

## 사과 알레르기 환자들의 임상적 특성과 원인 알레르겐의 규명

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

조현주 · 김주희 · 최길순 · 김정은 · 예영민 · 박해심

### Clinical Features of Patients with Apple Allergy and Identification of IgE-Binding Components of Apple

Hyun-Joo Cho, Joo-Hee Kim, Gil-Soon Choi, Jeong-Eun Kim, Young-Min Ye and Hae-Sim Park

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

**Background:** Hypersensitivity to *Rosaceae* fruits, especially apple, is often associated with birch pollinosis. As the sensitization to pollens has increased, apple allergy is more prevalent. However, the immunologic mechanism has not yet been evaluated in Korean adult patients.

**Objective:** This study was conducted to characterize the clinical features of apple allergy and to identify its IgE-binding components.

**Method:** Ten patients having apple allergy were enrolled. Skin prick tests to common allergens and pollens were performed. Serum specific IgE to apple was measured by ELISA, and IgE-binding components of apple allergen were identified by IgE immunoblot analysis.

**Result:** Most patients showed positive responses to alder/birch pollens by skin prick tests and high serum levels of specific IgE to apple by ELISA. The IgE-binding component of apple allergen with a molecular weight of 17 kDa was identified by IgE immunoblot in most patients. There was no significant difference in the level of specific IgE to apple between the patient group having oral allergy syndrome and the other group with additional systemic symptoms.

**Conclusion:** We confirmed that apple allergy can develop in pollen-sensitized patients because a 17-kDa allergen is assumed as Mal d 1 which shares a common allergenic determinant with Bet v 1 of birch pollen. (**Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:116-122**)

**Key words:** Apple, Birch pollen, Oral allergy syndrome, Pollinosis

## 서 론

꽃가루 항원에 감작되어 있는 환자들 중 일부에서 항원의 교차반응에 의해 신선한 과일이나 채소 섭취 후 알레르기 반응이 나타나는 현상은 매우 잘 알려져 있으며, 그 중 자작나무 꽃가루와 사과의 관련성이 가장 흔하게 보고되어 왔다.<sup>1,2)</sup> 흔하게 나타나는 알레르기 증상으로는 구강알레르기 증후군으로 원인 음식 섭취 후 즉시 입술과 구강점막, 연구개 주위로 소양감과 부종이 생기는 현상이다.<sup>3)</sup> 대개는 특별한 치료 없이 저절로 소실되는 가벼운 증상이지만, 드물게는 결막염이나 천식, 맥관부종, 담마진 심지어 아나필락시스까지도 동

반될 수 있는 것으로 보고되어 있다.<sup>2,4)</sup> 과일 알레르기가 있는 환자 중 매우 드물게는 화분에 대한 감작 없이 과일에 의해서만 알레르기 증상을 보이는 환자도 있는데, 이 경우에는 구강뿐만 아니라 전신을 침범하는 심한 증상을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

과일이나 채소에 의한 알레르기 증상의 유병률에 관한 연구는 화분증 환자가 흔한 유럽을 중심으로 이루어졌는데, Ebner 등<sup>6)</sup>은 자작나무 화분증 환자의 75%가 사과에 의한 구강 알레르기 증후군을 보인다고 보고하였으며, Bircher 등<sup>7)</sup>은 35%로 보고하였다. 우리나라에서는 1980년대부터 사과 알레르기가 몇 차례 보고되기 시작하였고,<sup>4,8)</sup> 화분증 환자를 대상으로 이루어진 Cho 등<sup>9)</sup>의 연구에서는 꽃가루 항원에 감작된 81명의 환자 중 17명이 사과에 의한 구강 알레르기 증후군을 나타냈다고 보고되었다. 근래 국내에서도 꽃가루에 대한 감작 인구가 점차 증가되고 있기 때문에<sup>10)</sup> 사과에 대한 알레르기의 유병률 또한 증가할 것으로 생각되나, 이에 관련된 면역학적인 연구가 우리나라에서는 이루어진 바가 많지 않다. 이에 저자들은 최근 1년간 사과 알레르기를 주소로 내원한 환자들의 임상 증상 및 면역학적 반응을 관찰하고자 본 연구

이 논문은 2009년도 교육과학기술부의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2009-00786746).

