

# 면역글로불린 E 매개 밀 알레르기의 업데이트

황윤하,<sup>1</sup> 김정희<sup>2</sup><sup>1</sup>부산성모병원 소아청소년과, <sup>2</sup>인하대학교 의과대학 소아청소년과학교실

## Update of immunoglobulin E-mediated wheat allergy

Yoonha Hwang,<sup>1</sup> Jeong Hee Kim<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Hospital, Busan; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Wheat allergy is one of the common causes of food allergies in children. The prevalence varies by age and country, and is known to be 0.04%–0.97% globally and 0.2%–1.3% in Korea. Wheat allergy usually appears with skin symptoms within 2 hours after ingestion, and in severe cases, it causes systemic symptoms and anaphylaxis. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, a serious wheat allergy, may occur after wheat consumption along with cofactors, such as exercise, alcohol, aspirin and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Wheat allergy is confirmed by oral food challenge. However, the challenging test is difficult to perform, although it is a confirmative diagnostic method. With the development of component resolved diagnostics,  $\omega$ -5 gliadin specific immunoglobulin E (sIgE) along with wheat sIgE are useful for diagnosis of it. Wheat allergy should be differentiated from oral mite anaphylaxis or cross-reactivity to grass pollen allergy. It is recommended to avoid foods containing wheat, however, recently, efforts are being made to improve quality of life with oral immunotherapy. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2024;12:9-16)

**Keywords:** Wheat hypersensitivity, Food hypersensitivity, Immunotherapy, Child

### 서론

밀(*Triticum aestivum*)은 벼과(Poaceae) 밀속으로 분류되는 1년생 초목이다. 밀은 즉시형 식품알레르기의 주요 원인 중 하나이며, 세계에서 가장 생산량이 많은 곡물이다! 국내에서는 식단의 서구화로 밀 소비량이 증가하고 있어 알레르기에서의 중요성도 증가하고 있다.<sup>2</sup>

밀과 연관된 질환은 크게 알레르기와 자가면역질환으로 나눌 수 있다. 자가면역질환으로는 실리악병, 포진피부염이 있으며, 알레르기는 immunoglobulin E (IgE) 매개와 비IgE 매개로 분류한다. IgE 매개 질환은 식품알레르기와 호흡기 알레르기, 접촉 두드러기가 있다. 비IgE 매개 질환에는 호산구 식도염, 호산구 위장염이 대표적이다. 식품알레르기에는 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스, 밀 의존 운동 유발 아나필락시스(wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, WDEIA) 등이 포함된다. 호흡기 알레르기는 제빵사천식(Baker's asthma)과 제빵사비염(Baker's rhinitis)이 있다(Fig. 1).<sup>3</sup>

### 본론

#### 1. 역학

밀 알레르기 유병률은 연령, 지역, 진단 방법 등에 따라 다양하게 보고된다. 최근 메타 분석에서는 전 세계적으로 스스로 진단한 경우 0.63%, 의사에게 진단받은 경우 0.70%, 피부단자시험으로 진단한 경우 0.22%, 특이 IgE 수치로 진단한 경우 0.97%, 식품유발시험으로 진단한 경우 0.04%로 보고하고 있다.<sup>4</sup>

국내 유병률은 조사 방법과 연령에 따라 차이가 있어 0.2%–1.3%로 보고하고 있다.<sup>5-7</sup> 2017년 18세 이하 국내 다기관 소아청소년 연구에서 즉시형 식품알레르기의 원인 중 밀은 2세 미만에서는 우유, 계란에 이어 세 번째 흔한 원인인 반면 7–12세 연령에서는 호두, 메밀, 땅콩에 이어 네 번째로 흔한 원인이었다.<sup>8</sup> 2020년 식품알레르기 소아와 성인 대상 단일 기관 조사(2,733명)에서 밀 알레르기는 계란, 우유에 이어 세 번째로 흔한 원인이었다.<sup>9</sup> 아나필락시스의 경우, 2016년 국내 다기관 소아 연구에서 식품 원인 중 밀은 계란, 우유,

Correspondence to: Jeong Hee Kim <https://orcid.org/0000-0002-7054-8552>  
Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea  
Tel: +82-32-890-3618, Fax: +82-32-890-2844, Email: kimjhmd@inha.ac.kr  
Received: November 13, 2023 Revised: November 24, 2023 Accepted: November 24, 2023

© 2024 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/>).

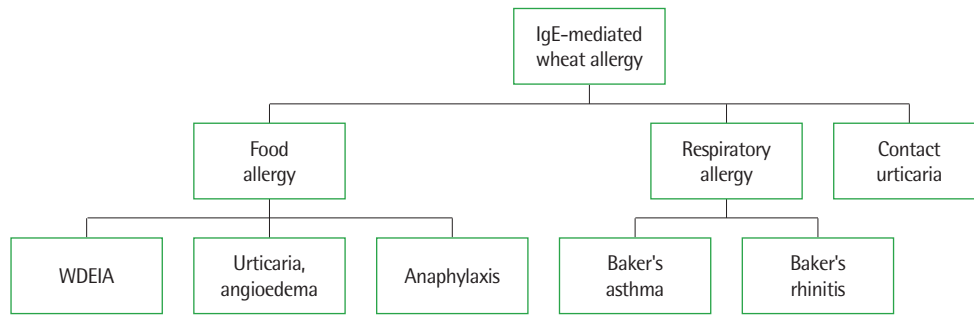


Fig. 1. IgE-mediated wheat allergy. WDEIA, wheat dependent exercise induced anaphylaxis.

