

Review

산업체에서의 식품 알레르기 관리

성동은 ·곽호석*

동양미래대학교 식품공학과

Food Allergen Management in Industry

Dong Eun Sung and Ho Seok Kwak*

Department of Food Science and Engineering, Dongyang Mirae University

Abstract

Food allergy is a chronic disease that is increasing all over the world, and it can even lead to a loss of life. To prevent any incidents resulting from food allergies, most countries keep strengthening their food allergen labeling requirements domestically and internationally, with a constant monitoring system against undeclared allergens and recall of offending products. In order to avoid economic losses to industry and damages to international relations from undeclared allergens, it is necessary to confirm each country's regulatory policy on food allergen labeling prior to exportation. Another required action is to try for a reduction of the cross-contamination risk of the allergens during manufacturing and storage, which should be verified by using an accurate and reliable analysis of food allergens. This paper is intended to provide an introduction to the regulation of food allergen labeling by country, allergen management methods to avoid cross-contamination, and allergen detection methods using ELISA, PCR, and LC/MS. Changes of allergenicity during thermal or nonthermal processing also will be investigated in our review. This review will be helpful for the food industry to better understand patients suffering from food allergies and to manage food allergens in food manufacturing.

Key words: food allergy, industry, management, undeclared allergen

서론

식품 및 식품 첨가물에 대한 면역학적 이상반응으로 정의되는 식품 알레르기(Food allergy)는 세계 인구 중 약 2.2억-2.5억 명이 고통 받고 있는 중요한 공중 보건 문제이며, 전세계적으로 증가하고 있다(Fiocchi et al., 2011). 2013년 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 보고에 따르면, 미국 18세 미만 어린이에서 식품 알레르기 유병률은 1997-1999년 3.4%에서 2009년-2011년 5.1%로 증가하였다(Jackson et al., 2013). 국내 서울 지역 6-12세 사이 초등학생들의 식품 알레르기 의사 진단 유병률은 1995년 4.6%, 2000년 5.2%, 2005년 6.4%, 2008년 5.5%, 2012년 6.6%로 지속적인 증가추세를 보이고 있다(Kim et al., 2016). 또한, 한국소비자원 소비자위해감시시스템(Consumer Injury Surveillance System,

CISS)에 접수된 식품 알레르기 위해사례를 분석하였을 때, 2년 6개월간(2015.1~2017.6) CISS에 접수된 식품 알레르기 관련 위해사례는 1,430건이며 2015년 419건, 2016년 599건, 2017년 상반기 412건으로 증가 추세에 있다(KCA, 2017).

식품 알레르기로 인한 사회경제적 비용도 막대하다. 식품 알레르기의 증상이 두드러기, 아토피 피부염, 콧물 등 경미한 반응을 보이는 경우가 대부분이기에 사회적으로 그 심각성을 인지하지 못하는 경우가 있지만, 알레르기 반응 중에는 생명을 위협하는 전신적 쇼크상태인 아나필락시스(anaphylaxis)도 있다. 국내에서는 다소 생소하게 들릴 수 있는 아나필락시스는 전신적이고 급작스러운 알레르기증상으로 조기 응급처치를 하지 못했을 경우 생명을 위협하는 증상이다. 2013년 4월 인천지역 한 초등학교에서 우유 알레르기가 있는 학생이 우유가 섞인 카레를 먹고 호흡곤란으로 쓰러져 급히 응급실로 후송되었지만 뇌사상태에 빠졌다가 결국 사망하였다(JTBC, 2014). 또한 미국에서는 연간 29,000명이 아나필락시스로 인해 응급실을 거쳐 입원하고 있으며 이 중 약 150여명이 사망하는 것으로 보고되었다(Sampson, 2000). 미국에서는 식품 알레르기를 관리하기 위해 연간 30조원이 소비되고 있다(Gupta et al., 2013). 호

*Corresponding author: Ho Seok Kwak, Mailing address: Department of Food Science and Engineering, School of Living Environmental Engineering, Dongyang Mirae University, Seoul 08221, Korea.
Tel: +82-2-2610-1759; Fax: +82-2-2610-1857

E-mail: hskwak@dongyang.ac.kr

Received August 29, 2018; revised November 8, 2018; accepted November 8, 2018

주에서도 알레르기의 치료 등으로 인한 비용 손실이 약 8조원 이상이며, 그에 따른 노동력과 삶의 질 저하 비용까지 추산하면 피해액이 24조원에 달한다고 보고되었다(ASCIA, 2007).