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지  
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스 내과학교실  
우: 442-721

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

E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2009년 11월 13일, 심사일: 2010년 3월 8일

게재확정일: 2010년 4월 13일

를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2008년 7월부터 2009년 8월까지 음식 알레르기를 주소로 본원 알레르기 내과로 내원한 환자들 중에 ImmunoCAP system (Phadia, Uppsala, Sweden)을 통해 사과에 대한 혈청 특이 IgE 항체가 양성( $\geq 0.35$  KU/L)이며 사과 섭취 후 다양한 알레르기 증상을 나타낸 환자 10명을 대상으로 하였다. 대조군은 알레르기질환의 병력이 없으며, 아토피가 없는 12명을 등록하였다. 혈청 총 IgE 항체치는 ImmunoCAP system (Phadia, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다.

### 2. 꽃가루에 대한 피부단자 시험

대상 환자들에게 영국의 Bencard사의 흡입항원을 이용하여 55종의 항원 시약을 이용하여 알레르기 피부시험을 시행하였다. 시험에 사용된 화분의 종류는 국내에 흔한 Alder, Birch, Mugwort, Ragweed, Orchard grass, Rye grass였다. 피부단자시험은 A/H 비가 2+ 이상인 경우를 양성 반응으로 간주하였으며 A/H 비의 범위 기준은 비율이 1 미만을 2+, 1~2 미만을 3+, 2~3 미만을 4+, 3~4 미만을 5+, 그 이상을 6+로 정의하였다.

### 3. 사과 항원의 추출

사과의 단백항원 농도를 높이기 위하여 사과의 껍질만을 얇게 분리하여<sup>11)</sup> 액체 질소로 급속 냉동하여 잘게 갈아 가루로 만든 후 phenol buffer (0.7 M Sucrose, 0.1 M KCL, 0.5 M Tris-HCL, pH 8.5, 50 mM EDTA, 1% PVPP, 40 mM DTT)에 1 : 4 w/v로 4°C에서 15분 간 섞은 후 동량의 phenol (pH 8.0, Tris-HCL saturated)를 첨가하여 30분간 18,000 g, 4°C에서 원심분리를 시행하였다. 다른 오염물질을 제거하기 위하여 상층액에서 3 mm 여과지를 이용해 부유물질을 제거하여 추출액을 만들었다. 추출액은 투석막(dialysis membrane)을 이용하여 72 시간 동안 투석하였다. 투석과정 후 4°C에서 12,000~15,000 rpm으로 20분간 다시 원심 분리하여 여과시켰다. 여과된 추출 용액을 동결 건조시키고 사용 전까지 -20°C에서 보관 후 면역효소측정법, SDS-PAGE 및 IgE-immunoblot에 사용하였다.

### 4. 면역효소법을 이용한 사과 특이 IgE 항체 측정

10  $\mu$ g/mL 농도의 사과 항원을 96-well microplate (Corning, NY, USA)에 well 당 100  $\mu$ L씩 넣고 4°C에서 12시간 이상 작용시킨 후 이를 0.05% PBS-Tween20으로 3회 세척하였다. 비특이적 결합을 방지하기 위해 10% fetal bovine serum-phosphate

buffered saline (FBS-PBS)을 각 well당 200  $\mu$ L씩 넣어 1시간 작용시켰다. 3회 세척 후 사과 알레르기 환자 10명의 혈청과 정상 대조군 12명의 혈청을 well 당 100  $\mu$ L씩 넣어 상온에서 2시간 작용시켰다. 다시 3회 세척 후 biotin-labeled goat anti-human IgE 항체(Vector Lab, Burlingame, CA, USA) 1 : 1,000 v/v를 well당 100  $\mu$ L씩 넣고 1시간 작용시킨 후 3회 세척하였다. 여기에 streptavidine-peroxidase (Sigma Co., St.Louis, MO, USA) 1 : 1,000 v/v를 well당 100  $\mu$ L씩 넣고 30분간 작용시킨 후 3회 세척하였다. 발색제(TMB: 3, 3, 5, 5-tetramethylbenzidine one tablet, phosphate citrate buffer 10 mL, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 2  $\mu$ L)를 well당 100  $\mu$ L씩 넣고 상온에서 15분간 발색 후 2NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>로 발색을 중지시키고 plate reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 정상 대조군의 평균값에 3배의 표준편차를 더하여 cut-off치를 산출하여 그 이상인 경우를 양성반응으로 간주하였다.