견과류에 이어 네 번째로 흔한 원인이었고,<sup>10</sup> 2020년 단일 기관 연구에서는 745명의 18세 미만을 대상으로 계란, 우유에 이어 세 번째 흔한 원인이었다.<sup>9</sup>

2. 항원

1) 밀 단백질

밀은 밀가루의 형태로 이용되며, 성분 및 함유량은 품종이나 재배 조건에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 당질(주로 전분)이 67%~75%, 단백질이 8%~12%, 지질이 1%~2%, 그 외 비타민이나 미네랄이 포함되어 있다. 밀 단백질은 크게 염가용성 단백질과 염불용성 단백질로 분류한다. 염가용성 단백질은 밀 단백질의 약 15%를 차지하며, 알부민, 글로불린, 다양한 효소 등을 포함하고 있다. 약 85%를 점하는 염불용성 단백질은 글루텐과 소량의 기타 단백질로 이루어져 있다. 프롤라민이라고 불리는 글루텐은 알코올에 녹는 글리아딘과 알칼리 용액에 녹는 글루테닌으로 나뉘며 이는 모두 물과 중합해서 탄력성을 띠게 된다.<sup>11</sup>

2) 밀 항원

현재까지 약 40여 종의 밀 단백질이 항원으로 발견되었다. 그중 Tri a 12 (profilin), Tri a 14 (lipid transfer protein, LTP), Tri a 15, 28, 29, 30 ( $\alpha$ -amylase inhibitor), Tri a 18 (agglutinin), Tri a 25 (thioredoxin), Tri a 32 (1-cys-peroxiredoxin), Tri a 33 (serpin), Tri a 34 (glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase), Tri a 35 (dehydrin), Tri a 39 (serine protease inhibitor-like protein) 등 대부분 염가용성 단백질이 제빵사천식과 즉시형 밀 알레르기 항원으로 밝혀졌다. 반면 WDEIA에서는 Tri a 19 ( $\omega$ -5 gliadin), Tri a 26 (HMW-glutenin) 등 염불용성 단백질이 흔한 항원이다.<sup>3</sup>

3. 임상 증상

일반적으로 식품알레르기는 섭취 후 2시간 이내, 주로 30분 이내에 두드러기나 혈관부종 같은 증상이 발생하며 피부 증상에 국한되는 경우가 흔하다. 전신 증상을 나타내는 ана필락시스는 복통이나 구토 같은 소화기 증상, 기침, 천명 등 호흡기 증상, 혈압 저하

를 동반한 ана필락시스 쇼크 등이 일어날 수 있으며, 이는 다른 즉시형 식품알레르기 증상과 유사하다.<sup>12</sup>

식품 의존 운동유발 ана필락시스(food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)는 특정 식품 섭취와 운동 등 이차 요인이 추가되어 알레르기 증상을 일으키는 즉시형 식품 알레르기이다. 운동뿐 아니라 비스테로이드 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 알코올, 피로, 감염, 생리 등에 의해서도 유발될 수 있다. FDEIA 중 가장 빈도가 높은 것이 밀에 의한 Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis (WDEIA)이다. 약 80%에서  $\omega$ -5 글리아딘 특이 immunoglobulin E (IgE)가 양성을 보이나, 소아 연령에서는 음성인 경우도 많은데 이런 경우에는 고분자량 글루테닌 IgE 항체가 양성인 경우가 많다.<sup>13,14</sup>

호흡기 관련 밀 알레르기로는 제빵사천식과 제빵사비염이 있다. 빵이나 과자, 피자 등 밀가루 관련업에서 나타나는 일종의 직업병이다. 밀을 흡입하면 천식이나 비염 증상이 나타나며, 관련 업종 종사자 중 비염 증상은 10%~20%, 천식 증상은 5%~10%에서 보고된다.<sup>15</sup> 밀가루 흡입으로 인해 증상이 발생하나, 밀 섭취는 가능한 경우가 많으므로, 식품을 회피할 필요는 없다. 몇몇 연관된 성분에 대한 보고가 있으나, 현재 성분항원진단(component resolved diagnostics, CRD)만으로는 확진할 수 없다.<sup>16</sup> 호흡기 관련 밀 알레르기로 확진되면 밀가루를 흡입하지 않는 환경으로 바꾸는 것이 좋다.

교차반응에 의한 밀 알레르기가 나타날 수 있다. 분류상 가까운 관계이거나, 진화 과정에서 같은 IgE epitope를 보존하고 있는 항원은 공통의 항원성에 의해 교차반응을 보일 수 있다. 풀 항원에서 밀 항원과 교차반응하는  $\alpha$ -amylase inhibitor, LTP, profilin 등의 교차반응이 보고되었으며, Pollen-food allergy syndrome의 양상으로 가벼운 증상에서 중증 반응까지 일어날 수 있다.<sup>17,18</sup>

4. 진단

1) 밀 특이 IgE 항체,  $\omega$ -5 글리아딘 항체와 진단결정치

밀 특이 IgE 측정을 통한 진단은 나이가 어릴수록 유용하나, 나이가 들면 특이성이 낮아 밀 특이 IgE 수치가 높아도 섭취가 가능한 경우가 많다. 일본의 연구에서 1세 미만일 경우 7 UA/mL 이상

