tolerant chronic urticaria; VAS = visual analogue scale; ANA = antinuclear antibody; P = positive; N = negative; C3 = complement 3; C4 = complement 4.

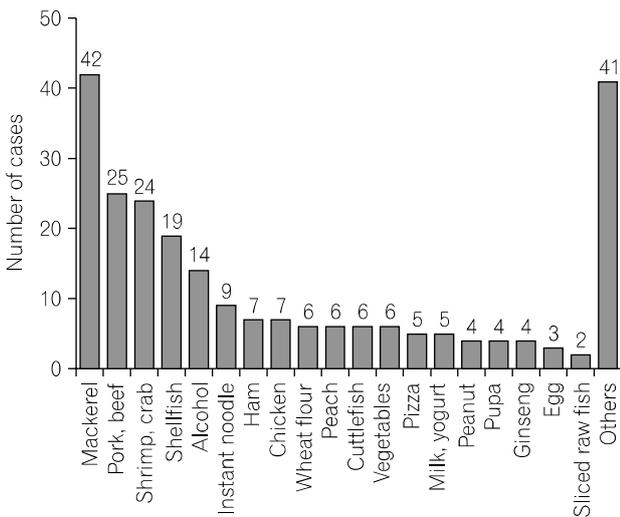


Fig. 1. Common foods related with urticaria aggravation. The common foods were mackerel, pork, beef, shrimp, crab, shellfish, alcohol, instant noodle, ham, chicken, wheat flour, and peach, etc.

호산구 수, 혈청 총 IgE 항체치, 보체치의 경우 두 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3).

2. 만성 두드러기와 음식물과 연관성

119명(50.6%)의 환자가 음식물에 의해 두드러기가 악화된다고 응답하였고, 생선류(54명, 45.4%), 조개류/갑각류 등의 해산물류(53명, 44.5%), 육류(52명, 43.7%) 및 인스턴트식품(40명, 33.6%)이 주된 원인 음식물군이었으며, 구체적인 음식물로는 고등어, 돼지고기/소고기, 새우/게, 조개, 술, 라면, 햄,

닭고기 등이 있었다(Fig. 1). 연령에 따른 원인 음식물의 차이는 없었고, 두드러기 중증도 점수 및 VAS에 따른 원인 음식물 차이도 없었다.

아스피린 과민증을 동반한 두드러기군에서 42명(51.9%)의 환자가, 아스피린 과민증을 동반하지 않은 군의 77명(50%) 환자가 음식물에 의한 두드러기 악화를 경험하였으며, 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 각 군에서 두드러기 악화의 주된 음식물을 살펴보았을 때, 두 군 모두 해산물, 생선, 육류 및 인스턴트 식품류가 높은 빈도를 차지하였지만, 채소류의 경우 아스피린 과민증이 동반된 두드러기군에서 유의하게 더 많은 빈도를 차지하였으며(8명(6.2%) vs. 4명(2.1%), $P=0.025$), 인스턴트식품은 아스피린 과민증이 동반되지 않은 군에서 더 높은 경향을 보였다(19명(14.7%) vs. 33명(16.9%), $P=0.008$). 살리실산 함유 음식물에 대해서는, 아스피린 과민증을 동반한 두드러기 환자의 29% (81명 중 23명)가, 아스피린 과민증을 동반하지 않은 환자의 17% (154명 중 26명)가 두드러기와의 관련성을 호소하였지만 통계적 유의성은 없었으며, 대표적인 살리실산 포함 음식으로는 맥주, 복숭아, 땅콩, 햄, 건포도, 오이, 포도, 꿀, 과일 요거트 등이 있었다. 그 외 다른 음식물에 대해서도 두 그룹간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

3. 음식물에 의한 악화를 경험한 만성 두드러기 환자군의 임상적 특성

음식물에 의한 악화를 경험한 만성 두드러기 환자군에서 알레르기 질환 동반율과 아토피 유병률이 유의하게 높았다

Table 4. Clinical characteristics in chronic urticaria patients according to food intolerance