### 5. 면역효소억제시험(Inhibition ELISA)

대상 환자들 중, 사과 이외에 인삼을 섭취한 후 사과에 의한 증상과 유사한 콧물, 코막힘, 눈가려움증 등을 보였던 환자(환자 9)에서 사과와 다른 음식물 간의 교차 반응성의 가능성을 평가하기 위해 환자의 혈청을 이용하여 면역효소억제 시험을 시행하였다. 환자의 혈청에 억제제로 사과 조항원, 인삼, 키위, 밤을 각각 1, 10, 100  $\mu$ g/mL씩 가하여 4°C에서 12 시간 이상 반응시킨 후 이를 10  $\mu$ g/mL 농도의 사과 조항원이 부착된 microplate에 well당 50  $\mu$ L씩 넣고 1시간 작용시킨 후 상기 기술한 동일한 방법으로 효소면역측정법을 시행하였다. 억제제 대신 동량의 *Dermatophagoides pteromyssinus*를 대조군으로 하였다. 특이 IgE 항체 결합의 억제정도(%)는 [(대조군의 흡광도 - 억제제가 포함된 sample의 흡광도)/대조군의 흡광도]에 100을 곱한 값으로 정하였다.

### 6. SDS-PAGE 및 IgE-immunoblotting

사과에서 추출한 조항원을 20  $\mu$ g/mL의 농도로 하여 sample buffer (0.5 M Tris pH 6.8, glycerol, 10% SDS, 0.5% bromophenol blue, 2.5%  $\beta$ -mercaptoethanol)에 희석하고 5분 동안 가열하였다. 표지자(4-250 kDa, Invitrogen, San Diego, CA, USA)와 사과 항원을 4~20% Tris-glycine gel (Novex, Invitrogen, San Diego, CA, USA)에서 250 V, 2시간 동안 전기영동 하였다. 전기영동한 후, PVDF membrane (Millipore Co., Bedford, MA)에 200 mA로 2시간 전이시켰다. 비특이적 결합을 방지하기 위하여 5% skim milk-TBST (Tris buffered saline-Tween20)를 이용하여 1시간 동안 처리한 후 환자 및 대조군의 혈청으로 15시간 동안 4°C에서 작용시켰다. TBST로 3회 세척하고 alkaline phosphatase - conjugated goat anti-human IgE 항체(Sigma Co., St.

Louis, MO, USA)를 3% skim milk-TBST를 이용하여 1 : 1,000 v/v로 희석하여 상온에서 1시간 작용시켰다. 이후 TBST로 3회 세척한 후 각각의 membrane을 BCIP/NBT alkaline phosphatase substrate (Sigma Co., St. Louis, MO, USA) 용액에 넣고 단백대가 나올 때까지 반응시켰다.

7. 통계

통계적 분석은 SPSS (ver. 12.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였고, P값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 환자군과 대조군에서 사과에 대한 혈청 특이 IgE 항체치의 비교는 Mann-Whitney U test로 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

10명 중 6명이 여자였으며, 평균 나이는 39.8±13.2세였다. 10명의 환자 중 8명에서 사과 섭취에 의한 구강 알레르기 증상이 있었으며, 그 외 알레르기비염이 2명, 맥관부종이 3명에서 관찰되었다. 한 명의 환자는 사과 섭취 후 소화기 증상 및 맥관부종, 호흡곤란을 호소하여 다른 환자들에 비해 심한 임상양상을 보였다. 동반질환으로는 알레르기비염과 결막염이 가장 흔하게 나타났으며, 천식은 4명의 환자에서, 만성두드러기는 3명의 환자에서, 아토피피부염은 2명에서 진단되었다. 환자들은 사과 외에도 다른 과일이나 채소에도 동시에 알레르기를 가지고 있었으며 그 중 복숭아의 빈도가 10명 중 5명으로 가장 높았으며, 인삼 3명, 키위 2명, 생밤 2명, 자두 2명 등으로 나타났다. ImmunoCAP system을 이용하여 측정하

Table 1. Clinical characteristics of the patients with apple allergy

ID	Age	Sex	History of allergic diseases	Symptoms after apple ingestion	Additional food allergy	Total IgE (kU/L)	CAP-sIgE to apple (kU/L)
1	55	F	AR, AC	OAS	Peach, Apricot	366	6.36
2	30	M	AR, AC	OAS	Peach	57	1.42
3	24	F	AR, AD, AC	OAS	Peach, Ginseng	4,498	16.90
4	43	F	AR, AC, BA	OAS	Peach, Chestnut, Peanut, Tomato	116	2.51
5	41	F	AR, U	OAS, AE	Turban shell, Octopus	683	21.20
6	23	M	AR, U, BA	OAS, AE	Plum, Mango, Sesame leaf	79	1.91
7	32	F	AR, BA	OAS, AR	Peach, Ginseng, Kiwi, Chestnut	531	0.79
8	47	M	AR, AC	OAS, AD	Angelica gigas	296	9.79
9	64	M	AR, AC, U	AR, AC, AE	Ginseng	930	17.50
10	39	F	AR, AC, BA	AE, GI, U	Plum, Tomato	90	0.91

AR = allergic rhinitis; AC = allergic conjunctivitis; AD = atopic dermatitis; AE = angioedema; OAS = oral allergy syndrome; U = urticaria; GI = gastrointestinal symptom.