현재까지 식품 알레르기로 인한 사고를 방지할 수 있는 방법은 환자 본인이 알레르기 반응을 보이는 식품을 철저히 식단에서 제외하는 것 외에는 없다. 과거 가정에서만 식사를 하던 것과 달리 현대사회는 외식을 포함한 가공식품의 종류 및 섭취빈도가 증가하고 있으며, 이로 인한 알레르기 사고 발생 가능성도 높아지고 있다. 실제로, CISS에 접수된 식품 알레르기 관련 위해사례 1,430건 중 가공식품이 980건으로 68.5%를 차지하였다(KCA, 2017). 식품 알레르기로 인한 사고를 예방하기 위하여 세계 각국은 포장 또는 비포장 식품에 대한 알레르겐 함유 여부를 표기하도록 규정함으로써 식품 알레르기 환자들이 정확한 정보를 제공받을 수 있도록 하고 있으며, 미표시 알레르겐(undeclared allergen)에 대한 규제를 강화하고 있다. 미국, 호주 등 국가에서는 자국에서 유통되는 제품을 대상으로 미표시 알레르겐의 함유 여부를 정기적으로 검사하고 있으며, 그 결과를 웹사이트에 게시하고 있다. 2017년 FDA 회수 대상 식품의 40% 이상, 호주 내 회수대상 식품의 49.3%가 미표시 알레르겐이 원인이었다(Food Standards, 2018b; FSIS, 2017). 우리나라 수출식품이 해외에서 알레르겐 미표시로 인해 통관이 금지되거나 회수조치 된 사례 역시 종종 공개되고 있다. 2016년 5월 검은콩으로 만든 소스가 함유된 한국산 즉석 조리식품과 된장이 함유된 한국산 소스 제품이 알레르겐인 콩 함유 미표시로 통관이 거부되었으며 2017년 5월에는 한국산 두유 제품이 같은 이유로 리콜되었다. 미국에서는 김치에 소량으로 사용되는 새우젓 역시 알레르기 유발 가능성의 이유로 리콜되는 사례가 발생하였다(KATI, 2017).

미표시 알레르겐으로 인한 산업체의 사회, 경제적 손실은 매우 크다. 미표시 알레르겐은 국가별로 상이한 알레르기 표시 규정을 숙지하지 못하여 수출국에 적합한 알레르겐 표시를 하지 못했거나, 의도치 않게 원료들 사이에서 또는 제조 설비 등의 공유를 통한 알레르겐의 교차오염 때문에 발생할 수 있다. 주원료에서 기인한 것이 아닌 비의도적으로 오염된 알레르겐을 방지하기 위해서는 공정 중 알레르겐의 교차오염을 방지할 수 있는 방법과 이를 검증할 수 있는 식품 중 알레르겐 분석법에 대한 산업체의 이해가 필요하다. 따라서, 본 논문에서는 국가별 식품 알레르기 표시사항, 식품 알레르겐 교차오염 방지 방법과 이를 검증할 수 있는 식품 알레르겐 분석법을 살펴보고, 또한 최근 활발히 연구되고 있는 식품가공을 통한 알레르기성 저감화에 대한 내용을 식품산업계에서의 응용 관점에서 살펴보고자 한다.