	Chronic urticaria		P value
	The patients with food intolerance (n=119)	The patients without food intolerance (n=116)	
Sex (M/F)*	45/74	41/75	0.787
Age (years)	40.61±12.01	42.98±13.04	0.147
Disease duration (months)	54.82±62.93	40.58±51.88	0.063
History of allergic diseases (presence)*	88/116	63/113	0.001
Atopy (presence)*	83/119	65/116	0.032
Angioedema (presence)*	53/116	39/113	0.106
Severity score	8.57±2.40	7.91±2.85	0.059
VAS	6.48±2.97	5.82±3.08	0.103
ANA (P/N)*	31/72	21/78	0.198
Thyroid autoantibody (P/N)*	19/85	27/70	0.131
Total eosinophil count	160.30±139.37	162.03±160.54	0.917
Log total IgE (IU/mL)	4.96±1.25	4.72±1.31	0.161

*These values are analyzed by Chi-square test. VAS = visual analogue scale; ANA = antinuclear antibody; P = positive; N = negative; tIgE = total IgE.

Table 5. Comparison of clinical characteristics according to food intolerance in aspirin intolerant chronic urticaria and aspirin tolerant chronic urticaria groups

	AICU (n=81)			ATCU (n=154)		
	The group with food intolerance	The group without food intolerance	P value	The group with food intolerance	The group without food intolerance	P value
Sex (M/F)	19/23	11/28	0.167	26/51	30/47	0.615
Age (yrs)*	40.60±11.07	41.74±13.33	0.673	40.61±12.58	43.61±12.93	0.147
Disease duration (mo.)*	54.1±58.16	47.05±73.55	0.633	55.23±65.86	37.18±35.77	0.041
History of allergic diseases (presence)	38/42	23/39	0.002	50/77	40/77	0.129
Atopy (presence)	36/42	21/39	0.003	47/77	44/77	0.743
Angioedema (presence)	26/42	22/39	0.656	27/74	17/74	0.105
Severity score*	9.03±2.19	8.39±2.89	0.288	8.33±2.49	7.69±2.82	0.137
VAS*	6.80±2.39	5.28±3.25	0.024	6.31±3.24	6.08±2.99	0.651
ANA (P/N)	9/35	7/31	1.000	22/68	14/68	0.173
Thyroid autoantibody	5/36	8/31	0.353	14/68	19/66	0.319
Total eosinophil count*	177.29±115.47	134.79±127.84	0.120	151.04±150.73	176.00±174.10	0.344
Log[tIgE] (IU/mL)*	5.23±1.26	4.86±1.25	0.184	4.81±1.23	4.65±1.34	0.459
Total eosinophil count*	177.29±115.47	134.79±127.84	0.120	151.04±150.73	176.00±174.10	0.344
Log[tIgE] (IU/mL)*	5.23±1.26	4.86±1.25	0.184	4.81±1.23	4.65±1.34	0.459

*These values are presented as mean±standard deviation. AICU = aspirin intolerant chronic urticaria; ATCU = aspirin tolerant chronic urticaria; VAS = visual analogue scale; ANA = antinuclear antibody; P = positive; N = negative; tIgE = total IgE.

(75.9% vs 55.8%, 69.7% vs 56.0%). 또한, 음식물에 의한 두드러기 악화를 경험한 환자군에서 유병 기간이 긴 경향은 있었으나 통계적 유의한 차이는 없었으며(54.82±62.93 vs 40.58±51.88), 성별, 연령, 혈관부종 동반 유무, 항 핵항체 유무, 갑상선 자가항체 유무, 혈청 호산구 수, 혈청 총 IgE 항체치, 두드러기 중증도 점수, VAS 등도 통계적 유의한 차이는 없었다 (Table 4).

