

자작나무에 감작된 소아에서 과일 알레르기를 진단하기 위한 microarray법에 의한 성분 항원검사

최원복¹, 유정섭¹, 이윤영¹, 정수인¹, 송준섭¹, 양 승¹, 황일태¹, 이하백², 백혜성¹

¹한림대학교 강동성심병원 소아청소년과, ²한양대학교병원 소아청소년과

Component-resolved diagnosis using microarray for diagnosing hypersensitivity to raw fruits in birch pollen sensitized children

Won-Bok Choi¹, Jueng-Sup You¹, Yoon-Young Yi¹, Soo-In Jeong¹, Joon-Sup Song¹, Seong Yang¹, Il-Tae Hwang¹, Ha-Baik Lee², Hey-Sung Baek¹

¹Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul; ²Department of Pediatrics, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Recently, component-resolved diagnosis (CRD) using microarray technology has been introduced to the field of clinical allergy. This study was aimed to investigate the clinical usefulness of microarray-based IgE detection for diagnosing clinical raw fruit allergy in birch pollen-sensitized children.

Methods: Thirty-one children with allergic disease who had been sensitized to pollen were studied. A pollen-sensitized patient was defined as having an allergen-specific history with concomitant positive skin-prick tests (SPTs) to natural allergen extracts or positive allergen-specific IgE. All subjects underwent SPTs for pollen and fruit. In all subjects, specific IgE to pollen and fruit were measured by ImmunoCAP. Specific IgE antibodies to allergen components were determined by a customized allergen microarray (ISAC).

Results: Thirteen of the 31 patients (41.9%) had a history of fruit hypersensitivity with positive SPTs. Measuring IgE to allergen components by ISAC, all the 13 patients with fruit hypersensitivity were positive to at least one of Mal d 1, Pru p 1, Pru p 3, Act d 8, and Act d 2 compared to 12 of the 13 patients (92.3%) who had at least 1 positive IgE to fruits (apple, peach, and kiwi) using ImmunoCAP. The sensitivity of ISAC microarray was 100.0% for the diagnosis of fruit hypersensitivity, but its specificity was 27.7% (5/18). The sensitivity of ImmunoCAP was 92.3%, and its specificity was 83.3%.

Conclusion: The sensitivity of allergen components tested using microarray for the diagnosis of clinical fruit hypersensitivity in children with pollen allergy was high; however, its specificity was low. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:200-205)

Keywords: Allergen component, Fruit allergy, Birch allergy, Microarray

서론

꽃가루 알레르기의 유병률은 인구의 약 15%~20%로¹⁾ 자작나무 꽃가루(birch pollen)가 주요 항원으로 알려져 있다. 자작나무 꽃가루 알레르기 환자의 50%에서^{2,3)} 꽃가루 관련 식품과 교차반응을 보이는데 꽃가루 관련 식품은 과일, 야채, 땅콩류로 소아에서 중요한 식품알레르기 유발 물질이다.^{1,4,5)}

구강알레르기증후군(oral allergy syndrome)은 자작나무 꽃가루

알레르기가 있는 환자에서 처음 기술되었는데 과일, 채소류를 먹는 즉시 입술, 혀, 목구멍 등의 가려움 및 입술, 혀부종 등 입천장과 입안에 경미한 증상이 발생하는 임상 증후군을 말한다. 이러한 임상 증후군은 교차반응(cross reactivity)에 의한 것이다. 교차반응은 특정항원에 대한 알레르기반응이, 구조적으로 연관되어있는 다른 항원에도 반응을 일으키는 것을 말한다. 자작나무 꽃가루에 알레르기가 있는 환자는 사과, 샐러리 등을 섭취한 경우 알레르기 반응을 보이는 경우가 흔한 것은 두 단백질 항원들 사이에 공통된 항

Correspondence to: Hey-Sung Baek

Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea

Tel: +82-2-2224-2251, Fax: +82-2-482-8334, E-mail: paviola7@hanmail.net

Received: August 13, 2014 Revised: October 19, 2014 Accepted: October 19, 2014

© 2015 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/>).

