

소아알레르기 호흡기: 제 20 권 제 4 호, pp292~296, 2010년

반복적인 두드러기를 주소로 내원한 4세 남아에서 발견된 글루텐 알레르기 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소

박현빈 · 최봉석 · 김미나 · 홍정연 · 이경은 · 이용주 · 백지영 · 김경원 · 손명현 · 김규연

=Abstract=

A Case of Gluten Allergy in a 4-Year-Old Boy With Recurrent Urticaria

Hyun Bin Park, M.D., Bong Seok Choi, M.D., Mi Na Kim, Jeong Yeon Hong, MSc.
Kyung Eun Lee, Ph.D., Yong Ju Lee, M.D., Ji Young Beak, M.D.
Kyung Won Kim, M.D., Myung Hyun Sohn, M.D. and Kyu-Earn Kim, M.D.

*Department of Pediatrics and Institute of Allergy
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Wheat is the most widely cultivated grain and an important source of food and dietary protein. Wheat proteins are classified based on extraction in different solvents, which are albumin, globulin, prolamin (gliadin) and glutenin. The term 'gluten' contains approximately equal amounts of gliadin and glutenin and is the major determinant of the properties of wheat flour conferring cohesiveness and viscoelasticity that allows its dough to be processed into many kinds of food. Gluten is known to be responsible for triggering celiac disease and wheat allergy. Wheat allergy is primarily an IgE-mediated response. Clinical manifestations of wheat allergy are similar to those of other food allergies, with symptoms on the skin, gut and respiratory tract. Recent studies have shown that IgE to gliadin can be an indicator for risk of severe immediate reaction-like anaphylaxis and wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis (WDEIA). However, current in vitro test reagents for the diagnosis of wheat allergy mainly contain water-soluble wheat protein and a small amount of gluten, so there are some limitations to diagnose gluten allergy. Furthermore, there is no acceptable method to measure gluten in food products for preparing effective gluten-free diet. To overcome these limitations and to improve quality of life of wheat allergy sufferers, more work is needed. We report a case of a 4-year-old boy with gluten allergy who presented with urticaria after ingestion kneaded wheat flour with a brief review of the literature. [*Pediatr Allergy Respir Dis (Korea) 2010;20:292-296*]

Key Words : Wheat allergy, Gluten allergy, Gluten, Gliadin

서 론

밀은 인류가 가장 많이 가공하고 소비하는 농작물 중 하

접수: 2010년 9월 10일, 승인: 2010년 11월 2일
책임저자: 김규연, 서울특별시 강남구 언주로 612
강남세브란스병원 소아과학교실
Tel: 02)2019-3353 Fax: 02)3461-9473
E-mail: kekim@yuhs.ac

나이며, 일반적으로 빵이나 다른 구워진 제품, 국수와 같은 면류로 소비되며, 중동 지역이나 북아프리카에서는 찐다 말린 밀가루로 만든 음식이나 으갠 밀로 만든 음식으로도 소비된다.¹⁾ 임상적으로는, Celiac 병 및 밀 알레르기의 원인으로 중요하다.²⁾ Celiac병은 밀의 성분 중 gluten 섭취에 의해 유발되는 자가면역질환으로 주로 어린 영아에서 만성 설사, 구토, 복부 팽만 등의 증상 및 염증 반응으로 인한 소장 점막

의 편평화를 일으키게 되는 병으로, 인구의 1%까지 나타나 는 것으로 보고되어 있다.²⁾ 밀 알레르기도 소아의 1% 가량 에서 나타난다고 알려졌으나³⁾ 최근 연구들에 의하면 4세 소아의 4% 가량이 밀에 감작되어 있으며,⁴⁾ 15세 미만의 소 아에서는 1% 이상에서 밀에 대한 알레르기 반응을 사각하 는 것으로 나타나⁵⁾ 이전에 비해 더 중요한 문제로 대두되고 있다.

밀은 크게 녹말, 단백질, 섬유질 세 부분으로 이루어져 있 으며, 그 중 단백질은 각기 다른 추출물에 의해 크게 네 가지 로 분리되는데 albumin, globulin, prolamin, glutenin이 그 것이며⁶⁾ 밀의 prolamin을 gliadin 이라고 한다. 밀가루와 물을 섞어서 반죽을 하게 되면 녹말이 씻겨 나가면서 점착 력이 있는 덩어리가 되는데, 이 덩어리를 'gluten'이라고 한 다. Gluten은 거의 동일량의 gliadin과 glutenin으로 이루어 져 있고, 밀 알레르기를 일으키는 주요한 항원 성분으로 알 려져 있다.