4. 아스피린 과민증 유무에 따른 각 아군에서 음식물에 의한 악화를 보인 환자군의 임상적 특성

아스피린 과민증을 동반한 두드러기 환자군의 경우, 음식물에 의한 악화를 보인 군에서 알레르기 질환의 동반율(90.5% vs 59.0%, P=0.002)과 아토피 유병률(85.7% vs 53.8%, P=0.003), VAS (6.80±2.39 vs 5.28±3.25, P=0.024)가 통계적으로 유의하게 높은 반면, 아스피린 과민증이 동반되지 않은

Table 6. Frequency of positive reactions to food allergens on skin prick test in patients with chronic urticaria (n=124)

Food	Positive skin prick test (%)	Food	Positive skin prick test (%)
Shrimp	16 (12.9)	Peanut	5 (4.0)
Crab	12 (9.7)	Buckwheat	3 (2.4)
Oyster	9 (7.3)	Rice	3 (2.4)
Codfish	8 (6.5)	Milk	3 (2.4)
Carrot	8 (6.5)	Abalone	2 (1.6)
Wheat	7 (5.6)	Strawberry	2 (1.6)
Egg	7 (5.6)	Chocolate	2 (1.6)
Salmon	6 (4.8)	Korean lettuce	1 (0.8)
Lobster	6 (4.8)	Chicken	1 (0.8)
Pork	5 (4.0)	Rye	1 (0.8)
Onion	5 (4.0)	Glutadin	1 (0.8)
Celery	5 (4.0)	Codonopsis lanceolata	1 (0.8)
Apple	5 (4.0)		

환자군에서는 음식물에 의한 악화를 보인 군에서 유병 기간이 유의하게 길었다(55.23±65.86 vs 37.18±35.77, P=0.041, Table 5).

5. 음식물 항원에 대한 피부단자시험 결과

피부단자시험을 시행 받은 138명의 환자 중, 47명(34.1%)의 환자에서 음식물 항원에 대해 양성 소견을 보였고, 이 중 8명의 환자만이 피부단자시험 소견과 병력 소견이 일치하였다. 양성 반응을 보인 주된 음식물 항원으로는 새우, 게, 굴, 고등어 등 해산물류 및 생선류였다(Table 6).

고 찰

만성 두드러기는 6개월 이상 거의 매일 반복적으로 두드러기가 발생하는 것으로, 환자의 40%에서 10년 이상의 경과를 보이는¹⁵⁾ 등 빈번한 재발과 함께 난치성의 임상 경과를 나타낸다. 최근 만성 두드러기에서 삶의 질에 대한 관심이 증가되면서 만성 두드러기의 발생기전 및 임상 특징을 규명하려는 연구가 활발하게 진행되고 있으나 아직 정확하게 밝혀지지 않았다. 일반적으로 만성 두드러기 환자의 70%가 원인을 모르는 특발성 두드러기이며, 이들의 30~40%에서는 자가 면역기전이 관여하는 것으로 알려져 있으며,¹⁵⁾ 일부에서는 음식물, 약물, 흡입성 항원, 식품 첨가제 등이 만성 두드러기의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{1,16)}

음식물에 의한 이상반응은 음식물이나 음식물 첨가제를 복용한 후에 발생하는 이상반응으로 면역학적 기전과 비면역학적 기전에 의한 것으로 나뉜다. 비면역학적 기전의 경우 음식물 불내성이 대부분을 차지하며, 이는 음식물 고유의 약리학적 성질이나 개인의 독특한 감수성과 관련이 있다.^{17,18)}

