

국내 우유알레르기 환아의 대두알레르기 발생 빈도

손대열* · 이 찬** · 박기환** · 오상석*** · 이상일****
안강모**** · 한영신***** · 남승연***** · 윤광로**

*성균관대학교 의과대학, **중앙대학교 식품공학과,

이화여자대학교 식품영양학과, *삼성서울병원 소아과학교실

*****서울대학교 식품영양학과, *****인제대학교 의과대학 부속 일산 백병원 소아과

Prevalence of soy allergy by cow milk-allergic infants in Korea

Dae-Yeul Son*, Chan Lee**, Ki-Hwan Park**, Sang-Suk Oh***,
Sang-II Lee****, Kang-Mo Ahn****, Young-Shin Han*****,
Sung-Yeon Nam***** and Kwang-Ro Yoon**

*School of Medicine, Sungkyunkwan University

**Department of Food Science and Technology, Chung-Ang University

***Department of Foods and Nutrition, Ewha Womans University

****Department of Pediatrics, Samsung Medical Center

*****Department of Foods and Nutrition, Seoul National University

*****Department Pediatrics, Ilsan Paik Hospital, School of Medicine, Inje University

Soy protein formulas have been used as supplementary food for infants allergic to cow's milk as well as to prevent atopy since 1929. Though these formulas are used as alternative ways to nourish these infants, the effects of soy proteins are still controversial because they may cause soy allergies in infants. The state of Korean food allergic infants is not as well known as allergy cases in Europe or USA. The purpose of this study was to examine the prevalence of soy allergy in the case of Korean infants in concerning with milk allergy. Among 153 infants with clinical allergic symptoms that underwent tests, 21% and 51.6% of infants exhibited soy and milk allergies, respectively. Furthermore, some of the subjects (14%) possessed both soy protein and milk protein allergies. For cow milk allergic infants, only 27.8% of the tested infants were found exhibiting allergy symptoms related to soy protein, however, cow milk protein allergic reaction was detected in the serum of most soy allergic infants (68.8%).

Key words : Soy formulas, soy allergy, milk allergy

서 론

대두는 아시아에서 오랜 기간 경작되고 소비되어 왔다. 중국의 경우 기원전 2383년부터 경작되어 온 것으로 추정되며 기원전 100년경에 한국에 도입된 것으로 알려지고 있다. 대두는 간장, 된장, 청국장, 두부, 콩가루, 콩기름 등 여러 가지 식품으로 이용되고 있으며 아기들에게도 일찍부터 된장이나 두부 등의 형태로 영양공급원으로 이용되었다. 그리고 최근에는 두유형태로 영유아 식품으로 많이 이용되고 있으며, 1985년 남양유업에서 '호프'라는 대두단백제조유를 생산하면

서 대량공급이 시작되었다. 서구에서는 1909년 대두단백질이 우유대체식품으로 처음 사용되었으며⁽¹⁾, 대두단백제조유가 우유알레르기 환아의 대체식품으로 사용된 것은 1929년이다⁽²⁾. 대두단백제조유(남양 호프알러지, 매일 soy-A, Soya, Infasoy, Isomil, Prosbee 등)는 분리대두단백, 식물성유지, 당, 텍스트린이 주 원료이며, 대두에 부족한 methionine, taurine, carnitine, 철분 등이 첨가된 것으로 맛이 좋고 가격이 저렴하여 우유대체 식품으로 널리 이용되고 있다. 영유아가 대두단백제조유를 섭취하는 경우 영양학적으로 정상이며, 정상적인 발육을 나타낸다는 보고⁽³⁻⁶⁾가 있는 반면, Chan 등은 2-4개월 영아에서 뼈의 미네랄 저하, 혈중 아연 농도의 저하와 철분의 저하를 보고하였다⁽⁷⁾.