**Table 1.** Diagnostic decision point of wheat and omega-5 gliadin sIgE in children

Country	Age (yr), median (range)	No. of subjects (no. of patients)	Diagnostic methods	Wheat cutoff value (kUA/L)	ω-5 gliadin cutoff value (kUA/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Reference
USA	3.8 (0.4–14.3)	100 (23)	OFC+history	26	-	61	92	73	87	20
				100	-	13	100	100	76	
Japan	2.3 (0.5–20.4)	311 (173)	OFC+history	10.1	-	61	74	75	60	23
				-	0.41	72	79	81	69	
Finland	1.5 (0.6–17.3)	108 (30*)	OFC	10.5	-	-	-	72	79	24
				3.5	-	-	-	67	87	
Sweden	5 (1–17)	63 (32)	OFC+history	70	-	-	-	95	71	21
				8.0	-	-	-	70	95	
				-	1.3	-	-	93	62	
Switzerland	4 (1–12)	50 (30)	OFC	12	-	66.7	70	-	-	22
				2.88	-	95	35	-	-	
				-	0.06	68.8	71.4	-	-	
				-	3.4	37.5	95	-	-	

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; OFC, oral food challenge.  
\*The number of subjects with immediate reaction.

이면 90%의 밀 알레르기 양성 확률을 보이거나, 1세 이상이 되면 80% 이상에서 밀 알레르기 양성을 확인할 수 있는 수치를 얻지 못하였다. 다만 증상 발생 위험은 특이 IgE 값의 로그 증가당 2.33배 증가하였다.<sup>19</sup>

진단결정치(diagnostic decision point)는 경구유발시험을 시행하기 어려울 때, 혈액이나 피부시험을 통해 알레르기반응을 예측하는 방법이다. 크게 특이 IgE와 피부단자검사를 이용하는 방법이 있다. Sampson이 식품알레르기 진단에 유용한 특이 IgE값을 처음으로 보고한 후,<sup>20</sup> 진단결정치 연구는 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 많은 연구들이 시행되었다(Table 1).<sup>20-24</sup> 현재까지 흔히 이용되는 90%의 특이도를 보이는 밀 특이 IgE 진단결정치는 26 kUA/L (민감도 61%, 특이도 92%)이지만,<sup>19</sup> 연령별, 국가별로 다를 수 있으므로 국내 소아청소년을 대상으로 연구한 진단결정치 값이 필요한 실정이다. CRD를 이용하여 ω-5 글리아딘 특이 IgE를 측정하면 진단에 도움이 된다. 이는 특이도가 높은 검사로, 1세 미만에서는 2.2 kUA/L, 2세 이상에서는 3.5 kUA/L 이상이면 거의 90%의 양성 확률을 보인다. 하지만 민감도가 높지 않아 음성일 경우라도 밀 알레르기가 아니라고 말하기 어려워 주의가 필요하다.<sup>25</sup>

스웨덴의 2015년 연구는 63명을 대상으로 경구유발시험을 하였으며, 특이 IgE 양성결정치(positive decision point)는 밀 특이 IgE 70 kUA/L, ω-5 글리아딘 특이 IgE 1.3 kUA/L이었고, 음성결정치(negative decision point)는 밀 특이 IgE 8.0 kUA/L이었으나, ω-5 특이 IgE는 민감도가 95%를 보이는 수치를 구할 수 없었다.<sup>21</sup> 양성결정치는 특이도가 95%에 해당하는 수치이며, 양성결정치보다 높을 경우 경구유발시험없이 식품 제한을 권할 수 있다. 음성결정치는 민감도가 95%에 해당하는 수치로, 이보다 낮을 경우 경구유발시험없이 식품 섭취 권유를 고려한다.<sup>21</sup>

국내 단일 기관 보고에서는 밀 특이 IgE의 최적 통과기준(optimal cutoff)이 0.90 kUA/L (민감도 97%, 특이도 89%), 양성결정치가 3.12 kUA/L, 음성결정치가 0.90 kUA/L였다.<sup>26</sup> 최적 통과 기준은 민감도와 특이도의 값이 같은 수치로 이상적인 결정치를 의미한다. 국내 연구의 양성결정치의 수치는 스웨덴 연구에 비해<sup>21</sup> 상대적으로 낮았다. ω-5 글리아딘 특이 IgE의 최적 통과 기준은 0.19 kUA/L (민감도 89%, 특이도 94%), 양성결정치 0.21 kUA/L, 음성결정치는 민감도가 95%에 해당하는 수치가 없어 구할 수 없었다.<sup>26</sup>

최근 스위스에서 경구유발시험 50명을 대상으로 한 연구에서 최적 통과 기준은 밀 12 kUA/L, ω-5 글리아딘 0.06 kUA/L, 양성결정치는 밀 78.1 kUA/L, ω-5 글리아딘 3.4 kUA/L, 음성결정치는 밀 2.88 kUA/L, ω-5 글리아딘은 민감도가 95%에 해당하는 수치가 없어 구할 수 없었다.<sup>22</sup>

성장하면서 밀 알레르기가 사라진 아이들의 ω-5 글리아딘은 0.35 kUA/L (범위: 0.34–2.3 kUA/L) 미만으로 감소한 반면, 밀 알레르기가 지속된 아이들의 ω-5 글리아딘은 계속 상승되어 있었다.<sup>27</sup> 따라서 ω-5 글리아딘 IgE 값은 밀 알레르기 지속 유무를 평가하는 지표로 이용할 수 있을 것으로 생각한다.