음식물 불내성 중에서 위알레르기 반응은 음식물 첨가제나 고농도의 히스타민을 포함한 음식, 그리고 아스피린과 같은 비스테로이드성 소염진통제를 복용한 뒤에 발생하는 것을 말하며, 아직까지 위알레르기 반응에 대한 병인기전은 불확실하다. 위알레르기 반응에 의한 만성 두드러기의 증상은 IgE 매개 반응과 달리 보통 4시간 이상의 잠복기를 가지고, 팽진의 원인 인자에 한 번 노출되면 더 이상의 접촉이 없더라도 며칠 동안 지속될 수 있고 10~14일 이상 위알레르겐을 중단한 이후에야 소실되는 특성을 보여¹⁹⁾ 제1형 알레르기 반응의 가능성이 매우 낮다.^{20,21)} 음식물 알레르기의 주요 증상으로는 두드러기, 혈관 부종, 아토피 피부염의 악화, 설사, 복통 등의 소화기 질환, 천식, 비염 같은 호흡기 질환과 결막염 등이 있으며, 이 중 두드러기 같은 피부 질환이 가장 흔하게 나타난다.²²⁾ 두드러기 환자에서 음식물 알레르기의 빈도는 보고자마다 다르지만 2.2~4.9% 정도인 것으로 알려져 있고, 만성 두드러기의 경우 1.4%로 더 낮게 보고된다.²³⁾ 하지만 실제 만성 두드러기로 병원을 방문하는 환자들 중 약 30~40%가 원인 음식을 정확하게 알지 못하지만 자신들의 증상이 섭취한 음식물과 관련이 있다고 생각하고 있으며,²⁴⁾ 설문지를 통한 본 연구에서도 환자의 50.6%가 음식물에 의해 반복적인 만성 두드러기의 악화를 경험하였다고 응답하였다. 물론, 본 연구 결과가 다른 타 연구와 비교하여 음식물과 두드러기의 연관성이 높게 평가된 경향이 있으며, 이는 설문 내용이 음식물에 의한 두드러기 악화 여부를 묻는 것으로 두드러기의 직접적인 발생 원인으로뿐만 아니라 두드러기에 영향을 미치는 악화 인자로서의 음식물의 관련성이 평가된 때문으로 생각된다. 또한 음식물 제거 식이 및 음식물 경구 유발검사를 시행하지 않아 음식물과의 관련성을 평가하기에는 제한점이 있는 것이 사실이다. 하지만, 설문지에서 음식물에 의해 두드러기가 악화되었다고 응답한 환자들은 동일 음식물에 대해 최소 3회 이상 두드러기 악화를 경험한 환자였으며, 병력 청취상 원인 음식 회피 후에는 두드러기 호전을 보였던 환자들이었다는 점을 고려할 때 음식물이 두드러기 악화에 상당 부분 관여하는 것으로 보여진다. 한편, 성인에서 음식물 알레르기 반응을 주로 일으키는 것은 땅콩, 생선, 조개류, 견과류 등으로 약 85% 이상을 차지하고 있는 것으로 알려져 있으며,¹⁸⁾ 본 연구에서는 만성 두드러기 환자를 대상으로 한 것이지만 고등어 등의 생선류, 돼지고기, 소고기 등의 육류, 새우, 게 등의 갑각류와 조개류가 많은 빈도를 차지하는 것으로 나타났다.

일반적으로 음식물 알레르기의 진단은 병력 청취를 통한 평가, 피부단자시험, 혈청 특이 IgE 항체 측정, 음식물 제거 식이 또는 음식물 경구 유발검사를 통해 이루어진다.²⁵⁾ 음식물 항원에 대한 피부단자시험의 경우, 보고자마다 많은 차이를

보고 있다. 민 등²⁶⁾은 15종의 음식물 알레르겐에 대한 피부 단자시험을 시행하여 급성 두드러기에서는 3.7%, 만성 두드러기에서는 17.7%의 양성율을 보고하였으며, 정 등²⁷⁾은 만성 두드러기 환자에서 음식물 항원 45종에서 48.3%의 양성율을, 김 등²⁸⁾은 음식물 항원 45종에서 급성 두드러기 환자의 50%, 만성 두드러기 환자의 56.7%의 양성율을 보고한 반면, 강 등²⁹⁾은 음식물 항원 9종에 대한 알레르기 피부단자시험에서 8%의 양성율을 보고하였다. 특히 Volonakis 등²⁹⁾은 만성 두드러기 소아 환자에서 음식물 피부단자시험상 31%에서 양성반응을 보였으며, 4% 환자에서만 경구 유발검사를 통해 확진하였다고 보고하였다. 본 연구에서도 34.1%에서 음식물 항원에 대한 피부단자시험에서 양성 소견을 보였지만, 병력 청취상 악화 요인으로 생각한 음식물과 일치하는 경우는 0.6%에 불과했다. 또한 음식물 알레르기를 예측함에 있어 피부단자시험의 양성 예측도가 50% 정도인 점²⁵⁾을 고려한다면, 만성 두드러기 환자에서 음식물 알레르기를 평가하기 위해서는 철저한 병력조사가 중요할 것으로 생각된다.