원결정부위(epitope)를 공유하여 교차반응을 보이기 때문이다. 알레르기 원인 물질은 각 물질마다 해당 종에만 존재하는 특이 성분 항원(specific allergen component)과 여러 종에 두루 존재하는 교차반응 성분항원(cross-reactive allergen component)으로 구성되어 있다.⁶⁾ 알레르기검사법에는 여러가지가 있는데 최근에 알레르기검사 방법으로 분자 수준의 단일 성분 항원을 검사하는 성분항원검사법(component resolved diagnosis)이 도입되었다.⁶⁻⁹⁾ 기존의 혈청 특이 IgE 항체 검사법인 ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden) 검사법이나 Western immunoblotting 방법으로는 알레르기 원인 물질에 포함된 사실상 모든 성분 항원을 측정하기에는 불가능하므로 100여 종 이상의 성분 항원을 적은 양의 혈청으로 검사할 수 있는 microarray 방법이 개발되었다.¹⁰⁻¹³⁾ 하지만 microarray-based allergen chip 진단법은 아직 국내에 도입되어 있지 않고 임상연구도 많이 되어 있지 않다. 또한 꽃가루-식품 알레르기(pollen-food allergy syndrome) 환자들 중 성분 항원인 lipid transfer proteins (LTPs)에 감작된 환자들은 아나필락시스와 같은 심한 전신 알레르기와의 연관성이 있어^{14,15)} 꽃가루-식품 알레르기 환자들의 진료에 성분 항원을 검사하는 것은 의미가 있다.¹⁵⁾ 이에 본 연구는 자작나무에 감작된 소아에서 임상적으로 증상이 있는 과일 알레르기를 진단하기 위한 microarray-based allergen chip (ISAC microarray) 진단법 검사의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2011년 3월부터 2013년 9월까지 한림대학교 강동성심병원 소아청소년과 알레르기 클리닉에 내원한 3세에서 15세 사이의 소아 중

자작나무 항원에 감작된 소아 32명을 대상으로 하였다(Table 1). 이들의 아토피 병력과 가족력, 알레르기 약제 사용경력을 조사하였고, 자작나무에 감작된 소아는 자작나무 항원에 대한 ImmunoCAP 검사 또는 피부시험에 양성을 보인 경우로 정의하였다. 자작나무와 관련한 임상적으로 증상을 보이는 과일 알레르기의 진단은 병력상 과일 섭취 후 증상이 있고 과일에 대한 피부반응시험에 양성을 보인 경우로 진단하였다. 대상 환자 중 면역 치료를 받았거나 면역 치료 중인 환아는 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 피부시험

대상자에서 사과, 복숭아, 키위와 자작나무 알레르겐(Allergopharma, Reinbek, Germany)에 대한 피부시험(skin prick test)을 시행하였다. 피부시험 결과는 알레르겐에 의한 팽진(wheel)이 히스타민에 의한 크기보다 3 mm 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

2) ImmunoCAP 혈청 특이 항체치 측정

대상자에서 피부반응시험과 같은 알레르겐(사과, 복숭아, 키위, 자작나무)에 대한 혈청 특이 IgE 항체치를 ImmunoCAP으로 측정하였고 제조사가 제시한 기준인 특이 IgE치가 0.35 kU/L 이상인 경우 양성으로 판정하였다.

3) Allergen-microarray (ISAC microarray)법에 의한 성분 항원검사

자작나무 성분 항원인 Bet v 1와 Bet v 2, 사과, 복숭아, 키위 성분 항원으로 알려진 Mal d 1, Pru p 1, Pru p 3, Act d 8, Act d 2인 7가지 성분 항원에 대한 항체를 시중에서 판매되는 microarray-based allergen chip 검사인 ISAC (Phadia AB)으로 제조회사의 추천 방법에

Table 1. Clinical characteristics and specific IgE by ImmunoCAP, skin prick test, allergen components microarray of subjects