대두는 Leguminosae과에 속하며 단백질 함량이 30-45%를 차지하고 있다. 단백질의 80-90%를 차지하는 성분은 글로불린(Globulin)이며, 이 단백질은 대두에 알레르기 반응을 일으키는 환자에게 specific-IgE 항체 생성을 유도하며, 같은 Legu-

Corresponding author : Sang-II Lee, Department of Pediatrics Samsung Medical Center, 50 Ilwon-Dong, Kangnam-Gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: 82-31-670-3033

Fax: 82-31-675-4853

E-mail: silee@smc.samsung.co.kr

*minosae*과에 속하는 땅콩 등의 식품과 교차 반응성을 나타내는 단백질 성분이다⁽⁸⁾. 대두에 포함되어 있는 알레르기를 일으키는 주요 알레르기 원인 항원으로는 30 kDa 크기의 Gly m1, 20 kDa 크기의 Kunitz Soybean Tripsin Inhibitor 등이 알려져 있다⁽⁹⁻¹²⁾.

대두는 양질의 단백질 공급원으로서 뿐만 아니라, 우유에 의한 문제가 있는 영유아에게 우유대체 식품으로도 흔히 사용되고 있다^(13,14). 최근 외국 문헌들에서 대두를 사용한 우유 알레르기 환아에서 대두알레르기의 발생비율이 높은 것으로 보고되고 있어⁽¹⁵⁻³⁷⁾, 우리나라 영유아 대두알레르기에 관한 현황을 검토하기 위해 본 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

대상

1998년 5월부터 2000년 9월까지 식품알레르기가 의심되며, 천식, 아토피성 피부염, 습진 등의 알레르기 증상을 갖고 삼성서울병원에 내원한 환아 274명을 대상으로 조사하였다. 조사된 환아의 연령별 분포는 12개월 미만이 91명, 1-2세가 62명, 3세 이상이 121명이었다.

병력조사 및 혈액검사

식품알레르기에 대한 병력은 환자 또는 보호자가 의사의 설문에 답하여 식품의 종류, 증상, 발현시간 등을 문진한 내용을 기초로 분석되었고, 혈청의 특이 IgE 항체 값을 Pharmacia CAP System을 이용하여 측정하였다.

특이항체의 측정

우유 및 두유에 대한 특이 항체를 Radioallergosorbent-test (RAST) 또는 CAP 검사법(Pharmacia CAP System)을 이용하여 측정하였다. RAST 또는 CAP 검사치가 2+(0.7-3.49 U/ml) 이상인 경우를 양성으로 간주하였고, 우유와 두유에 대한 감수성의 정도를 비교 검토하였다. CAP 검사치와 존재하는 항체의 관계는 CAP class 1(0.35-0.69 U/ml), 2(0.7-3.49 U/ml), 3(3.5-17.49 U/ml), 4(17.5-49.99 U/ml), 5(50-99.99 U/ml), 6(>100 U/ml)이다.

결과 및 고찰

대상환아의 연령별 분포 및 임상적 특성

1998년 5월부터 2000년 9월까지 식품알레르기가 의심되어 병원에 방문한 환아를 대상으로 조사된 연령별 분포 및 임상적 특성을 살펴보면 조사된 274명 중 알레르기가 확인된 환아는 153명으로 조사대상 환자의 55.8%를 차지하였다. 또한 임상적 특성을 연령별로 살펴보면(Figure 1A, 1B) 만 1세 까지의 환아에서 두드러기(urticaria)증상을 나타내는 경우는 18명으로 임상적 증상이 확인된 만 1세까지의 환자 86명 중 20.9%를 차지했다. 반면 만 3세 이상에서는 29명이 두드러기 증상을 나타내어 78명의 임상적 특성이 확인된 환자의 37%를 차지하는 것으로 확인되어 나이가 들어갈수록 두드러기 증상을 나타내는 환아의 수가 증가함을 확인할 수 있었다. 이와는 대조적으로 위장관(gastric, intestinal: GI) 문제가