Table 2. Results of skin prick test in the patients with apple allergy

ID	Skin prick test					
	Alder	Birch	Mugwort	Ragweed	Rye grass	Orchard grass
1	5+	5+	6+	4+	1+	1+
2	5+	3+	2+	1+	1+	1+
3	4+	5+	1+	ND	1+	1+
4	6+	4+	1+	ND	1+	1+
5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	5+	5+	1+	1+	1+	1+
7	5+	5+	2+	3+	3+	3+
8	4+	4+	1+	1+	ND	ND
9	6+	4+	1+	1+	1+	ND
10	ND	1+	ND	1+	1+	ND

The variable used in skin prick test was the ratio to the histamine response (allergen wheal area/histamine wheal area); ND = not done.

였을 때, 모든 환자에서 혈청 총 IgE 항체가 증가되어 있었고, 사과에 대한 혈청 특이 IgE 항체가 0.79 KU/L에서 21.2 KU/L 까지 다양한 정도로 증가되어 있었다(Table 1). 구강알레르기만을 호소했던 환자들(환자 1~4)의 사과 특이 IgE의 평균은 6.80 KU/L였고, 구강 외 증상을 동반했던 환자들(환자 5~10)은 8.68 KU/L로써 통계적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다( $P=1.00$ ). 본 환자들을 대상으로 꽃가루에 대한 피부단자검사를 시행하였을 때 총 10명의 환자 중 9명에서 Alder, Birch의 수목 화분에 대해 3+ 이상의 강양성 반응을 나타내었으며 환자 1은 Mugwort, Ragweed 등 잡초 화분에 대해, 환

자 7는 잡초와 Rye grass, Orchard grass 등의 목초 화분에 동시에 강양성 반응을 보였다(Table 2).

2. 혈청 특이 IgE 항체치(ELISA)

추출한 사과항원으로 ELISA를 시행한 결과 총 10명의 대상 환자 중 9명의 환자에서 혈청 특이 IgE 항체치가 cut-off 치보다 유의하게 증가되었다( $P<0.05$ ) (Fig. 1). ELISA결과 또한 ImmunoCAP과 마찬가지로, 사과섭취에 의해 구강 알레르기 증상만을 호소했던 환자들과 구강 외 증상을 동반했던 환자들간의 사과 특이 IgE 치에는 의미 있는 차이가 없었다(1,188 vs. 1,116,  $P=0.81$ ).

3. 면역효소억제시험(Inhibition ELISA)

사과와 인삼에 대해서 전신적인 알레르기 증상을 보였던 환자 9의 혈청으로 사과와 다른 음식에 대한 면역효소억제 시험을 시행한 결과, 사과 조항원에는 유의한 억제반응이 관찰되었으나, 환자가 증상을 보이지 않았던 키위, 밤에는 억제반응을 보이지 않았으며, 환자가 증상을 나타내었던 인삼에 대해서는 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  농도에서 약 30% 억제 정도를 보여 대상 환자에서 사과와 인삼의 교차항원성은 크지 않은 것으로 생각되었다(Fig. 2).

4. 사과 항원에 대한 SDS-PAGE 및 IgE-immunoblot 검사

사과 항원을 이용한 SDS-PAGE 결과, 16, 17, 23~25, 34, 38, 53 및 68 kDa 부근에서 단백질이 관찰되었다(Fig. 3A). 10명의 환자의 혈청을 이용하여 IgE immunoblot 분석을 시행하였는데, 9명(90%)의 환자에서 17~18 kDa 크기의 뚜렷한 단백질대를 형성하는 것이 관찰되었다. 환자 3, 5, 9에서는 23 kDa