Patients No.	Sex	Age (yr)	Manifestation	Total IgE (kU/L)	Specific IgE by ImmunoCAP (kU/L)				Skin test				ISAC microarray (ISU)						
					Birch	Apple	Peach	Kiwi	Birch	Apple	Peach	Kiwi	Bet v 1	Bet v 2	Mal d 1	Pru p 1	Pru p 3	Act d 8	Act d 2
1	M	9	OAS	1,434.0	88.44	<0.01	6.11	<0.01	+	-	+	-	10.11	0	2.90	1.78	0	0	0
2	M	11	AU & angioedema	548.1	85.50	3.22	40.60	<0.01	+	+	+	-	28.22	0	18.89	21.13	1.05	0	0
3	M	7	OAS	562.8	32.30	1.43	2.92	<0.01	+	+	-	-	27.36	0.72	12.71	9.34	0	0	0
4	M	9	OAS	385.9	71.30	0.43	7.66	0.44	+	+	+	+	16.20	0.00	7.63	3.54	0	1.34	0
5	M	8	OAS, AU	307.6	12.60	<0.01	<0.01	<0.01	+	-	-	-	56.20	6.12	20.00	7.59	0	0	0
6	M	12	OAS	210.0	3.42	3.76	<0.01	<0.01	+	+	+	+	16.80	0	13.60	6.97	0	4.09	0
7	M	14	OAS	194.3	66.00	11.90	26.40	<0.01	+	+	+	-	175.00	0	137.80	54.20	0	0	0
8	M	6	OAS, AU	808.0	36.00	7.91	32.30	<0.01	+	+	+	-	37.00	0	28.00	27.00	0	0	0
9	M	6	OAS	592.5	25.20	6.42	8.00	<0.01	+	+	+	-	23.80	0	22.20	9.79	0	0	0
10	F	6	OAS	761.2	17.40	2.88	3.43	<0.01	+	-	+	-	14.00	3.19	22.90	14.70	0	0	0
11	F	6	OAS	529.4	9.43	5.96	3.88	<0.01	+	+	+	-	17.10	0	4.23	3.37	0	0	0
12	M	7	OAS	506.0	35.00	2.98	4.03	<0.01	+	+	+	-	34.00	0	15.00	15.00	0	4.40	0
13	M	3	OAS, AU	801.3	14.50	<0.01	1.69	<0.01	+	+	+	+	89.79	15.46	40.46	20.74	2.46	0	2.21

OAS, orall allergy syndrome; AU, acute urticarial.

따라 측정하였다.¹⁶⁾ 데이터는 ISAC standardized units (ISU/L)로 표시하였고 데이터값이 1 ISU 이상(moderate/high level)인 경우 양성으로 판정하였다.

4) 통계 분석

통계적 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 측정치는 정규분포를 따르는 경우 평균 $\pm$ 표준편차, 정규 분포를 따르지 않는 경우 중앙값(사분위범위)로 표현하였다. ImmunoCAP 검사법에 의한 특이 IgE 항체 수치와 ISAC microarray 검사법에 의한 성분 항원에 대한 항체수치의 상관관계를 확인하기 위해 Pearson correlation을 이용하였다. 성분 항원에 대한 특이 IgE 항체 측정의 진단적 가치를 평가하기 위해서 receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 구한 후, 민감도와 특이도를 확인하였다. P 값이 0.05 미만인 경우, 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

1. 대상자의 특징

대상 환자는 총 31명이었고 전체 환자의 평균 연령은 8.61 ± 2.81 세였고, 남자가 21명(67.7%), 여자가 10명(32.3%)이었다. 자작나무에 감작된 환자 31명 중 13명(13/31, 41.9%)이 임상적 병력에서 과일 섭취 후 증상이 있고 피부시험에서 양성인 과일 알레르기 환자로 진단되었다. 임상 양상은 구강알레르기증후군이 12명(12/13, 92.3%), 3명(3/13, 23.1%)은 구강알레르기증후군과 급성 두드러기, 1명(1/13, 7.7%)은 과거 복숭아 섭취 후 혈관부종을 동반한 전신 두드러기가 있었다(Table 1).

2. ISAC microarray, 피부반응시험, ImmunoCAP 혈청 특이 항체 측정 결과

총 31명의 환자 중 임상적으로 증상을 보이고 피부시험에서 양성인 과일 알레르기로 진단된 13명의 환자 모두 ISAC microarray에서 Mal d 1, Pru p 1, Pru p 3, Act d 8, Act d 1 중 적어도 한 가지에 양성을 보였다. 31명의 ISAC microarray 결과에서 Bet v 1과 Mal d 1 ($r = 0.867, P < 0.001$), Bet v 1과 Pru p 1 ($r = 0.789, P < 0.001$), Mal d 1과 Pru p 1 ($r = 0.927, P < 0.001$)로 통계적으로 높은 연관성을 보였다.

