

쑥갓 및 깻잎에 의한 구강 알레르기증후군 1예

홍가나¹, 김미애², 윤문경¹, 이소희¹, 박해심^{1,3}

¹아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ²차의과학대학교 분당차병원 알레르기내과, ³아주대학교 대학원 의생명과학과

Oral allergy syndrome caused by crown daisy and sesame leaf

Ga Na Hong¹, Mi-Ae Kim², Moon Kyung Yoon¹, So Hee Lee¹, Hae-Sim Park^{1,3}

¹Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; ²Department of Allergy and Clinical Immunology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam; ³Department of Biomedical Science, Ajou University Graduate School, Suwon, Korea

Oral allergy syndrome (OAS) is a subtype of food allergy composing of itching sense and edema in the oral cavity, lips, throat, pharynx, and larynx following ingestion of some fresh fruits or vegetables. Although the major pathogenic mechanism of OAS is known to be IgE-mediated response, here we experienced a case of OAS due to crown daisy (CD) and sesame leaf (SL) mediated by a non-IgE antibody mediated mechanism. A 33-year-old female visited our clinic to evaluate numbness of the tongue and gingiva after eating fresh CD and SL for 2 years. The patient had suffered from allergic rhinitis and atopic dermatitis for 20 years and took medications intermittently. There had been a history of food allergy to crab and shrimp. The serum total IgE level was elevated (404 kU/mL). The skin prick test showed strong positive reactions to tree and weed pollens, but not to CD and SL extracts. Enzyme-linked immunosorbent assay for detecting serum specific IgE to crude extracts of CD and SL showed negative results. The basophil activation test performed with crude extracts of CD or SL showed significant up-regulation of CD63-positive basophils by both CD and SL. In conclusion, we report a case of OAS due to CD and SL, not associated with pollen allergy, which is shown to be mediated by a non-IgE mediated mechanism. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:306-309)

Keywords: Food hypersensitivity, Pathogenesis, Basophils, Crown daisy, Sesame leaf

서론

구강 알레르기증후군(oral allergy syndrome)은 음식물 알레르기의 한 아형이며 성인에서 관찰되는 가장 흔한 음식물 알레르기로, 흔히 비염과 동반되면서 화분증과 연관성이 높아 화분-음식물 증후군(pollen-food syndrome)이라고도 불린다.¹⁻³ 호흡기를 통하여 화분에 감작된 환자에서 특정 채소를 섭취한 후 갑자기 입술이나 혀, 입천장과 목구멍의 가려움증, 찌르는 듯한 통증, 부종을 나타낼 때 의심할 수 있는데, 자작나무 화분에 감작된 후 사과나 체리, 복숭아를 먹을 때 구강 내 증상을 보이는 것이 가장 흔하다.⁴ 이는 화분과 음식물 알레르겐 간의 교차 반응에 의한 것으로 알려져 있다.¹⁻⁴

구강 알레르기증후군은 이전에 흡입항원에 감작된 후 생성된 특이 IgE와 식물에서 유래한 단백질과의 교차 반응으로 인해 발생하

며,¹⁻⁴ 가장 정확한 진단법은 이중 맹검 위약 대조 식품 유발시험(double blind placebo controlled food challenge test)이지만, 흔한 식품항원이 아닌 경우, 각 식품에 따른 구체적인 시험 방법이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이를 대체할 수 있는 방법으로 자세한 병력 청취와 음식물에 대한 피부반응검사, 혈청 특이 IgE 측정 및 호흡기 구 활성화 시험법 등이 제시되고 있다.¹⁻³

쑥갓과 깻잎이 흔히 섭취하는 채소임에도 불구하고 지금까지 쑥갓이나 깻잎에 의한 구강 알레르기증후군의 국내외 보고는 없었다. 국외에서는 참깨(sesame seeds, *Sesamum indicum*)나 참기름(sesame oil)에 의한 알레르기반응에 대한 보고들은 일부 있으나⁵⁻¹⁰ 깻잎(sesame leaf)에 의한 구강 알레르기증후군을 비롯한 알레르기 반응의 보고는 없으며, 쑥갓(crown daisy)에 의한 알레르기반응의 국외 보고 역시 없다.