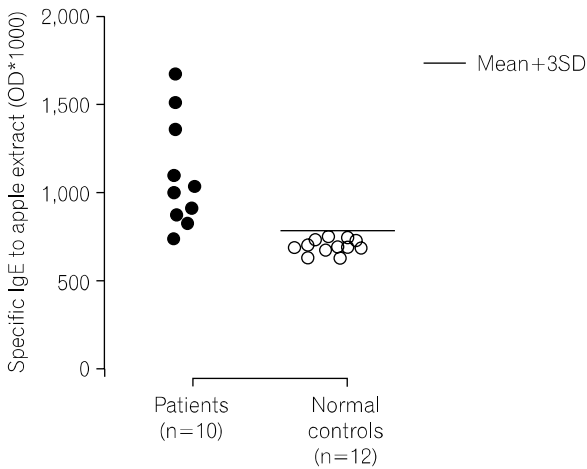


Fig. 1. Serum specific-IgE antibodies to apple extracts by ELISA in sera from 10 patients (●) with apple allergy and 12 normal controls (○). Horizontal bar indicates positive cut-off value (mean+3 standard deviation).

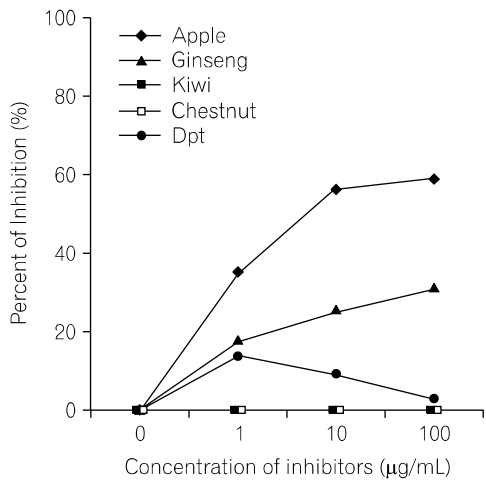


Fig. 2. Apple IgE-ELISA inhibition test with apple (◆) and other allergens including ginseng (▲), kiwi (■), chestnut (□) and *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt, ●) extracts. Dpt allergen extract was used as a negative control.

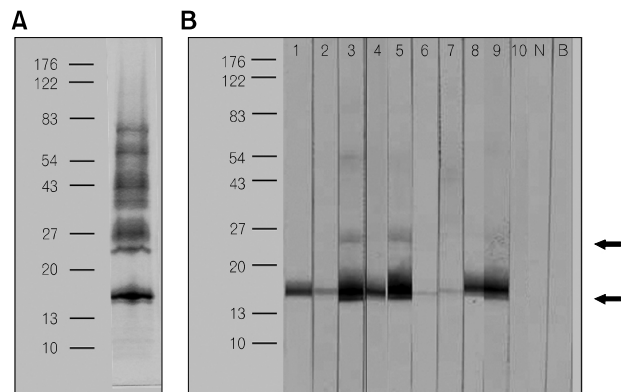


Fig. 3. 15% SDS-PAGE (A) and IgE binding components (B) of apple allergen extracts using sera from the patients with apple allergy. Lane 1~10 = apple allergic patients; N = normal control; B = buffer control.

의 흐린 단백대도 함께 관찰되었다. 그러나 정상 대조군에서는 어떠한 결합 단백대도 관찰되지 않았다(Fig. 3B).

## 고 찰

성인에 있어 과일이나 채소는 음식물 알레르기의 흔한 원인으로, 특히 화분에 감작 되어 있는 환자들 중 40~70%가 이러한 음식 알레르기를 가지고 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12)</sup> 꽃가루 알레르기 유병률의 전반적인 증가로 인하여 꽃가루와 항원성을 공유하는 여러 가지 음식에 대해 알레르기 증상을 나타내는 환자들 늘어나고 있으며, 특히 자작나무와 사과 항원의 상동성에 대해서는 많은 연구들이 진행되어 왔다.<sup>13)</sup> 대부분의 환자에서는 사과 등의 과일에 대해 구강 알레르기 증후군과 같은 가벼운 증상을 보이나, 비결막염, 천식, 후두부종이나 아나필락시스까지도 일으킬 수 있는 것으로 보고되어 있으며,<sup>2)</sup> 본 연구에서도 유사한 임상 양상을 나타내었다.