본 론

식품 알레르기의 정의 및 특징

식품 알레르기는 식품 및 식품첨가물의 섭취 후 반복적으로 발생하는 면역학적 이상반응이라 정의되며, 이러한 면역학적 반응을 이끌어내어 결과적으로 특징적인 알레르기 증상을 나타내게 하는 식품 또는 식품 원료의 특정 구성물질(대부분 단백질이지만 때때로 화학적 hapten)은 식품 알레르겐(food allergen) 또는 식품 항원이라 한다. 식품에 의한 이상반응 중 반복적으로 발생하지만 면역학적 기전이 확인되거나 가설이 세워지지 않은 경우 식품 알레르기로 정의되지 않으며, 이러한 비면역학적 이상반응은 식품 불내성(food intolerance)으로 분류된다. 유당분해효소가 체내에 존재하지 않아 우유의 섭취 후 반복적인 이상반응을 보이는 유당 불내성(lactose intolerance)이 그 대표적인 예이다(Boyce et al., 2010). 전형적인 식품 알레르기는 면역글로불린 E (Immunoglobulin E, IgE)에 의해서 매개되며, 식품 섭취 1-2시간 내에 증상이 나타나게 된다. 대부분 콧물, 재채기, 가려움, 두드러기 등과 같은 가벼운 증상으로 나타나는 경우가 많지만, 저혈압, 실신, 쇼크(아나필락시스)와 같은 생명을 위협하는 심각한 증상이 나타나는 경우도 있다. 아나필락시스는 알레르기를 유발하는 물질(식품 등)에 노출된 후에 갑작스럽게 일어나며 전신적으로 빠르게 진행되어 생명을 잃을 수 있는 심각한 알레르기 반응으로 정의되며, 다양한 식품들이 아나필락시스와 관련이 있는 것으로 알려져 있지만, 국내에서는 메밀, 잣, 호두, 밀, 땅콩에 의한 아나필락시스 빈도가 높은 것으로 보고되었다(Jeong et al., 2017).

식품 알레르겐은 10-70 kD 크기의 당단백(glycoprotein)으로서 일반적으로 수용성이고, 소화효소에 저항성을 가진다. 식품 등의 단백질 구조 중 항체에 결합하는 부위를 에피통(epitope)이라 하며, 항체가 단백질의 3차 구조를 인식하여 결합하는 경우 구조형(conformational) 에피통이라 하며, 1차 구조(아미노산 배열)를 인식하여 결합하는 경우 선형(sequential) 에피통이라 한다(Sampson, 2004). 서로 다른 식품이라도 에피통이 유사할 경우 특정 식품 알레르겐에 대한 항체가 다른 식품 알레르겐에도 유사한 이상반응을 보이는 교차반응성(cross-reactivity)이 나타날 수 있다. 교차반응성은 갑각류(shellfish)들 사이에서, 견과류들 사이에서 흔하게 발생한다(Sicherer, 2001).

에피통의 형태에 따라 가공에 의한 항원성의 변화여부가 다르게 나타날 수 있다. 펩타이드가 접혀서 만들어진 구조형 에피통은 열이나 산에 의해 에피통의 구조가 쉽게 변성되기 때문에 가공에 의해 쉽게 항원성을 잃게 되는 특성을 가지며, 아미노산이 직선으로 연결된 형태인 선형 에피통은 에피통 위치가 절단되기 전에는 에피통이 온전히 남아 있기 때문에 가공에 의해 쉽게 파괴되지 않는 특성을 가진

Table 1. Food allergy labeling standards in different countries

International Allergens	Korea ¹	Japan ^{1,3}	CODEX	USA	Canada	EU	Australia/ NZ	Hong Kong	China	Taiwan ⁴
No. of ingredients	21	27	8	8	12	14	10	9	8	11
Crustacean shellfish	O (Crab, Shrimp/Prawn)	O (Shrimp/prawn, crab)	O	O	O	O	O	O	O	O
Molluscan shellfish	O (squid, clam, oyster, abalone, mussel)				O	O				
Egg	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Fish	O (Mackerel)		O	O	O	O	O	O	O	O
Milk	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Peanut	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Soy	O			O	O	O	O	O	O	O
Tree nuts	O (walnut, pine nut ²)		O	O	O	O	O	O	O	O
Wheat	O	O		O	O		O			
Cereals with gluten			O			O		O	O	O
Buckwheat	O	O								
Celery						O				
Lupin						O	O			
Mustard					O	O				
Sesame					O	O	O			O
Sulfites	O		O		O	O		O		O
Mango										O
Peach	O									
Pork	O									
Tomato	O									

*Table modified from Gendel (2012).

¹Korean/Japanese allergen labeling regulation designates specific items, not food categories. For example, only walnuts, not tree nuts, are included in allergen labeling list.