밀 특이 IgE 진단결정치는 시행된 국가, 연령, 진단 기준 등에 따라 IgE 다양하였다. 양성결정치는 3.12–78.1 kUA/L, 음성결정치는 0.9–8.0 kUA/L까지 범위를 나타내었다. ω-5 글리아딘의 양성결정치는 0.21–3.4 kUA/L로 수치가 높지 않으며, 음성결정치는 구할 수 없거나 감작 기준(<0.35 kUA/L)에 미치지 못하는 경우가 많다. ω-5 글리아딘의 감작이 있을 때는 밀 알레르기의 가능성을 염두에 두어야겠다. 국내에서 소아 연령의 밀 알레르기 진단 결정치 연구가 이루어진다면, 적용할 수 있는 진단 기준으로 도움이 될 것이다.

밀 알레르기 진단에 피부단자검사 진단결정치를 이용하기도 한

다. 전통적으로 팽진의 크기가 3 mm 이상일 경우를 양성으로 본다. 최근 1,247명의 경구유발시험 대상에서 밀의 진단결정치는 팽진 5.5 mm였다. 팽진의 크기가 클수록 실제 알레르기 증상과 관련성이 높아지지만, 민감도가 높고 특이도가 낮다.<sup>28</sup> 피부단자검사의 특이도는 나이가 들수록 더 떨어지며, 특이 IgE와의 상관관계도 달라지므로 주의가 필요하다.<sup>29</sup>

## 2) 경구유발시험

밀 알레르기의 확진 검사는 경구유발시험이다. 국내 가이드라인에 따라 시간 간격을 두고 점차적으로 용량을 증가하여 증상이 나타나는 용량, 그리고 반응의 정도 등을 평가한다. 주로 국수나 우동 등을 이용한다.<sup>30</sup> 밀은 특이 IgE가 낮아도 아나필락시스를 일으킬 수 있는 식품이므로 이전에 섭취한 적이 없었던 경우의 경구유발시험은 충분한 사전 준비와 함께 주의 깊은 경과 관찰이 필요하다.<sup>26</sup>

## 3) WDEIA의 진단

WDEIA의 진단은 밀이 포함된 식품을 섭취한 후, 운동 등 이차적 원인에 의해 두드러기같은 즉시형 알레르기 증상이 생길 경우이며, 식품이나 운동만으로 증상이 발생해서는 안 된다. 증상은 두 기관 이상에서 나타나야 한다. 유발 시험은, 알레르기 전문가에 의해 시행되어야 한다. 밀 섭취와 운동, 아스피린(NSAIDs)과 밀 섭취, 혹은 아스피린과 밀 섭취, 운동 모두에 의해 즉시형 알레르기 증상이 나타날 경우에 진단한다. 유발검사는 특이도가 높으나 민감도가 낮으며, 음성이라도 WDEIA가 아니라고 하기 어렵다. 유발 시험의 방법은 아직 국제적으로 표준화되지 않았다.<sup>13</sup>

## 4) 제빵사비염과 제빵사천식의 진단

제빵사천식은 직업과 관련된 천식 증상의 병력과 IgE 매개 갑작, 폐기능검사의 변화로 진단한다. 확진은 기도유발검사이다. 제빵사비염은 제빵사천식과 흔히 동반되므로, 항상 같이 고려한다.<sup>15</sup>

## 5. 감별 진단

### 1) 집먼지진드기 섭취에 의한 경구 진드기 아나필락시스(oral mite anaphylaxis)

경구 진드기 아나필락시스는 진드기로 오염된 밀가루를 사용해서 만든 음식을 먹고, 중증의 알레르기 증상이 나타나는 것이다. 일반적으로 팬케이크 등 밀 함유 식품을 먹고 갑작스레 아나필락시스가 발생한 경우에 밀 알레르기를 의심한다. 하지만 최근까지 밀 함유 식품을 먹고 특별한 문제가 없었던 경우에는 저장 밀가루에서 번식한 집먼지진드기를 섭취해서 증상이 발생하는 경구 진드기 아나필락시스(oral mite anaphylaxis)를 고려해야 한다. 높은 기온과 습도가 진드기 번식에 유리하므로, 열대 지방에서 보고되나, 빈도가 드물다.<sup>31</sup>

### 2) 글루텐 연관 질환

글루텐 연관 질환은 소아에서 흔하며, 밀과 연관된 증상을 보인다. 실리악병이나 글루텐 과민증이 대표적이다. 실리악병은 자가면역 질환으로, 단백질분해 효소 위장염을 유발한다. 주로 설사, 복통, 영양 흡수 불량 등의 증상을 보이며, 서구에서 흔하다. 항글리아딘 항체와 내시경적 소견으로 진단하며, 글루텐 회피 시 증상이 사라지므로, 이를 통해 진단하기도 한다. 글루텐 과민증은 실리악병과 유사한 증상을 나타내지만, 실리악병을 진단할 수 없을 때를 말한다. 기전상 알레르기도 자가면역 질환도 아니다.<sup>32</sup>