국내에서 보고된 쑥갓과 깻잎에 대한 음식물 알레르기로 쑥갓의

Correspondence to: Hae-Sim Park

Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea
Tel: +82-31-219-5196, Fax: +82-31-219-5154, E-mail: hspark@ajou.ac.kr

Received: January 17, 2014 Revised: March 11, 2014 Accepted: March 13, 2014

© 2014 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/>).

존성 운동유발성 아나필락시스 1예¹¹⁾와 깻잎을 먹은 후 발생한 급성 두드러기 1예¹²⁾가 있으나, 구강 알레르기증후군에 대한 보고는 현재까지 없다. 저자들은 기존에 보고된 적 없는 쑥갓과 깻잎에 의한 구강 알레르기증후군 환자를 경험하고 그 병인기전을 확인하기 위하여 시행한 검사상 비 IgE 매개 반응 가능성을 확인하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

현병력: 33세 여자가 2년 전부터 발생한 익히지 않은 쑥갓과 깻잎을 먹을 때 반복적으로 발생하는 혀와 잇몸의 감각이 마비되며 굳는 것 같은 느낌을 주소로 내원하였다. 환자는 때면 쑥갓이나 깻잎을 한 장만 섭취해도 즉시 증상이 반복적으로 발생하였다.

과거력: 20년 전부터 통년성 알레르기비염 및 결막염, 아토피피부염으로 진단받고 간헐적인 약물 치료 중이었으며 꽃게, 새우와 같은 갑각류에 대한 식품알레르기가 있었다. 그 외에 다른 알레르기질환이나 고혈압, 당뇨 등의 병력은 없었다.

가족력: 아버지와 남동생이 기관지천식, 딸이 알레르기비염 및 결막염으로 치료받는 중이다.

직업력: 가정주부

사회력: 음주와 흡연의 과거력 없었다.

진찰소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 112/68 mmHg, 맥박 수 80 beats/min, 호흡 수 18 breaths/min, 체온 36.8°C였으며 의식은 명료하였다. 환자의 얼굴에서 알레르기 사이너가 관찰되었고 그 외 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 수 8,600/ μ L (중성구 45.9%, 임파구 39.4%, 호산구 6.5%), 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 수는 249,000/ μ L였다. 일반 화학검사상 간기능 및 신기능은 정상이었고, 소변검사도 정상 소견이었다. 단순 흉부 X선과 코 결굴 X선 촬영에서 이상 소견이 관찰되지 않았다. ImmunoCAP (ThermoFisher Scientific, Uppsala, Sweden)으로 측정된 혈청 내 총 IgE는 404 kU/mL (정상치 < 114 kU/mL)로 증가되어 있었고, 피부단자시험에서 집먼지진드기, 수목과 잡초 화분에는 강 양성 반응을 보였으나(알레르겐/히스타민 팽진비: *Dermatophagoides pteronyssinus* 6+, *Dermatophagoides farinae* 4+, two spotted spider mite 4+, cat fur 5+, birch 1+, ash 3+, willow 3+, pine 5+, plane tree 3+, mugwort 1+, Hop Japanese 8+), 쑥갓과 깻잎 추출물(농도는 각 2 mg/mL, 1 mg/mL)에는 음성 반응을 보였다.

실험실 검사 소견: 환자의 동의 하에 혈액을 통한 쑥갓과 깻잎에 대한 혈청 특이 IgE 항체 확인을 위한 enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA)를 진행하였다. 그리고 쑥갓과 깻잎 추출물을 이용한 호염기구 활성화 시험을 시행하였다.