²Pine nut will be added in allergen labeling list on Jan 1, 2020.

³Voluntary labeling recommended for Abalone, Mackerel, Squid, Salmon, Salmon Roe, Cashew, Walnut, Matsutake Mushroom, Sesame, Soybean, Yam, Apple, Banana, Kiwifruit, Orange, Peach, Beef, Chicken, Gelatin, Pork.

⁴Taiwan FDA released a new regulation to include 11 food allergens. It will come into effect on July 1, 2019.

다(Rahaman et al., 2016).

국가별 알레르기 표시기준

식품 알레르기를 유발한다고 알려진 식품은 약 170개 이상이며, 이로부터 유래한 400종류 이상의 단백질이 식품 알레르기의 원인으로 보고되었다(Boyce et al., 2010). 식품 알레르기를 유발할 수 있는 식품은 지리학적인 위치, 섭취빈도와 섭취방법과 같은 식문화에 따라 다양하기에, 각 국가들은 자국에서 많이 발생하고 위해 가능성이 높은 식품들을 알레르기 유발 가능성이 있는 원료로서 표시하도록 의무화하고 있으며, 이러한 표시규정은 보다 강화되고 있는 추세이다. 국제규격(Codex)에서는 포장식품에 대해서 알레르기 표시를 시행하도록 권고하고 있으며, 알레르기 유발 가능성이 높다고 보고된 밀, 호밀, 보리, 귀리, 스펠트밀(spelt)과 같은 글루텐을 포함하는 시리얼류, 갑각류, 난류, 생선류, 땅콩 및 콩류, 우유류, 견과류, 10 mg/kg 이상인 아황산이 제품에 포함될 경우 알레르기성 원료의 포함여부를 표시하도록 하고 있다(CODEX, 2018). 각 국가에서는

여기에 자국의 특성에 맞게 알레르기 표시를 해야 하는 원료를 추가하기도 한다.

EU는 포장식품에 글루텐을 포함하는 시리얼, 갑각류, 난류, 생선, 땅콩 및 콩, 우유, 견과류, 10 mg/kg 이상인 아황산, 셀러리, 겨자, 참깨, 아황산, 루핀(lupine), 그리고 연체동물이 원료로서 사용된 경우 표시하도록 하였던 기존 규정을 알레르기 표시의 식별성을 높이고, 그 대상범위를 비포장식품까지 의무화 하는 방향으로 수정하였다(EC, 2011). 호주 및 뉴질랜드는 땅콩, 견과류, 우유, 계란, 참깨, 생선, 조개류, 콩, 루핀(lupine), 및 밀이 최종제품의 원료로 사용되거나 식품첨가물의 구성요소 또는 가공과정에서 보조요소로서 사용될 경우 모든 포장식품에서 해당원료가 사용되었음을 표기해야 한다. 비포장 식품이나 표기사항을 부착하지 않은 테이크 아웃 제품의 경우, 매장 내에 알레르기 표시사항을 진열하거나 소비자의 요구가 있을 경우 알려줄 수 있도록 준비가 되어 있어야 함을 규정에서 명시하고 있으며, 로열젤리에는 벌 관련제품임을 알리는 경고문구를 표시하도록 권고하고 있다. 또한, 정기적인 모니터