식품알레르기는 임상 증상 및 음식 섭취 후 반응이 나타 나기까지의 시간을 기준으로 즉시 반응과 지연 반응으로 나눌 수 있다. 즉시 반응은 음식 섭취 후 수 시간 이내에 나타 나며 IgE 매개반응으로 알레르기 피부시험, 혈청 특이 IgE 검사, 식품유발검사에 양성을 나타낸다. 두드러기, 혈관부 종, 아나필락시스, 오심, 구토, 설사, 비염 등의 증상이 생길 수 있다. 반면 지연 반응은 음식 섭취 후 수 시간 이후부터 1-2일 이내에 증상이 나타나며 T세포 매개 반응으로 아토피 피부염의 악화 등과 같은 피부 증상이 흔하고 첩포시험에 양성을 보일 수 있다. 밀 알레르기는 이중 즉시반응이 더 주된 반응이다.

그 동안 국내에서는 밀 알레르기에 대한 보고는 거의 없었고, 소아에 대한 보고는 더욱 그러하다. 저자들은 gluten 덩어리를 이용한 경구유발시험을 통해 확진된 gluten 알레르기 환자 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 최○○, 남아, 4세

주 소: 생후 1년 9개월경부터 시작된 반복적인 두드러기
과거력: 환아는 재태연령 39주에 3.15 kg으로 정상 질 식분만으로 출생하였다. 출생력상 특이 소견 없고 특별한 약 물 복용력은 없었다.

가족력: 아버지가 감각류에 식품알레르기가 있다.

현병력: 본 4세된 남자 환아는 내원 1달전 계란 흰자 및

냉면을 먹고 두드러기 발생한 적이 있었으며, 생후 1년 9개 월경부터 전신에 산발적인 잦은 두드러기를 보여 내원하였 다.

진찰 소견: 내원 당시 신체 검진상 체중은 17 kg (25-50 백분위수), 신장 98 cm (25-50백분위수)이었다. 혈압 은 98/60 mmHg, 맥박수는 80회/분으로 활력징후는 정상 이었다. 환아는 아파 보이지 않았고 의식은 명료하였다. 흉 부는 대칭적으로 팽창하였고 흉부 함몰은 없었다. 흉부 타진 에서 이상 소견 보이지 않았고 청진상 폐음은 깨끗하게 들 렸고 나음이나 천명음은 들리지 않았다. 심박동은 규칙적이 었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 및 사지, 신경학적 진 찰소견은 정상이었다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 5,570/mm³, 혈색 소 13.5 g/dL, 혈소판 256,000/mm³ 이었고, 총호산구 180/mm³, IgE 478 kIU/L, IgG/A/M 1003/164/136 mg/dL, multiple antigen simultaneous test (MAST, 녹 십자 MS) 34종 검사에서 난백 1 (Low), 밀 2 (Moderate) 소견을 보였으며, uniCAP (Pharmacia-Upjohn, Uppsala, Sweden) 검사에서 난백 1.29 kIU/L, 밀 1.51 kIU/L 소견 을 보였고, 우유, 보리, 메밀, 땅콩, 콩에는 음성 소견을 보였 다. 간기능 및 총 콜레스테롤 수치 등 다른 생화학적 검사는 정상이었다. 시중에 판매되고 있는 밀가루를 구입하여 0.05 M Tris-HCl, 0.5M sodium chloride buffer, pH 8.5와 함 께 상온에서 60분간 현탁시킨 후, 15분간 원심분리하여 상 층액을 제거하고 분리된 pellet으로 동일과정을 한 번 더 반 복하여 이렇게 얻은 pellet은 다시 70% Ethanol과 함께 섞 은 후 50분간 현탁시키고 원심분리를 통해 상층액을 분리하 여 gliadin extract를 얻었다. 상층액을 분리하고 남은 pellet 에 glutenin extract buffer를 함께 넣고 100°C 끓는 물에 5분간 가열한 뒤 15분간 원심분리 한 후 상층액을 분리하여 glutenin extract를 얻었다.⁷⁾ 이렇게 얻어진 gliadin과 glu- tenin 추출액을 sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)를 이용하여 단백질포 를 알아보았고, gliadin, glutenin은 26-115 kD에서 단백 질이 관찰되었다.(Fig. 1) 환아 혈청 내의 gliadin과 glutenin 에 대한 특이 IgE를 enzyme-linked immunosorbent as- say (ELISA)를 이용하여 측정하였으며, gliadin과 glutenin 특이 IgE이 모두 존재함을 확인할 수 있었다.(Table 1)

개방경구유발시험: 환아는 시중에서 구입한 밀가루에 아무 것도 넣지 않고 뜨거운 물반죽을 한 후 찜통에 쪄서 만든 밀가루 덩어리를 0.5 g, 1 g, 2 g, 2.5 g의 순서로 30분 간 격을 두고 먹었다. 총 6 g을 먹고 1시간 경과 후 얼굴, 몸통,

팔다리에 두드러기가 발생하여 페니라민 근주 후 증상 호전되어 귀가하였다. 이후 1주 후 다시 내원하여 시중에서 판매

Table 1. Measurement of Serum Specific IgE Antibody to Gliadin/Glutenin from Wheat Flour.