1) 쑥갓 및 깻잎 추출물의 제조 및 단백질 성분 확인

쑥갓(*Chrysanthemum coronarium*), 깻잎(*Sesamum indicum*)을 이용하여 추출물을 제조하였다. Phosphate buffered saline에 쑥갓, 깻잎을 넣고 4°C에서 24시간 동안 항원을 추출한 후, sonicator를 사용하여 항원에 초음파를 30초씩 3회 반복하여 작용시켰다. 그 후, 추출액을 2,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 그 상층액을 모아 0.45 μ m filter를 이용하여 분리하였다. 분리된 항원에서 Bradford protein assay (Bio-Rad Laboratories, CA, USA)로 단백질을 정량하고 4%–20% sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)로 단백질띠를 확인한 후, 이 항원을 ELISA 및 호염기구 활성화 시험에 이용하였다. 각각의 항원을 sample buffer (0.5 M Tris pH 6.8, 10% glycerol, 10% SDS, 0.5% bromo-

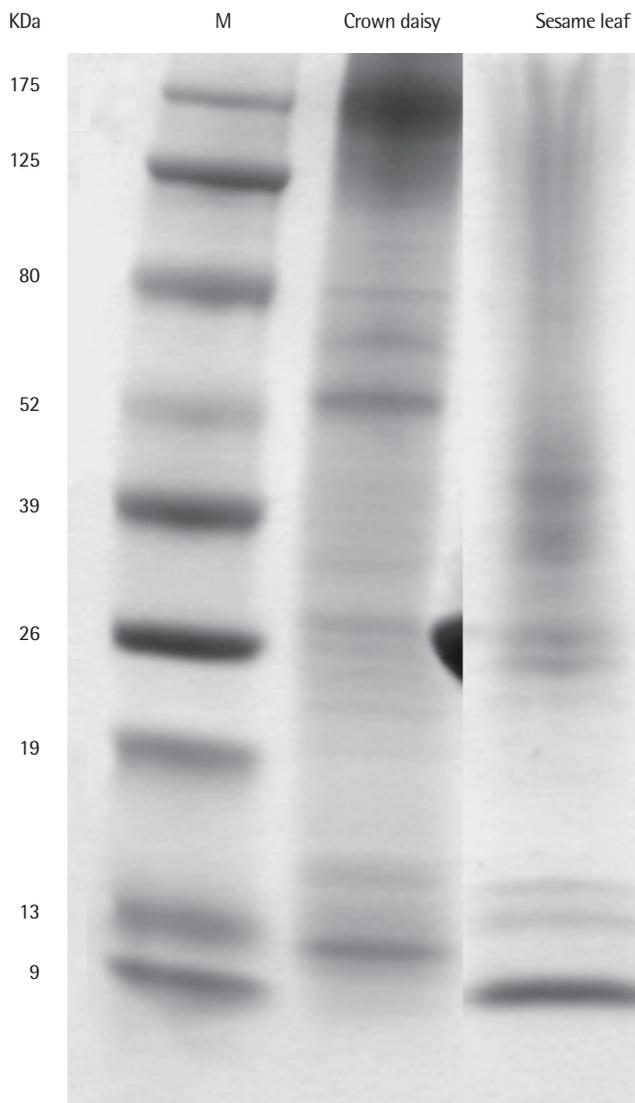


Fig. 1. Four to 20% sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) finding of crown daisy and sesame leaf extracts. Protein bands ranged from 9 kDa to 175 kDa were detected by SDS-PAGE.