12명의 환자(12/13, 92.3%)에서 ImmunoCAP 검사법으로 시행한 사과, 복숭아, 키위에 대한 특이 IgE 항체가 적어도 한 가지 이상 양성이었다.

31명의 자작나무 항원에 감작된 환자 중 과일 알레르기 환자로 진단되지 않은 18명(18/31, 58.1%) 중 ISAC microarray, ImmunoCAP 검사에서 각각 13명(13/18, 72.2%), 3명(3/18, 16.7%)에서 양성 반응을 보였다(Fig. 1). 과거 복숭아 섭취 후 부종과 함께 심한 전신 피부 증상을 보였던 환자는 ImmunoCAP으로 시행한 복숭아 특

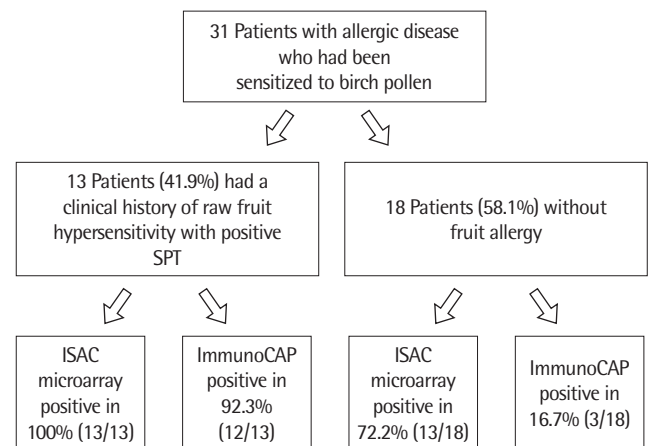


Fig. 1. Results of the study subject.

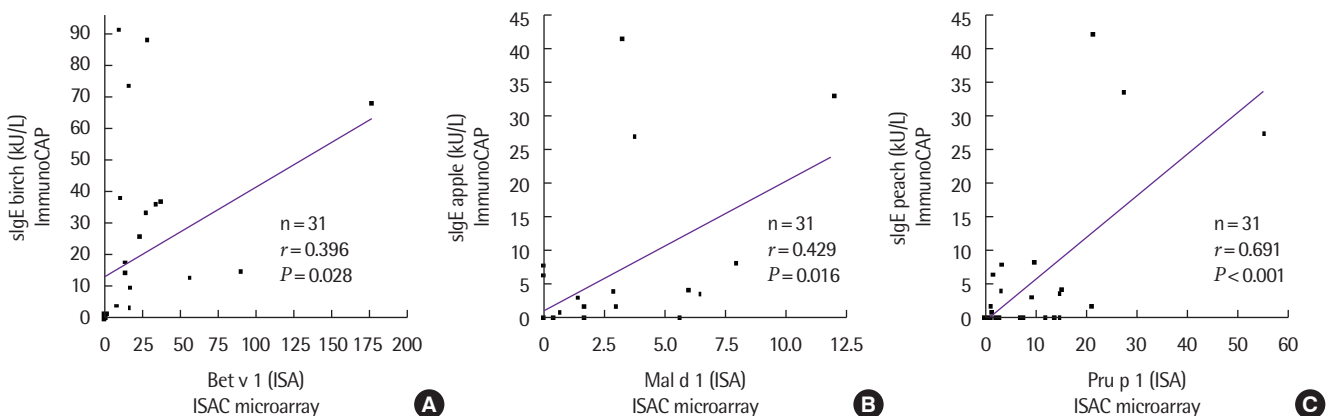


Fig. 2. Correlations of specific IgE to Bet v 1 with birch (A), IgE to Mal d 1 with apple (B), and specific IgE to Pru p 1 with peach (C). P -value was applied by Pearson correlation. sIgE, specific IgE; ISA, ISAC standardized units. ISAC (Phadia AB, Uppsala, Sweden), ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden).