링을 통해 알레르겐 미표시 제품의 적발 및 리콜 조치를 시행하고 있으며, 이러한 통계정보를 웹사이트에 공개하고 있다(Food Standards, 2018a, b). 미국은 식품 알레르겐 표시 및 소비자 보호법(Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act, FALCPA)에 의해 모든 국내 생산 포장식품 및 수입식품에 우유, 계란, 생선, 갑각류, 견과류, 땅콩, 밀, 콩의 8가지 식품류 또는 이로부터 유래한 단백질이 포함될 경우 카세인과 같은 단백질명이 아닌 우유와 같은 성분명으로서 표시하여 소비자들이 알레르기 유발성 식품을 쉽게 확인할 수 있도록 규정을 강화하였으며, 주원료로 사용되지 않은 알레르겐의 가공 중 혼입가능성에 대하여 소비자들의 오해가 없도록 명확한 사실만을 표기하도록 강조하고 있다(FDA, 2004). 미표시 알레르겐에 대한 검사는 지속적으로 이루어지고 있으며, 적발 품목에 대한 자료, 통계가 홈페이지에 공개되고 있다(FDA, 2004) 또한, 제조사가 최종제품에서 알레르겐의 잔류여부를 확인할 수 있도록 시판되고 있는 ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) 키트에 대한 평가 정보를 공개하고 있다(FDA, 2006). 캐나다도 땅콩, 견과류, 콩, 밀, 계란, 우유, 해산물(조개, 생선, 갑각류), 참깨, 겨자, 아황산에 대한 알레르기 표시를 하도록 규정하고 있으며, 주원료로 사용하지 않은 식품 알레르겐의 혼입에 대해서는 표시하지 않도록 하고 있다(CFIA, 2012; KCA, 2017). 일본의 알레르기 표시규정은 일본에서 알레르기 유발빈도가 높은 식품들에 대한 조사결과를 바탕으로 설정하였으며, 난류, 우유, 밀, 메밀, 땅콩, 우유, 새우, 계, 7개 품목에 대해서는 의무적으로 알레르기 표시를 하도록, 20개 품목(전복, 오징어, 연어알, 오렌지, 캐슈넛, 키위, 소고기, 호두, 참깨, 연어, 고등어, 콩, 닭고기, 바나나, 돼지고기, 송이버섯, 복숭아, 참마, 사과, 젤라틴)에 대해서는 알레르기 표시를 하도록 권고하고 있다. 또한, 일본은 다른 나라들과 달리, 역치 개념을 도입하여 ELISA 분석결과 식품 g 또는 mL 당 10 µg 이상의 식품 단백질이 존재할 경우에만 알레르기 표시를 하도록 규정하고 있으며, 기존 분석법을 보완하여 정부 공인 식품 알레르겐 분석법을 규정 내에 포함시켰다. 일본 정부는 정기적으로 포장식품 내 알레르기 표시사항 위반 여부를 검사하고 있으며, 미표시 알레르겐을 검증하기 위하여, (1) 정부 공인 ELISA 정량 키트를 통한 분석, (2) 원재료 목록, 생산스케줄, 청소 등을 포함하는 제조기록 검사, (3) 정부 공인 PCR 분석을 통해 확정시험의 3단계를 거치며, 확정시험 후 결과에 따라 정부의 개선조치가 시행된다. 계란과 우유의 경우에는 육류에 의한 것인지 그 부산물에 의한 것인지 확인하기 위해 공인된 Western blot kit를 이용하여 한번 더 검증하도록 규정을 강화하였다(Shoji et al., 2018). 주원료로 사용하지 않은 식품 알레르겐의 혼입 가능성에 대해서는 생산라인 세척 등 방지책을 마련하였으나 오염가능성이 배제되지 않을 경우 ‘본 제품 제조공정에서는 ○○

을 사용한 설비에서 제조하고 있습니다’ 등의 주의·환기 표시를 권장하나, ‘들어있을지도 모른다’ 등의 가능성 표시는 금지하고 있다(KCA, 2017; Shoji et al., 2018). 중국은 포장식품에 글루텐 함유 곡물, 갑각류, 생선, 알, 땅콩, 콩, 우유, 견과류의 8가지 성분이 포함되는 경우 이들의 알레르기 표시를 의무화하고 있다(Meador & Bugang, 2011). 대만은 최근 알레르기 표시를 5개 품목(새우, 계, 망고, 땅콩, 우유, 난류)에서 11개 분류로 확대하였으며, 새로운 규정은 2019년 7월 1일부터 발효될 것임을 공표하였다. 이 법안에 따라 대만에서 판매되는 모든 포장식품은 갑각류, 망고, 땅콩, 참깨 및 해바라기 씨, 우유 및 염소유, 난류, 견과류(아몬드, 헤이즐넛, 호두, 캐슈넛, 피칸, 브라질넛, 피스타치오, 마카다미아, 잣, 밤 등), 글루텐 함유 곡물, 콩, 아황산류, 생선류(연어, 고등어, 대구, *Dissostichus eleginoides* (Yuan xue), *Reinhardtius hippoglossoides* (Bian xue))의 성분을 함유 시 알레르기 표시를 하여야 하며, 알레르겐의 혼입 가능성이 있을 시 경고문구를 표시해야 한다(Taipei times, 2017).