사과의 주된 알레르겐은 크게 네 가지로 명명되고 있는데, 자작나무의 주 항원이 되는 Bet v 1의 homologue인 Mal d 1 (17.5 kDa),<sup>14)</sup> thaumatin-like protein인 Mal d 2 (23 kDa),<sup>15)</sup> lipid transfer protein인 Mal d 3 (9 kDa)<sup>5)</sup>와 profilin인 Mal d 4 (14 kDa)<sup>16)</sup>이다. 지역이나 개인에 따라서 주된 항원성을 나타내는 단백질이 약간 다르며 이에 따라서 다른 임상 증상을 나타낼 수 있다. 일례로 유럽에서 이루어진 한 연구에 따르면<sup>17)</sup> 네덜란드, 오스트리아, 이탈리아 북부에서는 사과에 대해 알레르기 증상을 나타낸 환자들의 90% 이상이 구강에 국한된 경한 증상을 보였고 주된 항원은 Mal d 1으로 나타난 반면에, 스페인과 이탈리아 북부에서는 환자의 35% 이상이 전신적인 반응을 보였고 주된 원인 항원은 Mal d 3으로 상반된 결과를 보였다. 이는 지역별로 화분 종류의 분포가 다르기 때문인 것으로 보이는데, 자작나무가 매우 드문 스페인에서는 과일 알레르기가 Bet v 1에 대한 감작보다는 오히려 목초 화분과 더 연관성 있게 나타나고 있다.<sup>16)</sup> 본 연구에서 immunoblot 검사를 통해 우리나라 사과 알레르기 환자들의 IgE 특이 단백대를 직접 확인한 결과, 환자 10을 제외한 연구 대상이 된 모든 환자들에게서 17.5 kDa 크기의 주항원이 나타났고, 이 환자들은 모두 우리나라에 흔한 수목화분에 대한 피부단자 시험에서 강양성을 보였다. 반면, 환자 10은 피부단자 시험에서 수목 화분에 대한 강양성 반응이 없었으며 immunoblot 검사에서도 17.5 kDa의 단백대를 형성하지 않았고, 다른 환자들과는 달리 구강알레르기 증상 또한 보이지 않았다. 이와 같은 결과를 바탕으로, 구강알레르기 환자들 가지고 있는 17.5 kDa의 항원은 자작나무 항원인 Bet v 1과의 교차 항원성을 가지는 Mal d 1으로 추정되며, 이것이 환자들에게서 구강

알레르기를 일으키는 주된 원인 항원이 되는 것으로 생각된다. 일부 환자에서는 Mal d 2로 추정되는 23 kDa 단백질에도 IgE가 결합하는 것을 관찰할 수 있었다. Smole의 연구에 따르면, Mal d 2는 사과 알레르기가 있는 환자군에서 39% 정도로 Mal d 1에 비해서는 낮은 양성률을 나타내지만 열이나 변성에 강한 알레르겐으로 알려져 있다.<sup>18)</sup>

사과 알레르기 환자들은 여러 가지의 과일 및 채소에도 동시에 알레르기 증상을 보였으며 그 중 일부는 접촉에 의한 국소적인 구강 증상뿐만 아니라, 비결막염, 맥관부종, 담마진 등 다양한 전신적인 증상이 발생되었고, 천식이 있는 환자들은 천식 증상의 악화를 호소하였다. 그러나 구강 증상만 호소하는 환자들과 전신 증상을 동반하는 환자들 간의 사과 항원 특이 IgE치의 차이는 없었다. 오히려 환자 10의 경우, 피부 단자 시험에서 화분 알레르겐에 모두 1+ 이하의 반응을 나타냈으며, 사과항원을 이용한 ELISA나 immunoblot 검사에서도 사과 항원 특이 IgE를 규명할 수 없었으나 임상적으로는 다른 환자보다 전신적이고 심한 반응을 보였다. 자작나무 화분 항원에 대한 감작 없이 일어나는 사과 알레르기의 경우, lipid transfer protein (Mal d3)가 그 원인인 것으로 밝혀져 있으며, 이 경우에는 화분증이 동반된 환자들에 비해 더욱 강도가 심한 전신적인 반응을 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup> 따라서 환자 10에서는 Mal d3에 대한 알레르기 반응이 있는 것으로 추정되나 immunoblot 검사 상으로는 Mal d 3에 해당하는 9 kDa의 단백대를 확인 하지는 못했다. 이는 사과에서 단백 항원 추출 시에 Mal d 3의 농도가 너무 낮았거나 gel 상에서 염색이 잘 되지 않았을 가능성을 생각해 볼 수 있다.<sup>19)</sup>