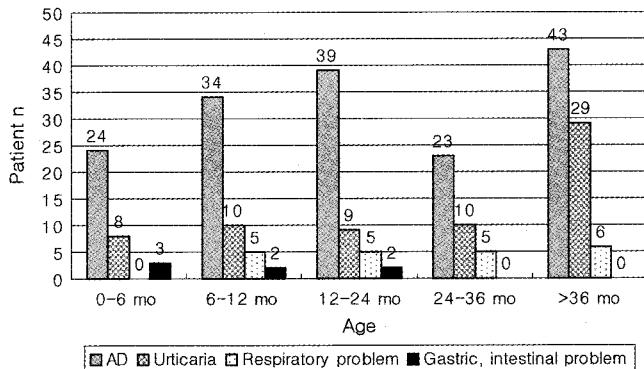


Fig. 1A. Allergic symptoms of patients (n) according to age
AD: atopic dermatitis

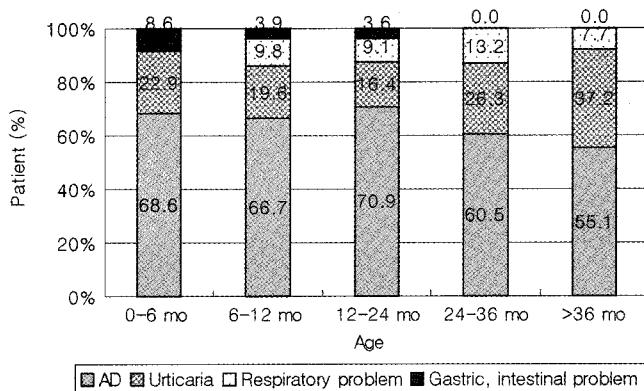


Fig. 1B. Allergic symptoms of patients (%) according to age

만 1세까지의 영유아에서 86명 중 5명(5.8%)이 발견된 반면 1세 이상의 환아에서는 GI로 인한 임상적 증상이 171명 중 단지 2명(1.2%)에서 발견되어 아직 GI의 별달이 성숙하지 못한 1세 미만의 환아에게 GI의 미성숙으로 인한 문제점들이 2세 이상의 환아와 비교하여 비교적 많이 발생하는 것을 확인할 수 있었다(Figure 1A). 그 외에 atopic dermatitis(AD)는 연령군에 상관없이 가장 많은 수의 환자들이 주로 나타내는 임상적 증상으로 확인되었으며 각 연령군별로 55% 이상이 이 증상을 갖고 있었다(Figure 1B). 또한 호흡기와 관련되어 나타나는 문제점들은 조사 환아에서 2세에 가장 높게 나타났으나 3세 이상에서는 다시 그 수가 감소함을 관찰할 수 있었으며 6개월 미만의 영유아에서는 호흡기와 관련된 임상적 증상을 나타내는 경우가 한명도 발견되지 않았다.

우유와 대두에 대한 특이-IgE 항체의 측정 및 연령별 분포

알레르기가 확인된 153명의 환자 중에서 알레르기 반응에 관여하는 알레르겐 특이 IgE를 CAP 또는 RAST 검사법으로 측정하였다. 우유, 대두 또는 계란에 대한 특이 IgE 항체 측정 CAP 수치가 2+ 이상인 135명(88%)의 알레르기 환자가 이 세 가지 종류의 식품에 알레르기 증상을 나타내는 것으로 확인되었다. 각 식품별로 살펴보면 우유 알레르겐에 대해 특이 IgE 항체를 조사한 CAP 결과가 2+ 이상인 환자는 총 79/153명으로 51.6%를 차지하였으며, 대두 단백질에 대해