## 6. 치료

밀 알레르기의 유일한 치료 방법은 엄격한 회피를 하면서, 내성 획득이 저절로 일어나는 것을 기다리는 것이었다. 밀 알레르기 치료는 다른 식품알레르기와 마찬가지로 밀 제한을 위주로 한 올바른 식사 지도이지만, 내성 획득이 어려운 경우에는 경구면역요법을 최근 시도하고 있다. 경구면역요법은 치료에 경험이 있는 알레르기 전문의의 지도로 시행하여야 하며, 철저한 준비가 없으면 위험할 수 있다. 치료에서 중요한 점은 안전한 섭취 가능한 양(문턱치)을 결정하는 것과 꼭 필요한 최소한으로 식품을 제한하는 것이다. 경구 유발시험을 하기 어려운 경우에는 전문기관으로 환자를 의뢰해야 한다.<sup>33</sup>

### 1) 식사 지도

IgE 매개 밀 알레르기는 밀 단백질에 의해서만 유발되기 때문에 밀 제한식으로 치료한다. 식품알레르기의 기본 방침은 필요한 만큼만 최소한으로 식품을 제한하는 것이다. 밀이 많이 함유된 식품은 빵이나 우동, 라면 등이지만 밀은 워낙 광범위하게 사용되는 식재료이므로 식품 라벨을 주의 깊게 살피더라도 사고로 인한 섭취를 완벽하게 피하기가 어렵다. 우리나라는 쌀을 주식으로 하고 있어 밀 섭취 제한으로 인한 영양 결핍의 문제가 일어날 가능성은 낮다. 또한 쌀가루를 사용한 대체식을 만드는 것도 가능하다. 다만 쌀가루에도 글루텐을 포함하고 있는 경우가 있으므로 식품 라벨을 확인해야 한다.<sup>33</sup>

간장 등 조미료에도 밀이 미량 포함되어 있는 경우가 있으나 아나필락시스 환자도 이 정도의 미량은 제한할 필요가 많지 않다. 때때로 염분이나 삼투압 등 비특이적 자극에 의해 입 주변이 붉어지는 경우가 있어 이를 알레르기 반응으로 혼동할 수 있다. 따라서 입 주변만 붉어지는 경우 다른 날에 다시 입 주변에 묻지 않도록 시도해보고 경과를 관찰하여야 한다.<sup>33</sup>

밀 알레르기의 경우, 귀리, 보리나 호밀 등 다른 곡물과 교차반응을 보일 수 있다. 그러나 임상적으로 교차반응 확률은 20% 정도이므로 반드시 다른 곡물을 회피할 필요는 없다.<sup>34</sup> 또한 밀 알레르기 환자에서 귀리 알레르기는 매우 드물다. 귀리, 보리나 호밀은 알레

르기 유발식품 표시제에 따른 원재료명 표시 의무식품이 아니므로, 교차반응이 있는 경우 주의가 필요하다. 여러가지 곡류에 증상이 있는 경우 다른 곡류의 섭취 가능 여부를 확인한 후 대체 식품을 찾아야 한다.<sup>34</sup>

메밀 알레르기는 밀이나 쌀 등과 교차하는 경우가 극히 적으며, 특이 IgE도 메밀만 높은 경우가 많다. 반대로 메밀 특이 IgE가 다른 곡류와 비슷한 정도일 경우에는 메밀 알레르기일 가능성이 적다.<sup>17</sup> 다만 메밀이 포함된 식품에서 밀도 같이 함유된 경우가 있으므로, 식품 라벨의 확인이 중요하다.

## 2) 경구면역요법

최근 IgE 매개 식품알레르기에서도 호흡기 알레르기의 피하 및 설하면역과 같이 면역요법으로 밀 알레르기를 치료하려는 노력들이 진행되고 있고 고무적인 결과들이 보고되고 있다. 알레르기 면역요법은 선천 면역과 획득 면역의 조절을 통해 알레르기식품에 대한 경구 내성을 유도할 수 있는 치료이다.<sup>35</sup> 과거 20년 이상 가장 많은 임상 시험을 한 것은 경구면역요법이다. 주로 땅콩, 계란, 우유에 대해 많은 연구가 이루어졌고 2020년 최초로 미국 Food and Drug Administration는 식품 경구면역요법을 식품 알레르기 치료로 승인할 정도로 효과에 대한 근거들이 쌓이고 있다.<sup>36</sup> 경구면역요법은 대식세포와 호염기구 염증 매개체 분비를 감소시키고, 식품 특이 IgG4를 증가시키며 식품 특이 IgE의 초기 증가와 후기 감소 등의 면역 변화를 일으키며 특히 조절 T세포의 확장과 interleukin-10과 interferon- $\gamma$  분비 촉진을 통해 식품에 대한 내성을 유도한다.<sup>35</sup> 그러나 경구면역요법 중 발생하는 여러 부작용에 대한 세심한 모니터링이 반드시 필요하다. 따라서 보다 안전성과 효율성을 높이기 위한 면역요법의 여러 방법들에 대한 다양한 연구들이 꾸준히 진행되고 있다. 식품 항원 면역요법의 효용성 평가는 대부분 탈감작과 내성(지속 무반응)으로써 평가한다. 탈감작은 치료 종결 후 일시적으로 특정 용량의 식품을 섭취할 수 있는 상태이며 내성은 치료 종결 후 수 주-수 개월 동안 식품섭취를 제한한 후에도 특정 용량의 식품을 섭취할 수 있는 상태를 말하며 이는 영구적으로 섭취가능한 경구 내성획득과는 의미가 다르다.<sup>33</sup>

경구면역요법 방법은 첫날 용량을 결정하는 급속기, 1-2주 간격으로 목표용량까지 증량하는 증량기, 목표 용량을 수 년간 유지하는 유지기의 단계로 이루어진다.<sup>33</sup>

2005년에 밀 아나필락시스에 있는 7세 여아에서 파스타로 경구면역요법 후 밀 식품인 빵과 파스타를 매일 섭취하게 된 사례 보고 이후<sup>37</sup> 밀 경구면역요법의 임상 연구 결과들이 보고되었다.