아스피린 및 비스테로이드성 소염진통제는 cyclooxygenase를 차단하여 아라키돈산에서 프로스타글란딘 생성을 억제하여 급성 두드러기 또는 혈관 부종의 직접적인 원인이 되기도 하며, 기존의 만성 두드러기를 악화시키거나, 음식물이나 운동에 의한 두드러기 악화의 보조 인자로 작용하기도 한다.³⁰⁾ 만성 두드러기 환자에서 아스피린에 의해 두드러기가 악화되는 경우는 20~30%인 것으로 알려져 있으며,³¹⁾ 본 연구에서도 만성 두드러기 환자의 34.5%에서 아스피린 과민성을 보여 유사한 결과를 나타내었다. 음식물 첨가제와 두드러기와의 관련성을 평가한 연구는 많지 않으나 일부에서 음식물 첨가제에 양성을 보이는 만성 두드러기 환자의 63%에서 아스피린에 과민반응을 보이는 것으로 보고하고 있으며,¹⁴⁾ 아스피린 과민증과 관련성을 보이는 음식물의 살리실산염을 정량할 수 없지만 저농도의 음식물에도 두드러기의 악화가 나타나는 것으로 보고하였다.³²⁾ 본 연구 또한 통계적 유의성은 없었으나 아스피린 과민성을 동반한 만성 두드러기 환자군에서 살리실산이 포함된 음식에 의해 두드러기가 악화되는 경향성을 보였으며, 특히 상추를 포함하여 살리실산이 많이 포함된 것으로 알려진 채소류의 경우, 아스피린 과민증이 동반된 두드러기 환자군에서 통계적으로 유의하게 두드러기 악화를 호소하였다. 따라서 아스피린 과민증이 동반된 만성 두드러기 환자는 살리실산이 포함된 음식물에 대한 주의 및 회피가 필요할 것으로 보여지나, 대상환자수가 적어 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서는 만성 두드러기 환자 중 음식물 알레르기와 연관성이 높은 환자들의 임상적 특징에 대해서 살펴보았다. 음식물에 의한 두드러기 악화를 경험한 만성 두드러기 환자

군에서 알레르기 질환 동반률 및 아토피 유병률이 유의하게 높았으며, 특히 음식물에 의한 두드러기 악화를 경험한 아스피린 과민증이 동반된 만성 두드러기군에서 그 관련성이 더 높았고, 이들 환자군에서 환자가 느끼는 임상 증상이 더 심한 것으로 나타났다. IgE와 결합한 FcεRI의 유전자 다형성에 따라 아스피린 과민증을 동반한 만성 두드러기의 발생과 히스타민 유리능의 증가를 보고한 최근의 두드러기 유전적 연구^{33,34)}도 아스피린 과민증을 동반한 만성 두드러기의 발생과 아토피 유무 및 혈청 IgE 항체치와의 연관성을 뒷받침한다. 따라서, 아토피를 동반하면서 심한 만성 두드러기를 호소할 경우, 아스피린 및 비스테로이드성 소염진통제에 대한 과민증 여부에 대한 확인과 함께, 음식물이나 음식물 첨가제에 의한 두드러기 악화 가능성에 대해 철저한 병력청취를 하는 것이 중요하다. 또한 아스피린 과민증을 동반하지 않으면서 음식물 악화를 경험한 환자군에서는 유병률이 유의하게 길었던 점으로 보아, 만성 두드러기의 지속 기간이 길면서 아스피린 과민증이 없는 환자에게서도 음식물 알레르기에 대한 가능성을 고려하여 병력청취를 할 필요가 있다.