우리나라에서는 현재 총 21개 품목에 대해 알레르기 표시를 하도록 하고 있다. 난류(가금류에 한한다), 우유, 메밀, 땅콩, 대두, 밀, 고등어, 계, 새우, 돼지고기, 복숭아, 토마토, 아황산류(이를 첨가하여 최종제품에 SO₂로 10 mg/kg 이상 함유한 경우에 한한다), 호두, 닭고기, 쇠고기, 오징어, 조개류(굴, 전복, 홍합 포함)가 제품에 포함될 경우 함유량과 관계없이 제품 포장지의 바탕색과 구분되도록 별도의 알레르기 표시란을 마련해 원재료명을 의무적으로 적어야 하며, 2020년 1월 1일부터는 ‘잣’을 추가하여 총 22개 품목에 대한 알레르기 표시를 해야 한다. 미표시 알레르겐으로 인해 회수조치가 될 수 있다는 규정은 2015년 제정되었으나, 우리나라에서는 정기적인 모니터링은 진행되지 않고 있기에 이로 인한 적발 실적은 저조한 편이다(KCA, 2017).

제조공정에서의 알레르겐 교차오염 방지

식품 알레르기 환자는 알레르기 반응을 보이는 식품을 피해서 음식을 먹으려고 노력하지만, 종종 알레르기 유발성 원료로 표기되어 있지 않은 미표시 알레르겐으로 인해 위급상황을 경험하는 경우가 있다. 식품은 최종 포장하기 전까지의 모든 제조 공정에서 주요 식품 알레르겐에 오염될 가능성을 가지고 있다. 의도하지 않은 알레르겐 오염은 원료 성분이나 제조 과정 중에 발생할 수 있으며, 특히, 생산 기구 및 설비의 공동 사용 시, 알레르겐이 포함되어 있는 제품을 제작업하는 과정에서 교차오염이 될 수 있으며, 제대로 청소를 하지 못하는 경우 청소의 의한 분진, 제자리 세정 시(Clean in place) 세정제의 오염에 의해서 알레르겐이 혼입될 수 있다.