이들 중 일부를 살펴보면, 일본에서 밀 아나필락시스 환자(16명, 평균연령 9세)를 대상으로 우동 200 g(밀 단백질 5.2 g)으로 2년간 경구면역요법을 시행하였고, 치료군은 88.9%에서 탈감작을 보였으나 2주간 밀 제한 후 진행한 최종 경구유발시험에서 치료군 61.1% 대

조군 9.1%에서 시험을 통과하는 내성획득 상태를 확인하였다. 밀 특이 IgE 값은 치료군에서 기준 >100 kUA/L에서 43.5 kUA/L로 유의한 감소를 보였지만 대조군은 >100 kUA/L에서 83.5 kUA/L로 유의한 감소를 보이지 않았다. 환자들은 보통 급속하게 용량을 증량하는 시기에 약 26%의 부작용을 보였고 가장 흔한 부작용은 호흡기와 소화기 부작용이었다.<sup>38</sup>

밀 단백질 400 mg에도 매우 민감한 소아(1.9-11.8세, 평균 2.9세)를 대상으로 우동 2 g(밀 단백질 53 mg)의 극소량 경구유발시험을 하였고 이를 통과한 환자들은 적어도 주 1회 유지 요법을 시행하였다. 이들은 2g에서 시작하여 첫 1-3개월 동안 15 g에 도달할 때까지 차츰 증량하여 총 1년 동안 치료를 하였고 15 g 우동 섭취가 가능한 대상자는 치료군 56%인 반면, 처음 극소량 경구유발시험을 통과하지 못해 치료하지 못한 대조군은 0%였다.<sup>39</sup>

최근 5-18세 밀 아나필락시스 환자를 대상으로 우동 2 g(밀 단백질 53 mg)의 저용량으로 1년 동안 경구면역요법을 시행 후 2주간의 회피 기간을 거쳐 53 mg의 밀 단백질 경구유발시험을 통과한, 지속 무반응에 이른 대상자는 치료군 대 치료하지 않은 대조군 각각 63% 대 9%였고, 밀 단백질 400 mg을 통과한 환자는 각각 25% 대 0%였다. 또한 치료군은 밀 특이 IgE와  $\omega$ -5 gliadin 특이 IgE의 유의한 감소를 확인할 수 있었다.<sup>40</sup>

또, 밀 알레르기가 있는 46명을 소량 경구면역요법군(밀 단백질 1,445 mg)과 대조군으로 무작위 배정 후 1년간 치료한 결과, 소량 면역요법군 52% 대 대조군 0%에서 4,443 mg 밀 단백을 섭취할 수 있었다. 1년 후부터 소량면역요법군은 1년 더 소량을 지속하였고 대조군은 고용량 밀 단백질 유지요법(밀 단백질 2,748 mg)으로 교차 치료를 1년간 진행하였다. 이후 연구 2년째 소량 경구면역요법군(2년) 30%와 1년 고용량 면역요법군 57%에서 7,443 mg의 밀 단백을 섭취할 수 있었다. 소량 경구면역요법군에서만 진행한 8-10주간의 밀 회피 후 시행한 유발검사에서 대상자의 13%는 지속 무반응(sustained unresponsiveness) 상태에 도달하였다. 소량 경구면역요법군에서는 초기 1년 동안 15%에서 치료로 인한 부작용이 발행하였고, 0.08%에서 에피네프린 투약이 필요하였다. 교차 고용량치료군에서는 13%에서 부작용이 발행하였고, 0.07%에서 에피네프린 투약이 필요하였다.<sup>41</sup>

일본 다기관 연구에서 밀 알레르기 소아를 고용량군(밀 단백질 2,600 mg, 3.7-5.5세, 평균 5.0세, 12명)과 고용량 대비 25%의 소량군(밀 단백질 650 mg, 4.5-5.8세, 평균 5.5세, 12명)으로 무작위 배정하여 면역요법을 1년간 시행한 결과, 1년간 면역요법 후 2주 회피한 다음 지속무반응에 이른 비율은 고용량군 50%, 저용량군 17%였고 1년간 동일한 용량으로 더 치료하여 2년 치료 후 2주 지속 무반응 도달한 비율은 고용량군 58%, 저용량군 58%로 두 군 간 유의한 차이가 없었다. 치료 부작용은 고용량군 8.82%, 저용량군 4.76%였다(Table 2).<sup>38-42</sup>

**Table 2.** Studies of oral immunotherapy therapy for wheat allergy

Year	Country	Age (yr), median (range)	Number (OIT No.)	Follow-up (yr)	OIT dose wheat protein (mg)	Provocation dose wheat protein (mg)	Desensitization/SU (Rate %)		Reference
							OIT	Control	
2015	Japan	9.0	16	2	5,200	5,200	61.1*	9.1*	38
2016	Japan	2.9 (1–11.8)	32	1	≤400	400	56	0	39
2019	USA	8.7 (4.2–22.3)	46	1	≤1,445	4,443	52	0	41
				2	≤1,445	7,443	30.4/13.1 <sup>†</sup>	-	
2020	Japan	6.7 (5.8–10.7)	16	1	53	53	69*	9*	40
				1	53	400	25*	0*	
2020	Japan	5.0 (3.7–5.5)	12	1	2,600	2,600	50*	-	42
		5.5 (4.5–5.8)	12	1	650	2,600	16.7*		
		5.0 (3.7–5.5)	12	2	2,500	2,600	58.3*		
		5.5 (4.5–5.8)	12	2	650	2,600	58.3*		

OIT, oral immunotherapy; SU, sustained unresponsiveness.