Table 2. Predictive capacity of ImmunoCAP and IgE to allergen component by ISAC for clinical raw fruit hypersensitivity

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
ImmunoCAP	92.3	83.3	80.0	93.7
ISAC microarray	100	27.7	50.0	100

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

이 IgE가 40.60 kU/L이었고 ISAC microarray에 의한 Pru p 1 특이 IgE 21.13 ISU, Pru p 3 특이 IgE 1.05 ISU였다(Table 1).

3. ImmunoCAP 검사법에 의한 특이 IgE치와 ISAC microarray 검사법에 의한 성분 항원 특이 IgE치의 상관관계

ImmunoCAP 검사법으로 검사한 자작나무에 대한 특이 IgE치와 ISAC microarray 검사법으로 검사한 Bet v 1에 대한 특이 IgE치는 통계적으로 유의한 상관관계($r=0.396$, $P=0.028$) (Fig. 2A)가 있었고 ImmunoCAP 검사법으로 검사한 사과에 대한 특이 IgE치와 Mal d 1 ($r=0.429$, $P=0.016$) (Fig. 2B), ImmunoCAP 검사법으로 검사한 복숭아에 대한 특이 IgE치와 Pru p 1 ($r=0.691$, $P=0.001$) (Fig. 2C)도 각각 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다.

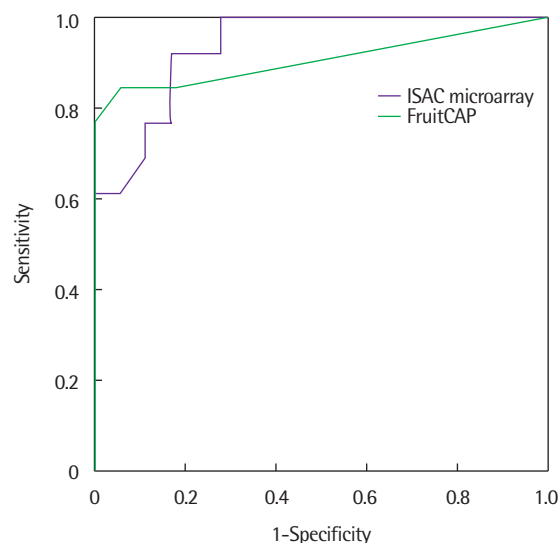
4. ISAC microarray 검사법에 의한 성분 항원검사 유용성 분석

자작나무와 관련한 임상적으로 증상을 보이는 과일 알레르기 환자를 진단함에 있어서 ISAC microarray 진단법 검사의 유용성을 알아보려고 병력상 과일(사과, 복숭아, 키위) 섭취 후 증상이 있고 피부시험에 양성인 경우를 기준으로 하여 ISAC microarray와 ImmunoCAP 검사의 측정값에 대한 ROC 곡선 분석을 하였다. ISAC 검사의 경우 데이터 값이 1 ISU 이상일 때, 민감도는 100.0%, 특이도 27.7%, 양성 예측치(positive predictive value) 50.0%, 그리고 음성 예측치(negative predictive value)는 100.0%였다(ROC 곡선하 면적=0.938, $P=0.001$) (Table 2, Fig. 3). 통계적으로 높은 연관성을 보인 Bet v 1, Mal d 1, Pru p 1 세 가지 검사 중 한 가지만으로도 같은 민감도, 특이도를 보였다.

ImmunoCAP 검사의 경우 기준값을 0.35 kU/L로 할 때 민감도는 92.3%, 특이도 83.3, 양성 예측치 80.0%, 음성예측치는 93.7%로 관찰되었다(ROC 곡선하 면적=0.908, $P=0.001$) (Table 2, Fig. 3).