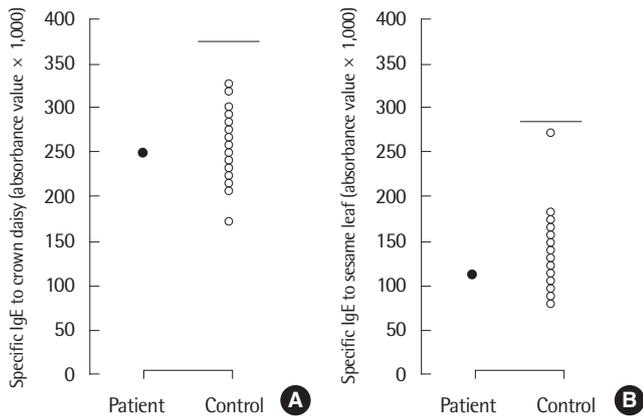


Fig. 2. Absorbance values of specific IgE to crown daisy (A) and sesame leaf (B) extracts by enzyme-linked immunosorbent assay in sera from the patient (●) with the oral allergy syndrome and normal controls (○). The horizontal lines indicate the cutoff level of positive results.

phenol blue, 2.5% β-mercaptoethanol)에 희석하고 5분간 100°C에서 가열한 후 표지자와 각각의 화분 항원을 4%–20% Tris-glycine gel (Novex, Invitrogen, San Diego, CA, USA)에서 120 V, 2시간 동안 전기영동하여 쑥갓과 깻잎 항원단백질을 분리한 결과, 쑥갓과 깻잎 추출액 내 9 kDa에서부터 175 kDa에 걸친 단백질이 관찰되었다 (Fig. 1).

2) 쑥갓과 깻잎 항원에 대한 ELISA

10 μg/mL 농도의 쑥갓과 깻잎 항원을 96 well microplate (Corning Inc., Corning, NY, USA)에 각 well당 100 μL씩 넣고 4°C에서 12 시간 이상 반응시킨 후 환자 및 정상 대조군의 혈청을 각각 100 μL씩 넣어 2시간 반응시켰다. ELISA 방법으로 쑥갓과 깻잎 항원에 결합하는 특이 IgE 항체와 결합하는 흡광도를 측정하였다. 양성 반응을 결정하기 위한 흡광도의 기준치는 [정상 대조군 흡광도 평균값 + (3 × 표준편차)]로 정하였다. 그 결과 쑥갓 및 깻잎에 대한 특이 IgE 항체 결과는 음성으로 확인되었다 (Fig. 2).

3) 호염기구 활성화 시험

쑥갓과 깻잎 추출물이 호염기구를 직접 활성화시킬 수 있는지 확인하기 위하여 흐름세포측정법(flow cytometry, FACScanto II; BD Immunocytometry Systems, San Jose, CA, USA)을 이용하여 호염기구 활성을 확인하였다. 칼슘 이온(Ca²⁺)을 양성 대조군으로 하여 시행한 결과 환자의 CD63 양성 호염기구 수는 처음 기준치 2.9%에서 쑥갓 추출액 0.01 μg/mL, 1 μg/mL, 10 μg/mL에 각각 4.6%, 44.9%, 18.2%, 깻잎 추출액 0.1 μg/mL, 1 μg/mL, 10 μg/mL에 각각 3.0%, 35.5%, 23.1%로 증가하여, 기준치에 비해 활성화된 호염기구가 1.5배 이상 용량 의존적으로 증가하여 양성 반응으로 판단하였다 (Fig. 3).

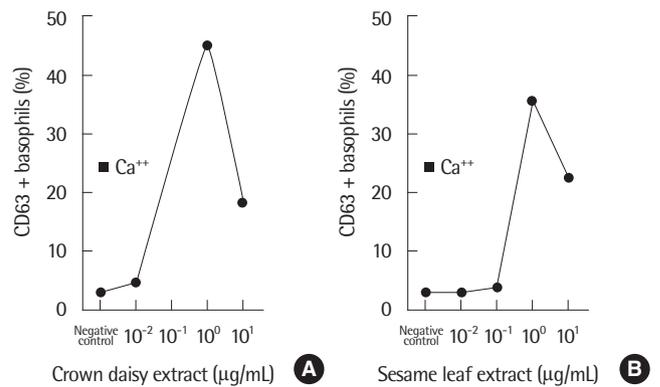


Fig. 3. Expression of CD63 in basophils induced by crown daisy (A) and sesame leaf (B) extracts in the patients with oral allergy syndrome. Up-regulation of CD63 positive basophils was noted with additions of crown daisy (A) and sesame leaf (B) extracts in dose dependent manners. Calcium ion (Ca²⁺) is tested as a positive control.