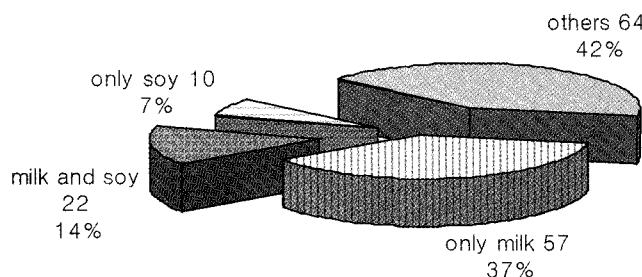


Fig. 2. Prevalence of milk- and soy-specific IgE positive patients

알레르기 특이 IgE 수치가 RAST 또는 CAP검사법을 이용한 측정에서 2+이상이 나와 반응에 양성을 나타낸 환자는 32/153명으로 20.9%를 차지하였다(figure 2). 또한 우유 알레르겐과 대두 알레르겐 모두와 반응을 나타내는 특이 IgE 항체 측정치가 2+ 이상인 환자수가 22/153명으로 전체 알레르기 환자의 14.3%에 달했다. 우유 또는 대두 중에 적어도 한쪽 단백질에 알레르기 반응을 일으키는 환자는 총 89/153명으로 확인된 알레르기 환자의 58.2%를 차지하였다. 또한 우유 알레르기 환자를 기준으로 살펴보면 우유 알레르기 환자 79명 중 22명이 대두 단백질에 대해서도 알레르기 반응을 일으키는 환자로 27.8%를 차지하고 있으며 대두 알레르기 환자를 기준으로 살펴보면 대두 알레르기 환자 33명 중 22명이 우유 알레르겐과 동시에 반응을 나타냄으로써 대두 알레르기 환자의 68.8%가 동시에 우유 알레르기 환자임을 확인할 수 있었다. 대두와 우유 알레르기 환자의 분포를 연령에 따라 분류하여 보면 Figure 3에 나타난 것처럼 대두에 대한 알

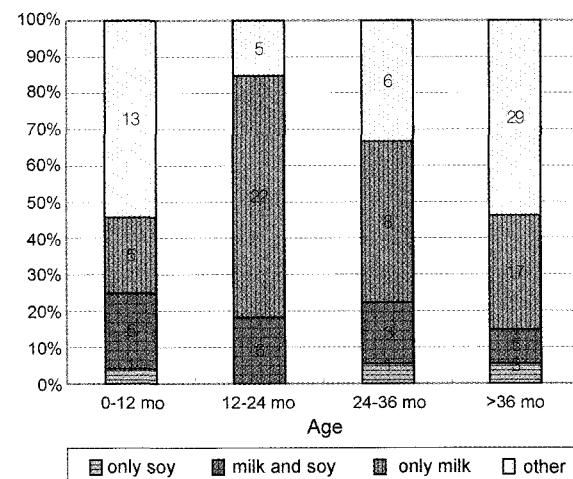


Fig. 3. Prevalence of milk- and soy-specific IgE positive patients according to age

레르기를 일으키는 환아의 비율은 만 1세 미만에서 6명(25%), 만 1세에서 6명(18%), 만 2세에서 4명(22%), 만 3세 이상에서 8명(15%)으로 나이가 많아질수록 발생비율이 낮아지는 추세로 나타났다. 그리고 우유알레르기 환아 중에서 대두 단백질에 대한 특이항체 양성인 환아의 비율도 만 1세 미만에서 5/10명(50%), 만 1세에서 6/28명(21.4%), 만 2세에서 3/11명(27.3%), 만 3세 이상에서 5/22명(22.7%)으로 1세 이후 우유에 대해 알레르기를 일으키면서 동시에 대두에 대해 알레르기를 일으키는 환아의 분포가 감소함을 확인할 수 있었다.