고 찰

본 연구 결과 자작나무 꽃가루에 감작된 환자 31명 중 13명(41.9%)에서 과일에 알레르기 증상을 보였다. 이는 자작나무 꽃가루(birch pollen) 관련 알레르기 환자의 50%에서^{2,3)} 꽃가루 관련 식품과 IgE 반응을 보인다는 기존의 결과와 비슷하다. 1988년 Ortolani 등¹⁷⁾이 구강알레르기증후군의 임상적 특징을 기술하고 이러한 임상 증후군과 알레르기비염, 꽃가루 알레르기와의 연관성을



	AUC $\pm$ SE	Significance	95% CI
ISAC microarray	0.938 $\pm$ 0.040	$P < 0.0001$	0.860–0.1009
ImmunoCAP	0.908 $\pm$ 0.066	$P < 0.0001$	0.779–0.1033

Fig. 3. Receiver operating characteristic curve for IgE levels by microarray and IgE levels by immunoCAP for diagnosing raw fruit hypersensitivity. AUC, area under curve; SE, standard error; CI, confidence interval. ISAC (Phadia AB, Uppsala, Sweden), ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden).

조사한 이후로 구강알레르기증후군이 pollen-fruit allergy를 묘사하는 용어로 사용되었으나 현재는 구강알레르기증후군은 과일이나 채소에 한정하지 않고 다양한 음식 섭취 후에 일어나는 구강 증상으로 인식되고 있고 꽃가루 알레르기와 과일, 채소 등 식물성 식품알레르기 사이의 교차반응을 기술하기 위해 꽃가루-식품증후군(pollen-food syndrome) 또는 꽃가루-식품 알레르기(pollen-food allergy syndrome)란 용어가 사용되고 있다.¹⁸⁾

꽃가루 관련 식품알레르기는 상대적으로 경미한 증상을 보이는 데 대개 입술, 혀, 목구멍 등의 가려움 및 입술, 혀부종 등 입천장과 입안에 경미한 증상을 동반한다.¹⁹⁻²¹⁾ 그러나 몇몇 연구에서는 셀러리, 당근 알레르기에서 심한 전신반응을 보이는 경우를 약 50%로 보고하고 있고, 이중맹검 위약조절 식품유발검사(double-blind placebo-controlled food challenge)를 시행하여 전신반응을 보이는 경우를 50%까지 보고하기도 한다.^{22,23)} 따라서, 일부 환자에서는 특정 식품의 꽃가루 관련 알레르기가 일반적으로 알려진 것보다 심한 전신반응을 나타낼 수 있다. Kleine-Tebbe 등²⁴⁾은 콩을 함유한 식품에 심각한 알레르기 증상을 보이는 15명의 자작나무 알레르기 환자에서 콩에 있는 Bet v 1 관련 스트레스 단백질인 starvation-associated message (SAM22)가 주요 항원임을 밝혔다. 본 연구 결과 자작나무에 감작된 환자 중 과거병력상 과일 섭취 후 알레르기 증상을 보인 환자 대부분(12/13, 92.3%)에서 입천장과 입안에 경미한 증상을 보이는 구강알레르기 증상을 보였고 1명(7.7%)에서

과거 복숭아 섭취 후 혈관부종과 함께 심한 전신 피부 증상을 보였 다(Table 1).