치료 및 경과 관찰: 환자는 쑥갓과 깻잎에 대한 섭취를 금하였고, 그 후 증상 발현은 없었다. 알레르기비염과 결막염, 아토피피부염에 대한 약물 치료와 수목 화분, 잡초 화분 및 집먼지진드기에 대한 알레르겐 특이 면역요법을 시행하며 외래 추적 관찰 중이다.

고찰

쑥갓과 깻잎은 한국인들이 흔히 섭취하는 채소로 생물분류상 쑥갓은 국화목, 국화과, 국화속으로 분류되며 깻잎은 꿀풀목, 참깨과, 참깨속에 속한다. 쑥은 쑥갓과 함께 국화목, 국화과에 속하고 쑥속으로 분류된다. 국내에서 보고된 쑥갓과 깻잎에 대한 식품알레르기 증례를 살펴보면, 쑥갓의존성 운동유발성 아나필락시스 1예¹¹⁾와 깻잎에 의한 혈관부종을 동반한 급성 두드러기 1예¹²⁾가 있다. 쑥갓의존성 운동유발성 아나필락시스 증례는 쑥과 국화 등의 가을철 꽃가루에 감작된 알레르기비염 환자였으며, 쑥갓에 대한 피부단자 검사상 강양성 반응이 확인되어 IgE 매개 반응을 시사하였다.¹¹⁾ 그러나 깻잎에 의한 혈관부종을 동반한 급성 두드러기 증례는 오리나무, 자작나무, 돼지풀 등의 꽃가루에 감작된 알레르기비염 환자이고 깻잎에 대한 피부단자검사상 강양성이 확인되었지만 혈청 특이 IgE가 검출되지 않았고 깻잎 추출물로 시행한 히스타민 유리능 시험 결과 양성으로 확인되어 비 IgE 매개 반응에 의한 결과일 가능성이 있었다.¹²⁾

구강 알레르기증후군은 화분과 음식 알레르겐 간의 특이 IgE 교차 반응성에 의해 매개되는 경우가 흔하지만,^{1-4,13-16)} 본 연구에서는 쑥갓과 깻잎 추출물로 시행한 피부단자시험과 ELISA를 통해 측정된 쑥갓과 깻잎 추출물에 대한 혈청 특이 IgE가 모두 음성으로 확인되었다. 그리고 호염기구 활성화 시험에서 쑥갓, 깻잎 추출물이 직접적으로 CD63 양성 호염기구를 기준치에 비해 1.5배 이상 활성

화시키는 것을 확인하여, 본 환자의 쑥갓과 깻잎에 의한 구강 알레르기 증후군은 화분 알레르겐에 대한 특이 IgE에 의한 교차 반응이 아닌 비 IgE 매개 반응에 의해 발생하였다고 생각한다. 본 증례와 같이 비 IgE 매개 반응에 의한 구강 알레르기 증후군의 증례나 관련 연구는 보고된 바 없다.

본 연구의 제한점은 쑥갓과 깻잎에 대한 피부단자시험 및 ELISA 결과 음성을 확인하였지만 음식 알레르겐이 추출물 제조 과정에서 변형되거나 파괴되었을 가능성도 있어, IgE 매개 반응의 가능성을 완전히 배제할 수는 없다는 것이다. 예민도가 높은 prick to prick test를 시행하면 도움이 될 수도 있으나 이 검사도 쑥갓이나 깻잎 항원의 표준화가 되어 있지 않은 점, 피부에 단자를 찌르는 깊이, 단자에 의해 채취되거나 피부에 주입되는 쑥갓, 깻잎의 양 등이 검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 제한점이 있다. 따라서 저자들은 항원을 추출하여 SDS-PAGE를 통한 단백질띠 확인 및 일정 농도의 항원을 이용한 ELISA, 피부단자시험을 진행하였다.