\*SU when 53-mg OFC was administered. SU 2 weeks after discontinuation of wheat OIT. <sup>†</sup>SU when 400-mg OFC was administered. SU 8–10 weeks after discontinuation of wheat OIT.

종합하면 현재의 연구 자료로는 면역요법의 최적의 프로토콜을 위한 가장 효과적인 용량, 적절한 치료 기간, 효과적인 치료 시기 등을 결정하기 어렵다. 그러나 가장 많이 연구된 땅콩 경구 면역요법의 결과와 함께 추정해 정리해 보면 어린 시기일수록, 치료기간이 길수록 치료 효과가 증가할 것으로 기대된다.<sup>43</sup> 용량과 치료 간격에 대해서는 증례 수가 적어 좀 더 추가적인 연구가 필요하겠지만 저용량인 경우에는 보다 장기적인 치료가 필요할 것으로 추정된다. 치료 간격은 땅콩 면역요법의 연구 결과 매일 치료군이 매일 치료하지 않는 군보다 효과가 더 좋은 것으로 확인되었다.<sup>43</sup>

그러나 경구면역요법의 효과에도 불구하고 부작용 발생 빈도가 높고 아나필락시스는 대조군 대비 약 3배의 위험이 있어 철저한 감시가 필요하다.<sup>44</sup> 따라서 보다 안전하면서 효과를 증대시키기 위한 여러 방안이 모색되고 있다. 식품 알레르기 병인에 관여하는 다양한 매개체를 목표로 하는 약제들이 면역요법의 보조제로서 연구 중이며 그중 오말리주맵을 면역요법의 보조제로 사용하는 방법이 가장 많이 연구되었다. 오말리주맵은 특히 초기 증량기에 보다 안전한 면역요법이 가능하게 하며 탈감작과 내성의 비율의 증가로 반영되는 효과도 위약 대비 유의하게 좋았다. 다만 면역요법의 초기 증량기를 안전하게 진행할 수 있도록 돕는 보조제로서의 적정 투약 용량과 기간, 그리고 면역요법의 효과를 증대시키기 위한 총 투여 기간 등 추가적인 연구가 필요하다.<sup>45</sup>

### 7. 예후와 자연 경과

밀과 ω-5 글리아딘에 대한 특이 IgE 수치가 높은 경우,<sup>46</sup> 피부단자시험에서 5 mm 이상의 팽진을 보이는 경우,<sup>47</sup> 아나필락시스가 일어난 경우<sup>48</sup>에는 예후가 좋지 않다. 하지만 이런 경우에도 내성이 생길 가능성이 있으므로 과거 1년간 아나필락시스 발생 경험이 없었다면 신중하게 경구유발시험을 통해 내성 여부를 확인하는 것이

필요하다.

밀 알레르기의 자연경과는 우유나 계란과 유사하다. 11–19개월에 처음 밀 알레르기가 확인된 아이들의 자연경과를 관찰한 미국의 1개 기관의 연구 결과, 이들의 특징은 다른 알레르기질환의 동반이 흔하였고(아토피피부염 87%, 천식 67%, 알레르기비염 62%) 환자의 90% 이상은 다른 식품에도 알레르기가 있었다.<sup>49</sup> 밀에 대한 관용을 획득한 환자는 4세까지 약 30%, 6세 45%, 8세 56%, 14세 70%였고 다른 연구 결과에서도 이와 유사하여 16–18세까지 76%–96%의 관용 획득률을 보였다.<sup>50</sup>

## 결론

밀 알레르기는 소아에서 흔한 식품알레르기이며, 다양한 임상양상을 보인다. 경구유발시험이 확진에서 중요하며, 진단결정이나 성분항원 진단은 밀 알레르기를 진단하는데 도움이 된다. 밀 회피가 주요 관리 방법이었지만 최근 경구면역요법을 적극적으로 진행하여 삶의 질을 높일 수 있다. 밀 알레르기 환자의 연령, 임상 특성 등을 감안하여 내성을 유도하기 위한 최선의 프로토콜을 만들기 위한 연구들이 필요하다.