이번 연구에서 조사된 총 79명의 우유 알레르기 환자를 기

Table 1. Prevalence of reported soy allergy in CMA

Reference	CMA diagnosis	CMA (n)	CMA immunology	Age (mo) mean	Soy diagnosis	Soy allergy in subjects with CMA (%)
18	OC	75	mixed	NR	history	36
19	OC	50	mixed	<12	history	20
20	OC	35	Non-IgE	5	OC	11
21	OC	18	mixed	NR	history	22
22	OC	8	Non-IgE	1	OC	63
23	OC	20	mixed	6	history	35
24	OC	8	Non-IgE	11	history	25
24	OC	7	IgE	8	history	0
25	OC	103	Non-IgE	NR	OC	11
26	OC	75	mixed	NR	history	43
27	OC	9	Non-IgE	5	OC	44
28	OC	29	mixed	NR	OC	17
29	OC or other	54	mixed	NR	history	29
30	DBPCFC	54	IgE	NR	history	7
31	OC	20	mixed	6	history	5
32	OC	78	mixed	16	history	47
33	OC	22	mixed	29	history	18
34	OC	19	mixed	11	OC	32
35	DBPCFC	20	IgE	31	OC	0
36	OC	10	Non-IgE	6	OC	60
37	OC	29	Non-IgE	3	history	17
In this study	CAP	79	IgE	NR	CAP	28

CMA: cow milk allergy, OC: open challenge, DBPCFC: double-blind, placebo-controlled food challenge, NR: not reported

준으로 볼 때, 우유와 대두에 대해 동시에 알레르기 반응을 나타내는 환자가 22명으로 27.8%를 차지하였다. 이같은 조사 결과를 외국의 자료와 비교하여 볼 때(Table 1) 조사 방법과 조사 대상에 따라 대략 10-45%의 범위로 나타나고 있으며, 본 연구에서 확인된 우리나라의 우유 알레르기 환아중의 대두 알레르기 환자분포는 외국의 연구자료와 상응하는 자료로 해석할 수 있다.

이처럼 전 세계적으로 우유 알레르기와 대두에 대해 동시에 알레르기 반응을 일으키는 발병율이 높은 이유를 밝히고자 많은 연구가 이루어 졌으나 아직까지 두 단백질군 간의 교차 반응성 때문이라는 것이 밝혀진 연구는 보고되지 않고 있다. 두 단백질군 간의 교차 반응 가능성이 희박하다는 결론은 환자 혈청내의 특이 IgE 항체와의 결합을 우유 또는 대두 속에 포함된 서로 다른 알레르겐이 서로 억제하지 못한다는 연구 결과가 경합ELISA를 통해서 본 연구실에서도 확인되었다(자료 비공개). 본 연구에서 얻은 결과들을 종합해 볼 때 우유 알레르기 환자 중에서 많은 수의 환자가 동시에 대두에 알레르기를 일으키는 원인은 우유 알레르기에 따른 대체 식품으로 대두가 사용되면서 아직 GI가 성숙되지 않은 영유아가 대두 단백질에 노출되면서 감작되어 일어나는 현상으로 추측해 볼 수 있다. 이러한 이유로 soy-protein formula 가 우유 알레르기 환아의 대체 식품으로 적당하지 못하다는 의견이 제기되기도 한다. 우유 알레르기와 대두 알레르기 발생의 정확한 상관 관계를 규명하기 위해서는 우유와 대두 단백질 중 알레르겐으로 작용하는 각각의 알레르겐 특성에 대해 좀더 많은 연구가 진행되어야 할 것이며, 아울러 알레르기의 원인이 되는 단백질간의 교차 반응 가능성에 대한 연구가 좀 더 다양한 방법과 각도에서 이루어져야 할 것으로 사료된다.