Sample	Patient (O.D)	Control (O.D)	P-value
Gliadin	0.3495	0.079	0.0047
Glutenin	0.4675	0.102	0.0411

하는 90% gluten 함유된 가루로 만든 덩어리를 0.5 g, 1 g, 2 g 순서로 30분 간격으로 총 3.5 g (gluten 3.2 g)을 먹고 30분 경과 후 얼굴, 몸통, 팔다리에 두드러기 발생하여 (Fig. 2) 동량의 페니라민을 근주하고 증상 호전되었다. 두 번의 유발시험에서 천명과 호흡곤란 등의 증상이나, 1-2일 내의 지연반응은 관찰되지 않았다.

경과 및 치료: 이후 환이는 회피요법을 시행하면서 정기적으로 추적 관찰 중이다.

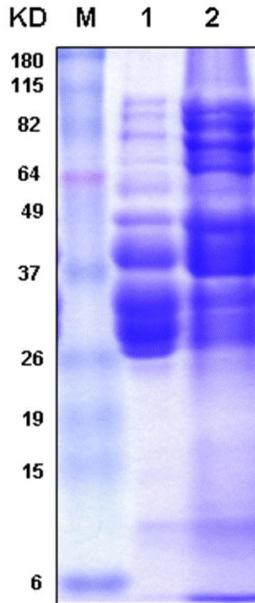


Fig. 1. SDS-PAGE analysis of Gliadin and Glutenin from wheat flour. M, Molecular weight marker; Lane1, Gliadin; Lane2, Glutenin.

고 찰

최근 연구들에 따르면 밀 알레르기는 이전 자료들에서 알려졌던 것보다 더 빈번하게 발생한다고 하며 전체 식품알레르기의 20% 가량까지 차지한다는 보고가 있다.⁸⁾ 밀의 성분 중 다양한 수용성(water-soluble) 단백질이 밀 섭취 후에 알레르기 반응을 보인 환자들의 혈청의 IgE 항체와 결합한다는 보고가 있으나⁹⁾ 비수용성(water-insoluble) 분획인 gluten 단백질은 음식의 점착력 및 탄력성을 주어 특히 다른 많은 음식의 가공에 이용되고 있으며, 또한 알레르기 증상을 일으키는 주된 원인으로 알려져 있다.¹⁰⁾

밀 알레르기는 다른 식품알레르기와 비슷하게 피부, 소화기, 호흡기계 증상을 나타내지만 다음과 같은 특징이 있다.⁸⁾ 첫째, 밀 알레르기는 영아, 소아에서 좀 더 빈번하게 일어나며 비교적 증상이 경한 피부 증상이 가장 두드러지는 증상이라는 점과, 둘째, 소아에서는 성인에 비해 비교적 적은 용량에서 증상이 나타나지만 나이가 들면서 종종 증상이 호전되는 경우가 많다는 점이다.^{2, 10)} 본 증례의 환이는 1년 9개월경부터 반복된 두드러기를 주소로 내원하였으며 병력



Fig. 2. Skin findings after challenge of 3.2 g of gluten. Multiple Wheals and surrounding erythematous rash were seen on face (A), and trunk (B).

청취를 통해 밀 알레르기가 의심되어 개방경구유발시험으로 확진 되었다. 만성적인 두드러기 증상을 보이는 경우에 원인이 밝혀지지 않는 경우가 많지만, 2-7% 가량에서 식품에 의한 이상 반응에 의해 생길 수 있으므로¹¹⁾ 식품알레르기에 대한 자세한 병력 청취 및 검사가 필요할 것으로 생각된다.

밀 알레르기의 치료는 Celiac병에서와 마찬가지로 회피요법이 유일하게 효과적인 치료 방법으로 알려져 있다. 그러나 앞서 언급한 것처럼 gluten은 다양한 식품 가공에 사용되기 때문에 완전히 회피한다는 것은 매우 어려운 일이다. 그래서 gluten이 가공에 이용된 식품에서는 gluten함유 여부를 꼭 표시하도록 하고 있다. 또한 본 증례에서 환아는 3.2 g의 gluten을 먹어도 증상이 일어났으며 이는 비교적 적은 용량에서 증상이 유발된 것으로 이전의 연구 결과들과 일치한다.^{8, 12, 13)}