미국 FDA는 제품 생산 시 cGMP (Current Good Manu-

facturing Practice)을 적용하면 명확하지 않은 알레르겐 생성을 최소화 할 수 있고 교차 접촉 및 다른 알레르겐 관련 문제를 감소 또는 제거할 수 있다고 보고하였으며, 각 회사에서는 알레르겐을 주제로 직원교육을 매년 실시하고, SSOPs (Sanitation Standard Operating Procedures)를 포함하는 알레르겐 관리계획(allergen control plans)을 준비하도록 요구하였다(FDA, 2004). 또한, 알레르기 검사 가이드를 배포하여 알레르기 성분에 오염되기 쉬운 식품에 대해서 제품 개발단계, 입고단계, 장비, 가공과정, 최종제품 시험단계, 라벨링 단계에서 교차오염의 방지를 위한 주의점 및 이에 대한 검사, 문서화, 보고서 작성법까지 상세히 설명하였다(FDA, 2001). 미국 농무부 식품안전검사청(USDA Food Safety and Inspection Service, FSIS)은 2015년 식품 알레르겐 관리에 관한 지침서를 발행하였는데, 이 지침서는 입출고 시 제품의 라벨링 방법, 저감화 대상 알레르겐이 표시된 공정흐름도, 알레르겐 위해성 평가를 위한 결정도, 체크리스트, 알레르겐 시나리오 및 적용 가능한 예방 조치, 알레르겐 성분명과 통칭명의 설명 등을 자세히 기록하고 있어 식품 공장이 FSIS가 추천하는 최선의 실행방안을 정확하게 준수할 수 있도록 도와주고 있다(FSIS, 2015). 2013년 유럽에서 발표된 식품 제조업자들을 위한 식품 알레르겐 관리 지침서에서는 직원, 원료 공급자, 원재료 관리, 설비 및 공장 설계, 제조, 소비자들을 위한 정보 제공, 제품 개발 및 변경, 문서화가 알레르겐 위해성 관리에 있어서 주요 구성요소임을 강조하였다(Food Drink Europe, 2013). 일본은 식품 제조공정 중 식품 알레르기 대책 가이드북을 발표하였으며, 알레르겐 혼입 방지책으로 작업구역 구분, 전용 기구의 사용, 원재료를 구별하여 보관, 철저한 세척, 작업복, 앞치마 등의 구별, 철저한 손세척, 식품 알레르기 물질을 함유하지 않는 제품의 우선 제조 등을 강조하였다. 또한, 식재료에 함유된 알레르기 물질의 데이터베이스화를 통해 최종제품에 함유되는 알레르겐을 파악하도록 하였으며, 공장 제조공정도에 알레르겐이 발생할 수 있는 구역을 「알레르겐 포인트」로서 「가시화」한 「알레르겐 맵 (allergen map)」을 작성함으로써 알레르겐 원료의 흐름을 파악할 수 있는 방안을 제시하였다(Fig. 1). 알레르겐이 포함되지 않은 제품의 제조 시 알레르겐 포인트의 철저한 세척 후 swab test 등을 통해 알레르겐의 혼입여부를 확인할 수 있도록 하였다(Tokyo Metropolitan Government, 2012). 청소로 인한 알레르겐 혼입을 방지하기 위해서는 첫째, 청소, 세척용구를 알레르겐 구역, 비알레르겐 구역별로 구분하여 전용화하여야 하며, 둘째, 분말 형태의 알레르겐인 경우 알레르겐의 확산을 방지하기 위하여 먼지를 일으키는 청소는 하지 않는다. 셋째, 세척효과는 있으면서 단백질 열변성은 일으키지 않는 40-50°C 정도의 온수를 사용하여 세척을 진행한다. 넷째, 단백질과 결합하여 세정능력을 높여주는 pH가 11 이상인 알칼리 세제를 사용할 것을

권고하고 있다.

식품 중 알레르겐 분석법

식품 알레르겐을 검출하기 위해 대표적으로 항원-항체반응을 이용하여 단백질을 분석하는 방법인 ELISA (Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay), 단백질을 만드는 유전자를 검출하는 방법인 PCR (Polymerase Chain Reaction), 단백질 펩타이드를 직접 검출하는 LC/MS (Liquid Chromatography combined with Mass Spectrometry) 방법이 주로 연구되고 있다.

ELISA는 특정 항원에만 특이적으로 반응하는 항체를 이용하여, 항원의 존재유무를 확인하는 방법이다. 식품 중 알레르겐 분석을 위해 샌드위치 ELISA (Sandwich ELISA) 방법과 경쟁적 ELISA (Competitive ELISA) 방법이 사용된다(Fig. 2). 샌드위치 ELISA는 특정 식품의 단백질에 대한 항체가 부착되어 있는 특수 플레이트에 식품샘플을 도입하면 샘플 내 특정 식품 항원을 포함한 경우 항원-항체 반응이 발생하고, 항원항체가 결합한 곳에만 2차 항체가 결합하게 된다. 이후 기질을 도입하면 2차 항체에 이미 부착되어 있던 효소가 기질을 가수분해함으로써 특정 과정에서 발색을 하는데, 발색 정도를 비교함으로써 알레르겐의 정량분석까지도 가능하게 된다. 경쟁적 ELISA는 1개의 항체에 대한 2가지 항원의 경쟁에 의해 분석이 수행된다. 먼저, 측정하고자 하는 항원을 함유한 식품 샘플과 항체를 함께 일정시간 배양해두어 항원-항체 결합을 이루도록 하고, 이어서 이 항원-항체 혼합물을 미리 항원이 코팅된 플레이트에 첨가한다. 식품 샘플에 존재하는 항원이 많을수록 항체는 플레이트에 코팅된 항원과 결합할 항체 수가 적어진다. 세척과정에서 기 결합된 항원-항체 혼합물은 씻겨져 나가고, 플레이트에 코팅된 항원과 결합된 항체만이 남아있게 된다. 이 결과물의 흡광도 비교를 통해 샘플 내 알레르겐의 양을 측정할 수 있는 것이다. 즉, 식품샘플 내 항원 농도가 높을수록 낮은 흡광도를, 항원 농도가 낮을수록 높은 흡광도를 나타내게 된다.