최근에는 재조합 Mal d 1-4를 이용한 CRD (component resolving diagnosis)도 진단방법 중의 하나로 시행되고는 있으나<sup>20)</sup> 실제 알레르기와 감작상태를 구분하는 데는 아직 한계가 있다. 꽃가루 알레르기가 있는 환자들에서는 사과 항원에 대한 면역학적인 반응이 주로 수목화분에 대한 교차 반응의 결과로 나타나기 때문에,<sup>1)</sup> 환자들 사과를 섭취했을 때 실제 알레르기 반응을 일으키게 될지는 실험실적 방법으로 예측하기가 힘들다. 그러므로 주의 깊은 문진을 통해서 꽃가루 알레르기가 있는 환자들 사과나 다른 과일에 알레르기 증상이 있는지 확인하는 것이 중요하다. 특히 우리나라에서는 꽃가루 알레르기 환자에 있어서 인삼이 구강 알레르기 증후군을 일으켰다는 보고가 있었고,<sup>21)</sup> 본 연구에서도 꽃가루와 사과에 알레르기 증상을 보였던 환자들 중 3명이 인삼에 대해 알레르기 증상을 보였다. 비록 본 연구에서는 인삼과 사과의 교차 항원성을 명확히 밝히지는 못하였으나, 환자들의 임상 증상과 국내 화분증 환자를 대상으로 한 다른 연구의 인삼 피부단자 시험의 결과<sup>21)</sup>로 미루어 보아 인삼이 꽃가루와 관련하여 구강알레르기 증상을 유발할 가능성은 있다. 인

삼 외에도 우리나라에서 꽃가루 알레르기 환자에서 도라지에 대해 구강알레르기 및 아나필락시스를 나타낸 환자가 보고된 바가 있는데,<sup>22)</sup> 우리나라의 토속 음식 중에 꽃가루 알레르기 환자들에게 교차 항원성을 나타내는 음식이 있는지에 대해 지속적인 관심과 연구가 필요할 것이다.

사과 알레르기의 치료로서 정립되어 있는 지침은 없으나, 실제적으로 주로 행해지고 있는 방법으로는 원인 음식 및 교차 항원성을 가지는 음식을 회피하고, 일단 증상이 발생하면 대증적으로 치료하는 것이다.<sup>23)</sup> 구강에 국한된 경한 사과 알레르기의 경우 교차 항원성을 갖는 모든 음식의 섭취를 예방적으로 금하는 것은 일반적으로 권해지지 않는다. Crespo 등<sup>24)</sup>의 연구에 따르면 한 가지 이상의 과일에 알레르기 증상이 있는 환자들 중 피부단자시험이나 특이 IgE 치가 증가되어 있는 환자들에게 이중맹검 경구유발검사를 시행하였을 때, 환자의 8%만이 임상적으로 관련 있는 증상을 보였다. 그러므로 교차 항원성을 보이는 음식을 예방적으로 제한하기 보다는 환자의 병력을 자세히 청취하고 의심되는 원인 음식으로 경구유발검사를 하는 것이 환자를 위한 정확한 진단과 치료에 도움이 될 것이다. 또한 꽃가루 알레르기와 관련하여 사과 알레르기를 일으키는 항원은 대개 열이나 효소에 의해 쉽게 파괴되기 때문에 가공하거나 요리한 후에는 먹어도 무방하다고 알려져 있다. 그러나 열을 가한 후에도 T 세포에 반응하는 결정기는 남아 있어, 아토피피부염이나 습진이 있는 환자의 경우에는 원인 음식을 익혀 먹더라도 T 세포의 활성화에 의해 피부 병변이 악화 될 수 있으므로 주의해야 한다.<sup>25)</sup>

음식 회피 이외에 면역치료의 효용성 또한 논의되고 있는데, 화분증과 연관되어 발생한 구강 알레르기 증후군의 경우에는 자작나무 꽃가루 알레르겐으로 면역치료를 시행하면 꽃가루 알레르기 뿐만 아니라 구강알레르기증후군 증상이 호전될 뿐 아니라,<sup>26)</sup> 피부단자시험도 음성으로 전환된다<sup>27)</sup>는 연구 결과가 있었다. 국내에서도 Lee 등<sup>28)</sup>이 여러 가지 과일 및 생밤, 대추에 구강 알레르기 증후군을 호소하였던 환자를 면역치료를 통해 성공적으로 치료한 예를 보고한 바가 있다. 그러므로 꽃가루 알레르기가 있는 환자들 중, 교차 항원성을 갖는 과일에 대해 피부단자시험이나 특이 IgE 양성이면서 심한 임상적 증상을 보이는 경우에는 화분 알레르겐으로 면역치료를 고려해 볼 수 있을 것이다.