자작나무 꽃가루와 관련된 알레르기 환자에서, 90% 이상의 중요 원인 알레르겐은 Bet v 1이다. 이는 pathogenesis-related protein-10으로서, 이러한 음식들과 유사부분을 가짐으로써 교차반응을 나타낸다. 본 연구에서 자작나무에 감작되고 과일 알레르기가 있었던 환자 13명(100%) 모두에서 Bet v 1 양성이었다. 자작나무 꽃가루와 관련된 알레르기 환자의 25% 미만에서는 Bet v 2 (birch profilin)에 감작되어 있으나 증상의 연관성은 아직 뚜렷하게 밝혀지지 않았다.²⁵⁾ Profilin은 진화 과정에서 잘 보존된, 편재하는 구조물 단백질이다. 알레르기 유발 잠재력 측면에서, 먹었을 경우에는 소화 과정에서 쉽게 파괴되어 알레르기를 유발하지 않으나, 흡입 시에는 감작될 수 있다. 따라서, 이는 일차적으로 꽃가루에 감작이 된 환자에서 발생할 수 있으며 임상 양상은 바나나, 토마토, 멜론, 수박, 감귤 등을 먹은 뒤 구강알레르기증후군이 발생한다.²⁵⁾ 본 연구에서는 4명(4/13, 30.8%)에서 Bet v 2가 양성이고 모두 과일 섭취 후 구강알레르기증후군이 발생한 병력이 있었다. LTPs는 모든 식물, 과일에서는 상피에서 고농도로 발견되는 보호 단백질이다. LTPs는 고온에 안정적이며, 소화효소에도 안정적이어서 완전한 알레르겐 형태로 작용하며 위장관을 통해 감작되고, 주로 아나필락시스와 같은 심한 전신반응을 일으킨다.^{14,15)} 장미과 과일에서 주된 알레르겐으로 다양한 종류의 LTPs에 감작된 환자는 여러 종류의 과일에 심한 전신 알레르기반응을 보이며, 그런 음식의 종류도 점차 증가하게 된다. 하지만 감작되어있으나 아직 반응이 없는 식품과 관련하여, 장래 위험도는 LTPs 시퀀스 유사성만으로는 예측할 수 없다.²⁶⁾ LTP allergy syndrome은 lipid transfer protein과 식물 및 과일과의 교차반응에 의해 아나필락시스나 구인두, 피부, 위장관에 다양한 정도의 알레르기반응을 나타내는 증후군²⁷⁾인데 최근의 연구는 Pru p 1이나 Pru p 4 같은 꽃가루 알레르겐에 대한 동시감작(Cosensitization)이 LTP allergy syndrome에서 증상의 경미함과 관련이 있음을 보고하였고²⁸⁾ LTP에 감작된 환자 중 대다수가 운동, 비스테로이드성 항염제, 만성 두드러기와 같은 보조인자가 존재할 때만 식품알레르기의 임상 증상이 발현된다고 보고하였다.²⁹⁾ 본 연구에서 과거 복숭아 섭취 후 부종과 함께 심한 전신 피부 증상을 보였던 환자는 ImmunoCAP으로 시행한 복숭아 특이 IgE가 40.60 kU/L이었고 ISAC microarray에 의한 Pru p 1 특이 IgE 21.13 ISU, Pru p 3 특이 IgE 1.05 ISU로(Table 1) Pru p 1에 동시 감작되었으며 임상적으로 전신부종과 심한 피부 증상을 보였으나 운동이나 비스테로이드성 항염제 섭취와는 관련성이 없었다.

본 연구에서 자작나무에 감작된 소아에서 임상적으로 증상이 있는 과일 알레르기를 진단하기 위한 ISAC microarray 검사는 민감도 100.0%, 특이도 27.7%였고 반면 ImmunoCAP 검사의 경우 기준값을 0.35 kU/L로 할 때 민감도 92.3%, 특이도 83.3%로 ISAC

microarray 검사는 ImmunoCAP 검사와 비교하였을 때 민감도는 높았으나 특이도는 낮았다. 이러한 결과는 37명의 자작나무에 감작된 환자 중 20명의 사과 섭취와 관련된 구강알레르기증후군 환자와 17명의 구강알레르기증후군 증상이 없는 환자에서 ISAC microarray에 의한 recombinant Mal d 1과 ImmunoCAP에 의한 사과 sIgE, 사과에 대한 피부단자시험을 비교한 검사 결과 Mal d 1 검사가 자작나무에 감작된 소아에서 사과 섭취와 관련된 구강알레르기증후군을 진단하는 데 유용하지만 구강알레르기증후군 증상이 없는 환자를 감별하는 데 통상적인 알레르기검사와 비교해서는 이득이 없다고 결론 내린 연구와 비슷하다.³⁰⁾ 본 연구에서 ImmunoCAP 검사법과 ISAC microarray로 검사한 항체 수치와는 연관성이 높았다. 자작나무에 대한 특이 IgE치와 ISAC microarray로 검사한 Bet v 1에 대한 특이 IgE치, 사과에 대한 특이 IgE치와 Mal d 1에 대한 특이 IgE치, 복숭아에 대한 특이 IgE치와 Pru p 1에 대한 특이 IgE치는 각각 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다.

본 연구의 단점은 대상 수가 적었다. 또한 자작나무와 관련한 임상적으로 증상을 보이는 과일 알레르기 환자를 진단함에 있어서 과일에 대하여 이중맹검 위약조절 식품유발검사를 시행하지 않은 한계점이 있다.