요 약

대두 단백 제조유는 우유에 대해 알레르기를 일으키는 소아들에게 우유 알레르기를 치료하며 아토피의 예방을 위해 대체식품으로 1929년이래 사용되어 왔다. 그러나 대두 단백 제조유는 알레르기 반응을 유발시킬 수 있어서 이의 효용성에 대해서는 아직도 많은 논란이 지속되고 있다. 우리나라 식품 알레르기 환아에 대한 상황파악은 유럽이나 미국과 비교해 볼 때 아직도 잘 이루어지고 있지 않다. 본 연구의 목적은 국내 소아들의 우유 알레르기와 상관하여 대두 알레르기 발생 빈도 조사에 있다. 본 연구에서 임상적 증상을 나타내는 153명의 환아들 중에서 대두 또는 우유 단백질에 알레르기를 일으키는 환자가 각각 21% 또는 51.6%로 나타났다. 그리고 22명(14%)의 환아들은 우유와 대두 두 가지 단백질에 모두 알레르기 증상을 나타내었다. 우유알레르기 환자의 경우 27.8%의 소수 환아가 대두단백질에 알레르기 반응을 보여 주었으나, 대두 알레르기 환자는 대부분(68.8%)이 우유에 대한 알레르기 반응을 나타내는 것으로 확인되었다.

감사의 글

이 논문은 2000년도 보건의료기술 연구개발사업(관리번호

: HMP-00-CH-18-0017)에 의한 연구비 지원에 의하여 수행된 연구 결과의 일부이며 이에 감사하는 바입니다.

문 헌

- Ruhrah J. The soybean in infant feeding: preliminary report. Arch. Rediatr. 26: 496-501 (1909)
- Hill L., Sturat H. Soybean food preparation for feeding infants with milk idiosyncrasy. JAMA 93: 985-987 (1929)
- Juto P., Engberg S., Winberg J. Treatment of infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. Clin. Allergy 8: 493-500 (1978)
- Kohler L., Meeuwisse G., Mortensson W. Food intake and growth of infants between six and twenty-six weeks of age on breast milk, cow's milk formula, or soy formula. Acta. Paediatr. Scand. 73: 40-48 (1984)
- Maidoo B.T., Chunterpurshad B.T., Mayooden A.B.G. The use of a soy isolate based formula in the treatment of infantile diarrhea. J. Int. Med. Res. 9: 232-235 (1981)
- Steichen J.J., Tsang R.C. Bone mineralization and growth in term infants fed soy-based or cow milk-based formula. J. Pediatr. 110: 687-692 (1987)
- Chan G.M., Leeper L., Linda S. Effect of soy metabolism in term infants. AJDC 141: 572-530 (1987)
- Bernhisel-Broadbent J., Taylor S., Sampson H.A. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. J. Allergy Clin. Immunol. 84: 701-709 (1989)
- Awazuhara H., Kawai H., Maruchi N. Major allergens in soybean and clinical significance of IgG4 antibodies investigated by IgE- and IgG4-immunoblotting with sera from soybean-sensitive patients. Clin. Exp. Allergy. 27: 325-332 (1997)
- Burks A.W., Brooks J.R., Sampson H.A. Allergenicity of major component protein of soybean determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblotting in children with atopic dermatitis and positive soy challenges. J. Allergy Clin. Immunol. 81: 1135-1142 (1988)
- Codina R., Lockey R.F., Fernandez-Caldas E., Rama R. Purification and characterization of a soybean hull allergen responsible for the Barcelona asthma outbreaks. II. Purification and sequencing of the Gly m 2 allergen. Clin. Exp. Allergy. 27: 424-430 (1997)
- Samoto M., Miyazaki C., Akasaka T., Mori H., Kawamura Y. Specific binding of allergic soybean protein Gly m Bd 30K with (α' - and (α -subunits of conglycinin in soy milk. Biosci. Biotech. Biochem. 60: 1006-1010 (1996)
- Arato A., Horvath J. Soy formula in the feeding of infants with milk allergy. Orv. Hetil. 136: 1433-1437 (1995)
- Cantani A., Ferrara M., Rangno V., Vusinco L. Efficacy and safety of a soy-protein-formula for feeding babies with atop dermatitis and cow's milk hypersensitivity. Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol. 12: 311-318 (1990)
- Businco L., Bruno G., Giampietro P.G. Soy protein for the prevention and treatment of children with cow-milk allergy. Am. J. Clin. Nutr. 68: 1447-1452 (1998)
- Buts J.P., Di Sano C., Hansdorffer S. Clinical evaluation of the tolerance for a soy-based special milk formula in children with cow's milk protein intolerance/allergy. Minerva. Pediatr. 45: 209-213 (1993)
- Zeiger R.S., Sampson H.A., Bock S.A., Burks A.W. Jr., Harden K., Noone S., Martin D., Leung S., Wilson G. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. J. Pediatr. 134: 614-622 (1999)
- Gerrad J.W., Lubos M.C., Hardy L.W., Holmlund B.A., Webster D. Milk allergy: clinical picture and familial incidence. Can. Med. Assoc. J. 97: 780-785 (1967)
- Gerrad J.W., MacKenzie J.W.A., Glouboff N., Garson J.Z., Manginas C.S. Cow's milk allergy: prevalence and manifestations in