본 연구에서는 사과 알레르기가 있는 환자들에서 대부분 나타나는 17 kDa의 특이 IgE 결합 단백대를 확인하였다. 대부분의 환자에서 알레르기비염이 동반되었고 다양한 과일과 화분에 대해 동시에 알레르기를 가지고 있었다. 사과 알레르기의 주증상은 구강 알레르기 증후군 및 비염, 결막염이었으나 일부에서는 전신 두드러기, 복통, 호흡 곤란 등 중증 반응이 나타나기도 하였다. ImmuneCAP 및 ELISA로 측정 한 사과

항원에 대한 특이 IgE 치는 증상의 중증도와는 무관한 것으로 확인되었다.

## 결론

우리나라에서의 사과 알레르기는 수목화분에 대한 감각에 의해 대부분 Bet v 1과 항원성을 공유하는 17 kDa의 Mal d 1 단백질에 의해 일어나는 것으로 보이며, 사과 항원에 대한 특이 IgE치의 차이로 증상의 심각한 정도를 예측할 수는 없으므로, 화분증 환자에서 면밀한 과거력 문진을 통해 회피요법을 실시하는 것이 증상의 치료 및 예방에 가장 중요할 것으로 생각된다.

## 참고 문헌

- 1) Lahti A, Hannuksela M. Hypersensitivity to apple and carrot can be reliably detected with fresh material. *Allergy* 1978;33:143-6
- 2) Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy* 1988;61:41-6
- 3) Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:33-42
- 4) 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
- 5) Sanchez-Monge R, Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:514-9
- 6) Ebner C, Birkner T, Valenta R, Rumpold H, Breitenbach M, Scheiner O, et al. Common epitopes of birch pollen and apples-studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:588-94
- 7) Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:367-74
- 8) Shin DJ, Kim SO, Chang SI, Kang SY. A case of fruits allergy due to Rosaceae plants. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1990;10:261-5
- 9) Cho YS, Lim YJ, Lee JC, Kim SH, Lim KL, Yoo B, et al. Oral allergy syndrome in pollen-sensitized patients. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1998;18:458-65
- 10) Oh JW, Kang IJ, Kim SW, Kook MH, Kim BS, Cheong JT, et al. The association between the concentration of pollen and outbreak of pollinosis in childhood. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2009;19:4-11
- 11) Martinez A F-RM, Martinez J, Palacios R. Improvement of fruit allergenic extracts for immunoblotting experiments. *Allergy*

- 1997;52:155-61
- 12) Kivity S, Dunner K, Marian Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy* 1994;24:19-22
- 13) Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90
- 14) Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, Laimer da Camara Machado M, Susani M, Ebner C, Kraft D, et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:538-51
- 15) Inschlag C, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Ahorn H, Ebner C, Scheiner O, et al. Biochemical characterization of Pru a 2, a 23-kD thaumatin-like protein representing a potential major allergen in cherry (*Prunus avium*). *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:22-8
- 16) van Ree R, Fernandez-Rivas M, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:726-34
- 17) Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-8
- 18) Smole U, Bublin M, Radauer C, Ebner C, Breiteneder H. Mal d 2, the thaumatin-like allergen from apple, is highly resistant to gastrointestinal digestion and thermal processing. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:289-98
- 19) Herndl A, Marzban G, Kolarich D, Hahn R, Boscia D, Hemmer W, et al. Mapping of *Malus domestica* allergens by 2-D electrophoresis and IgE-reactivity. *Electrophoresis* 2007;28:437-48
- 20) Ebo DG, Bridts CH, Verweij MM, De Knop KJ, Hagendorens MM, De Clerck LS, et al. Sensitization profiles in birch pollen-allergic patients with and without oral allergy syndrome to apple: lessons from multiplexed component-resolved allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:339-47
- 21) Kim M, Choi E, Yoon T. Korean ginseng makes oral allergy syndrome in birch-sensitized respiratory allergy patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S187
- 22) Kim SH, Lee SM, Park HW, Cho SH, Min KU, Kim YY, et al. Chinese Bellflower root anaphylaxis: IgE-binding components and cross-reactivity with mugwort and birch. *Korean J Intern Med* 2009;24:279-82
- 23) Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009;58:485-91
- 24) Crespo JF, Rodriguez J, James JM, Daroca P, Reano M, Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy* 2002;57:946-9
- 25) Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, Jahn-Schmid B, Antonia YD, Alter M, et al. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:242-9
- 26) Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368-73
- 27) Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003;58:435-8
- 28) Lee KH, Lee YW, Hong CS, Park JW. A case of successful immunotherapy in the oral allergy syndrome. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:150-2