알레르기질환의 치료 원칙 중에서 가장 중요하고 기본이 되는 것은 알레르기 증상을 일으키는 원인 물질을 찾아내어 피하는 회피요법이다. 따라서 즉시형 과민반응의 원인 물질을 찾아내는 것은 알레르기의 진단과 치료에 중요하다. 최근 microarray를 포함한 다양한 검사방법이 개발되어 임상에서 사용되고 있으나 각각의 검사들은 민감도와 특이도가 달라 알레르기검사 결과를 올바르게 해석하기 위해서는 검사방법이 가지고 있는 특성과 장단점에 대하여 충분한 이해가 필요하다. 특히 소아의 경우 식품알레르기 진단에 있어 유발시험을 시행하는 것은 제한이 있으며 환자의 혈청을 이용하는 혈액검사도 어린 영유아에서 수많은 종류의 알레르겐을 검사하기에 쉽지 않다. 이런 점을 고려할 때 적은 양으로도 100가지 이상의 알레르겐을 검사할 수 있는 microarray 방법은 장점이 있다.¹⁰⁻¹³⁾

결론적으로, 자작나무와 관련한 임상 증상을 보이는 과일 알레르기 환자를 진단함에 있어서 microarray-based allergen chip 진단 검사법은 적은 양의 혈청으로 많은 종류의 알레르겐과 교차항원을 검사할 수 있는 장점이 있으나 기존의 ImmunoCAP 검사법과 비교하여 특이도는 낮다.

REFERENCES

1. Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy* 1988;61(6 Pt 2):41-6.
2. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in*

- Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:149-56.
3. Stephen TH, Robert FL, Paul MO, Sujani K, William WB. Pathophysiologic mechanisms of food allergy. In: Adkinson F, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, editors. *Middleton's allergy: principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2013:1323.
4. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy* 1982;37:437-43.
5. 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.
6. Kazemi-Shirazi L, Niederberger V, Linhart B, Lidholm J, Kraft D, Valenta R. Recombinant marker allergens: diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:259-68.
7. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Gronlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999;29:896-904.
8. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:234-40.
9. Harwanegg C, Laffer S, Hiller R, Mueller MW, Kraft D, Spitzauer S, et al. Microarrayed recombinant allergens for diagnosis of allergy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:7-13.
10. Jahn-Schmid B, Harwanegg C, Hiller R, Bohle B, Ebner C, Scheiner O, et al. Allergen microarray: comparison of microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen-specific serum immunoglobulin E. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1443-9.
11. Wöhrl S, Vigl K, Zehetmayer S, Hiller R, Jarisch R, Prinz M, et al. The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice. *Allergy* 2006;61:633-9.
12. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy* 2008;63:1521-8.
13. Eigenmann PA. Component-resolved diagnosis in food allergy, are micro-array assays helpful to the clinician? *Allergy* 2008;63:1519-20.
14. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:271-7.
15. Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:379-85.
16. Deinhofer K, Sevcik H, Balic N, Harwanegg C, Hiller R, Rumpold H, et al. Microarrayed allergens for IgE profiling. *Methods* 2004;32:249-54.
17. Ortolani C, Spano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988;61(6 Pt 2):47-52.
18. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009;58:485-91.
19. Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, Spano M, Wuthrich B, Bindslev-Jensen C, et al. Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:577-81.
20. Skamstrup Hansen K, Vestergaard H, Stahl Skov P, Sondergaard Khinchi M, Vieths S, Poulsen LK, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy* 2001;56:109-17.
21. Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P, Enrique E, Cistero-Bahima A, Haase T, et al. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:167-73.
22. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, Heuschmann P, Wuthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:373-8.
23. Ballmer-Weber BK, Wuthrich B, Wangorsch A, Fotisch K, Altmann F, Vieths S. Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:301-7.
24. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Hausteiner UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:797-804.
25. García BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:162-70.
26. González-Mancebo E, Gonzalez-de-Olano D, Trujillo MJ, Santos S, Gandolfo-Cano M, Melendez A, et al. Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:278-82.
27. Pascal M, Munoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529-39.
28. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Scibilia J, Mascheri A, Borgonovo L, et al. Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:362-72.
29. Romano A, Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1643-53.
30. 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.