결 론

설문지 조사 결과 만성 두드러기 환자의 50.6%에서 음식물에 의한 두드러기 악화를 경험하였으며, 생선류, 갑각류, 조개류, 육류, 인스턴트식품 등이 두드러기 악화의 원인 음식물이었다. 만성 두드러기 환자 중, 다른 알레르기 질환이 동반되거나 아토피가 있는 아스피린 과민증이 있는 두드러기 환자와 아스피린 과민증이 없지만 유병기간이 긴 경우 음식물에 의한 두드러기 악화를 경험하는 경우가 많아 이들 환자에게는 음식물 알레르기 가능성을 고려해 두고 철저한 병력 청취를 하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Monroe EW, Jones HE. Urticaria: an updated review. Arch Dermatol 1977;113:80-90
- 2) Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002;346:175-9
- 3) Kim BS, Jang HS, Jang BS, Kim MB, Oh CK, Kwon KS, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. Korean J Dermatol 2005;43:1053-9
- 4) Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:664-72
- 5) Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. Arch Dermatol 1983;119:636-40

- 6) Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61:316-20
- 7) Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-30
- 8) Michaelsson G, Juhlin L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. *Br J Dermatol* 1973;88:525-32
- 9) Schlumberger HD. Pseudo-allergic reactions to drugs and chemicals. *Ann Allergy* 1983;51:317-24
- 10) Settignano GA. The restaurant syndromes. *N Engl J Allergy Proc* 1987;8:39-46
- 11) Park CK, Choi JH, Park CW, Lee CH. A study of diet restriction in chronic idiopathic urticaria. *Korean J Dermatol* 2008;46:1155-62
- 12) Ye YM, Kim JE, Nahm DI, Kim SH, Suh CH, Nahm DH, et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis of chronic urticaria according to the aspirin sensitivity. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:194-9
- 13) Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21
- 14) Paul E, Gall HM, Muller I, Moller R. Dramatic augmentation of a food allergy by acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:844
- 15) Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74
- 16) Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97
- 17) Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1): 717-28
- 18) Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 540-7
- 19) Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484-7
- 20) Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369-81
- 21) Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:132-4
- 22) Lee KY, Kim KE, Jeong BJ. Immediate type reaction of food allergy confirmed by open food challenge test: Diagnostic value of history and skin test in food allergy. *J Korean Orthop Res Soc* 1997;7:173-86
- 23) Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988; 119:427-36
- 24) Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R, et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:155-8
- 25) Kang KS, Han HJ, Lee JO, Park CW, Lee CH. A study of food allergy in patients with urticaria. *Korean J Dermatol* 2004;42: 1106-13
- 26) Min TH, Hong CK, Ro BI, Chang CY. Allergen prick test reactivity in the patients with urticaria and atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 1987;25:587-98
- 27) Jung HG, Lee CH, Lee JJ. A study of pinprick test with food allergens in chronic urticaria. *Human Science* 1990;14:152-8
- 28) Kim WH, Kim KJ, Lee CJ. A study of pinprick test with food allergens in urticaria. *Korean J Dermatol* 1994;32:58-64
- 29) Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:61-5
- 30) Berkes EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:137-48
- 31) Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:123-7
- 32) Swain AR, Dutton SP, Truswell AS. Salicylates in foods. *J Am Diet Assoc* 1985;85:950-60
- 33) Bae JS, Kim SH, Ye YM, Yoon HJ, Suh CH, Nahm DH, et al. Significant association of FcepsilonRIalpha promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:449-56
- 34) Palikhe N, Kim SH, Yang EM, Kang YM, Ye YM, Hur GY, et al. Analysis of high-affinity IgE receptor (FcepsilonR1) polymorphisms in patients with aspirin-intolerant chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:250-7