- ans unselected series of newborns. *Acta Paediatr Scand*. 234: 2-21 (1973)
20. Kuitunen P., Visakorpi J.K., Savilahti E., Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child*. 50: 351-356 (1975)
 21. Deleze G., Nussle D. Intolerance aux protéines du lait de vache chez l'enfant. *Helv Paediatr Acta*. 30: 135-149 (1975)
 22. Powell G.K. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr*. 93: 553-560 (1978)
 23. Jakobsson I., Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand*. 68: 853-859 (1979)
 24. Hill D.J., Davidson G.P., Cameron D.J.S., Barnes G.L. The spectrum of cow's milk allergy in childhood. Clinical, gastroenterological and immunological studies. *Acta Paediatr Scand*. 68: 847-852 (1979)
 25. Perkkio M., Savilahti E., Kuitunen P. Morphometric and immunohistochemical study of jejunal biopsies from children with intestinal soy allergy. *Eur J Pediatr*. 137: 63-69 (1981)
 26. Hill D.J., Ford R.P.K., Shelton M.J., Hosking C.S. A study of 100 infants and young children with cow's milk allergy. *Clin Rev Allergy*. 2: 125-142 (1984)
 27. Ventura A., Pineschi A., Tasso M. Cow's milk intolerance and abdominal surgery: a puzzling connection. *Helv Paediatr Acta*. 41: 487-494 (1986)
 28. Bardare M., Magnolgi C., Zani G. Soy sensitivity: personal observation on 71 children with food intolerance. *Allerg Immunol*. 20: 63-66 (1988)
 29. Ventura A., Greco L. Cow's milk allergy in the first year of life. An Italian collaborative study. *Acta Paediatr Scand*. 348: 2-14 (1988)
 30. Bock S.A., Atkins F.M. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*. 11: 561-567 (1990)
 31. Cantani A., Ferrara M., Ragni V., Businco L. Efficacy and safety of a soy protein formula for feeding babies with atopic dermatitis and cow's milk hypersensitivity. *Riv Eur Sci Med Farmacol*. 12: 311-318 (1990)
 32. Bishop J.M., Hill D.J., Hosking C.S. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr*. 116: 862-867 (1990)
 33. Raesaenen L., Lehto M., Reunala T. Diagnostic value of skin and laboratory tests in cow's milk allergy/intolerance. *Clin Exp Allergy*. 22: 385-390 (1992)
 34. Paganis A., Juntunen-Backman K., Savilahti E. Follow-up of nutritional status and dietary survey in children with cow's milk allergy. *Acta Paediatr*. 81: 518-521 (1992)
 35. Ragni V., Giampietro P.G., Bruno G., Businco L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*. 152: 760-762 (1993)
 36. Burks A.W., Casteel H.B., Fiedorek S.C., Willians L.W., Pumphrey R.C. Prospective oral food challenge study of two soybean isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 5: 40-45 (1994)
 37. Harikul S., Haruehasavasin Y., Varavithya W., Chaicumpa W. Cow milk protein allergy during the first year of life: a 12 year experience at the children's hospital, Bangkok. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 13: 107-111 (1995)

(2001년 4월 17일 접수)