## REFERENCES

- Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:6.
- Korea Flour Mills Industrial Association. Annual per capita flour consumption [Internet]. Seoul (Korea): Korea Flour Mills Industrial Association; [cited 2023 Nov 11]. Available from: <http://www.kofmia.org>.
- Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergol Int* 2015;64:332-43.
- Liu W, Wu Y, Wang J, Wang Z, Gao J, Chen H, et al. A meta-analysis of

- the prevalence of wheat allergy worldwide. *Nutrients* 2023;15:1564.
5. Jung YH, Ko H, Kim HY, Soe JH, Kwon JW. Prevalence and risk factors of food allergy in preschool in Seoul. *Korean J Asthma Allergy Immunol* 2011;31:177-83.
  6. Lee AH, Kim KE, Lee KE, Kim SH, Wang TW, Kwak TK, et al. Prevalence of food allergy and perception on food allergen labelling in school foodservice among Korean students. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:227-34.
  7. Park JY, Park GY, Han YS, Shin MY. Survey of food allergy in elementary school children in Bucheon-city and relationship between food allergy and other allergic diseases. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:266-73.
  8. Jeong K, Kim J, Ahn K, Lee SY, Min TK, Pyun BY, et al. Age-based causes and clinical characteristics of immediate-type food allergy in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:423-30.
  9. Lee EJ, Jeong K, Shin YS, Nahm DH, Park HS, Lee S, et al. Causes of food allergy according to age and severity: a recent 10-year retrospective study from a single tertiary hospital. *Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:80-8.
  10. Lee SY, Ahn K, Kim J, Jang GC, Min TK, Lee S, et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:535-40.
  11. Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:518-25.
  12. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:238-43.
  13. Morita E, Matsuo M, 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.
  14. Takahashi H, Matsuo H, Chinoku Y, Kohno K, Tanaka A, Morita E, et al. Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detections is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1293-8.
  15. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:348-56.
  16. Quirce S, Boyano-Martinez T, Diaz-Perales A. Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:563-72.
  17. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:341-51.
  18. 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.
  19. Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titers for the diagnosis of food allergy. *Allergol Int* 2009;58:599-603.
  20. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
  21. Nilsson N, Sjolander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Hedlin G, et al. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:119-25.
  22. Graham F, Caubet JC, Ramadan S, Spoerl D, Eigenmann PA. Specific IgE decision point cutoffs in children with IgE mediated wheat allergy and a review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:296-300.
  23. Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to  $\omega$ -5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:71-6.
  24. Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, et al. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1420-30.
  25. Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Kohno K, et al. IgE antibodies to  $\omega$ -5 gliadin associated with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy* 2008;63:1536-42.
  26. Yoon J, Jeong K, Lee S. Usefulness of specific IgE antibody levels to wheat, gluten, and  $\omega$ -5 gliadin for wheat allergy in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:119-25.
  27. Shibata R, Nishima S, Tanaka A, Borres MP, Morita E. Usefulness of specific IgE antibodies to  $\omega$ -5 gliadin in the diagnosis and follow-up of Japanese children with wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:337-43.
  28. Sindher S, Long AJ, Purington N, Chollet M, Slatkin S, Andorf S, et al. Analysis of a large standized food challenge data set to determine predictors of positive outcome across multiple allergens. *Front Immunol* 2018;9:2689.
  29. Schoos AM, Chawes BL, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy* 2015;70:41-8.
  30. Song TW, Kim KW, Kim WK, Kim JH, Kim HH, Pyun BY, et al. Guidelines for the oral food challenges in children. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2012;22:3-20.
  31. Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Akiyama K, et al. Oral mite anaphylaxis caused by mite-contaminated okonomiyaki/pancake-mix in Japan: 8 case reports and a review of 28 reported cases. *Allergol Int* 2014;63:51-6.
  32. King AL, Ciclitira PJ. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:102-6.
  33. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int* 2020;69:370-86.
  34. Baar A, Pahr S, Constantin C, Giavi S, Manoussaki A, Valenta R, et al. Specific IgE reactivity to Tri a 36 in children with wheat food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:585-7.
  35. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18-27.
  36. Pepper AN, Assaad A, Blaiss M, Brown E, Chinthrajah S, Casale TB, et al. Consensus report from the Food Allergy Research & Education (FARE) 2019 oral immunotherapy for food allergy summit. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:244-9.
  37. Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, Roncallo C, Lombardo C, et al. New protocol for desensitization to wheat allergy in a single case. *Dig Dis Sci* 2005;50:1708-9.
  38. Sato S, Utsunomiya T, Imai T, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1131-3.
  39. Okada Y, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Better management of wheat allergy using a very low-dose food challenge: a retrospective study. *Allergol Int* 2016;65:82-7.
  40. Nagakura KI, Yanagida N, Sato S, Nishino M, Takahashi K, Asaumi T, et al. Low-dose-oral immunotherapy for children with wheat-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:371-9.
  41. Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, Pongracic JA, Henning AK, Lindblad RW, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:651-61.
  42. Ogura K, Yanagida N, Sato S, Imai T, Ito K, Kando N, et al. Evaluation of oral immunotherapy efficacy and safety by maintenance dose dependency:

- a multicenter randomized study. *World Allergy Organ J* 2020;13:100463.
43. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:173-81.
  44. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Waserman S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet* 2019;393:2222-32.
  45. Zuberbier T, Wood RA, Bindslev-Jensen C, Fiocchi A, Chinthrajah RS, Tassinari P, et al. Omalizumab in IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1134-46.
  46. Koike Y, Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M, et al. Predictors of persistent wheat allergy in children: a retrospective cohort study. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:249-5.
  47. Ahrens B, Sampson HA, Beyer K. Adverse reactions to food. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;21:421-8.
  48. Mansouri M, Pourpak Z, Mozafari H, Gorji FA, Shoormasti RS. Follow-up of the wheat allergy in children; consequences and outgrowing the allergy. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012;11:157-63.
  49. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:410-5.
  50. Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 2):e421-8.