밀의 gluten 단백질은 밀 알레르기 증상을 일으키는데 관여하는 것으로 알려져 있는데,¹⁰⁾ 특히 그 중 gliadin은 경구 유발시험을 했을 때 즉시 반응이 나타나는지에 대한 여부 및 밀 의존성 운동 유발 아나필락시스(Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis, WDEIA)와 같은 심한 증상 발현을 예측하는데 유용하며,^{10, 14)} 특히 ω -5 gliadin에 대한 IgE 분석이 밀 알레르기에 진단적 가치가 있다고 보고된 바 있다.⁹⁾ 본 증례의 환아도 gliadin 특이 IgE가 검출되었고 유발 시험에서 즉시 반응을 나타내어 이전 보고와 일치하는 부분이 있다. 그러나 밀 의존성 운동 유발 아나필락시스 등의 심한 증상 유발에 대하여는 추후 관찰이 필요할 것으로 보인다.

본 환아에서는 MAST 및 CAP검사서 밀에 대한 반응이 미약하게 측정되었는데, 사용한 검사 시약 성분이 주로 밀 protein중 수용성 분획으로 구성되어 있었고 비수용성 분획인 gluten, 그중에서도 gliadin은 소량 포함되어 있었기 때문에 설명될 수 있을 것이다.¹⁵⁾ 본 환아의 경우 CAP상에서 밀 1.51 kIU/L로 측정되었으며, 진단적 의미가 있는 26 kIU/L에는 크게 미치지 못하였다. 최근에는 기존 시약의 이러한 한계를 보완하기 위해 gliadin에 대한 IgE를 측정하는 방법이 개발되어 있어 진단에 도움이 될 수 있다(ImmunoCAP, Phadia, Sweden). 또한 본 증례에서는 시판되고 있는 다목적용 밀가루에서 얻은 gliadin과 glutenin 추출액의 SDS-PAGE상 26-115 kD 부위에서 단백질이 관찰되었고, 이전 연구들에서 밀 알레르거나 제빵사 천식을 일으키는 것으로 알려졌던 수용성 분획 단백질인 α -amylase inhibitor (54 kD), acyl CoA oxidase (27 kD), serpin (40

kD) 등도 이 부위에 해당한다.^{1, 9)} 이러한 수용성 분획 단백질이 밀 섭취 후 알레르기 반응을 일으키는데 얼마나 기여하는지는 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 보인다.

환아 혈청 내의 gliadin과 glutenin 특이 IgE는 ELISA 방법으로 확인하였는데 소아에서는 IgE 반응이 매우 다양하다고 알려져 있으며,²⁾ 밀 품종에 따른 차이도 있을 수 있다.¹⁶⁾

소아에서 밀 알레르기는 비교적 가벼운 피부증상이 주로 나타나지만, 아나필락시스와 같은 심각한 증상도 나타날 수 있다.¹⁷⁾ 이러한 위험성에 대한 인식 및 밀 알레르기를 일으키는 주요 항원의 구조 및 특성에 관한 연구를 통해 IgE 결합 부분에 대한 규명이 더 이루어져야 할 것이며, 또한 식품에서 정확한 gluten 분석을 통한 효과적인 gluten제거 식이요법이 가능하다면 밀 알레르기 환아의 삶의 질이 개선될 수 있을 것이다.

요 약

저자들은 잦은 두드러기를 호소했던 소아에서 발견한 gluten 알레르기 환아 1례를 경험하였기에 밀 단백질분석 및 고찰을 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1712-26.
- 2) Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Mäki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A, et al. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:559-75.
- 3) Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006;117:2175-82.
- 4) Ostblom E, Lilja G, Ahlstedt S, van Hage M, Wickman M. Patterns of quantitative food-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children. *Allergy* 2008;63:418-24.
- 5) Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:238-43.
- 6) Osborne TB. The vegetable proteins. London: Longmans Publications, 1924:154.

- 7) Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:10-22.
- 8) Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S251-7.
- 9) 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.
- 10) Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy* 2008;63:1536-42.
- 11) Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004;64:2515-36.
- 12) Rasanen L, Lehto M, Turjanmaa K, Savolainen J, Reunala T. Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy* 1994;49:871-6.
- 13) Varjonen E, Vainio E, Kalimo K, Juntunen-Backman K, Savolainen J. Skin-prick test and RAST responses to cereals in children with atopic dermatitis. Characterization of IgE-binding components in wheat and oats by an immunoblotting method. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1100-7.
- 14) Daengsuwan T, Palosuo K, Phankingthongkum S, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O, Alenius H, et al. Ig E antibodies to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2005;60:506-9.
- 15) Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Antigliadin IgE—indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:386-91.
- 16) Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:205-9.
- 17) Pourpak Z, Mansouri M, Mesdaghi M, Kazemnejad A, Farhoudi A. Wheat allergy: clinical and laboratory findings. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:168-73.