저자들은 환자에게 쑥갓과 깻잎에 대한 구강 알레르기 증후군을 확진하기 위한 경구유발검사를 시행하지는 않았다. 구강 알레르기 증후군의 가장 정확한 진단법은 이중 맹검 위약 대조 식품 유발시험(double blind placebo controlled food challenge test)이지만 각 식품에 따른 표준화된 시험법이 확립되어 있지는 않다. 본 증례의 경우 환자가 화분에 감작된 알레르기성 비염이 있으면서 쑥갓과 깻잎에 단독으로 노출 시 반복적인 증상을 경험한 전형적인 병력을 바탕으로 쑥갓과 깻잎에 의한 구강 알레르기 증후군으로 진단할 수 있었고 또한 호흡기구 활성화 시험을 통하여 원인 식품임을 확인하였다. 구강 알레르기 증후군의 치료는 회피요법이며,¹⁻⁴⁾ 최근 이들 환자에서 화분 항원으로 면역요법을 시행할 경우 구강 알레르기 증후군도 함께 호전된다는 보고가 있어 왔다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 하지만 이러한 보고는 구강 알레르기 증후군의 IgE 매개 병인기전 및 식품항원과 화분 항원의 교차 항원성을 전제로 한 것이고,¹⁷⁻¹⁹⁾ 본 증례의 환자와 같이 혈청에서 쑥갓과 깻잎 특이 IgE가 검출되지 않고 비 IgE 매개 반응이 병인기전으로 생각되는 경우에는 그 경과와 면역요법 여부와는 무관하다고 생각한다.

저자들은 국내외에서 보고된 적 없는 쑥갓과 깻잎에 의한 구강 알레르기 증후군 환자 1예를 경험하고, 병인 기전으로 화분 알레르기와는 독립적인 비 IgE 매개 반응을 보고한다.

REFERENCES

1. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006;61:461-76.
2. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009;58:485-91.
3. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:101-8.
4. Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. *Asthma and allergic diseases*. 2nd ed. Seoul: Ryo Moon Kak; 2012:445-71.
5. Dalal I, Goldberg M, Katz Y. Sesame seed food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:339-45.
6. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322-6.
7. Pajno GB, Passalacqua G, Magazzu G, Barberio G, Vita D, Canonica GW. Anaphylaxis to sesame. *Allergy* 2000;55:199-201.
8. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JT, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy* 2006;61:349-56.
9. Magni C, Ballabio C, Restani P, Fuggetta D, Alessandri C, Mari A, et al. Molecular insight into IgE-mediated reactions to sesame (*Sesamum indicum* L.) seed proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:458-64.
10. Beyer K, Bardina L, Grishina G, Sampson HA. Identification of sesame seed allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:154-9.
11. Yoon TY, Choi KH, Lee KM, Ahn JY, Kim MK. Crown daisy-dependent exercise-induced anaphylaxis in a patient with Mugwort-sensitized Pollinosis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:63-6.
12. Shin YS, Choi GS, Park HJ, Ye YM, Park HS. A case of bronchospasm and urticaria caused by Shiso ingestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:169.
13. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-10.
14. Lack G. Clinical practice: food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.
15. Wang J, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Allergy Asthma Immunol Res* 2009;1:19-29.
16. Wasserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy, Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:1-7.
17. Cho YS, Lim YJ, Lee JC, Kim SH, Lim MK, Yoo B, et al. Oral allergy syndrome in pollen-sensitized patients. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1998;18:458-65.
18. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368-73.
19. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004;34:761-9.