ELISA는 특이성 및 민감도가 높고, 분석방법이 비교적 간단하며, 정량분석이 가능하다는 장점이 있다(Poms et al., 2004; van Hengel, 2007). 그러나 항체가 알레르겐 단백질의 구조를 인식하기에 구조가 비슷한 타 알레르겐과 교차 반응성으로 인해 위양성(false-positive) 가능성이 있으며, 가열과 같은 가공 등으로 인해 단백질의 구조가 변형될 경우 검출이 제대로 되지 않을 수 있다는 단점이 있다(Paschke & Besler, 2002; Downs & Taylor, 2010). Gomaa & Boye (2015)는 알레르겐 분석용 ELISA 키트를 이용하여 쿠키의 카세인, 대두 단백질, 글루텐을 분석한 결과, 베이킹 전 91-108% (카세인), 88-127% (대두단백질), 85-108% (글루텐)였던 회수율이 각각 67-90%, 66-95%, 66-88%로 떨어졌음을 보고하였다. 이러한 단점에도 불구하고 ELISA 분

1. Control Allergens in Ingredients

(1) Database of allergens included in each Ingredient

Ingredient	Manufacture	Specification	Allergens				
			Wheat	Egg	Milk	...	Gelatin
A			●	▲	X		X
B			●	●	X		X
E			●	▲	X		X



(2) Confirm allergens included in final products

Menu		Ingredients	Allergens				
			Wheat	Egg	Milk	...	Gelatin
Noodle with curry	Curry	A	●	▲	X		X
		B	●	●	X		X
	Noodle	C					
		D					
		E	●	▲	X		X
Allergens in final product			●	●	X	...	X

2. Control Allergens in Processing

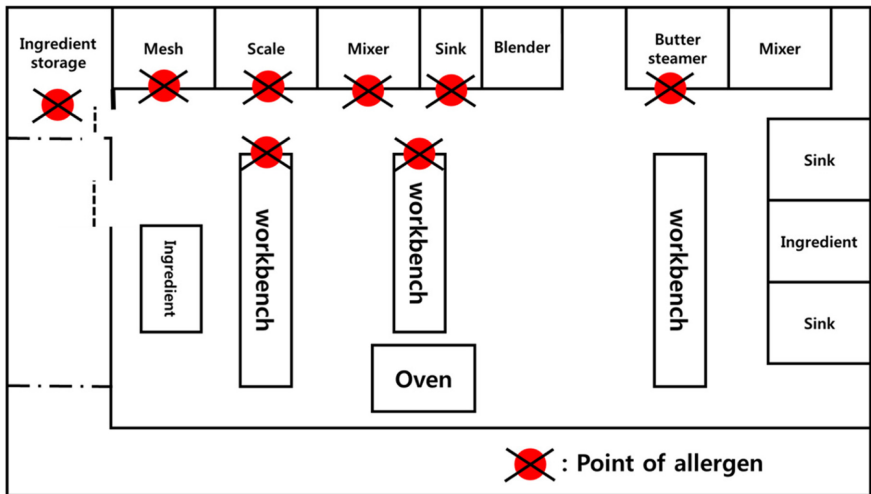


Fig. 1. Control of allergens in food processing manufacture (Tokyo Metropolitan Government, 2012).

석법은 식품 알레르겐 검출에 있어서 가장 널리 이용되는 방법이다. 주요 알레르겐에 있어서는 식품 샘플의 도입만으로 알레르겐의 존재 여부를 빠르게 분석할 수 있는 키트도 이미 다양한 회사에서 개발되어 판매되고 있다. 현재 국내에서 이용 가능한 알레르겐 분석용 ELISA 키트를 Table 2에 정리하였다. 미국 FDA는 상업적으로 이용 가능한 7개 제조사의 52개 ELISA kit에 대한 평가를 수행한 결과를 웹사이트에 공개하여, 식품산업체가 시판되고 있는

ELISA 키트를 활용하여 제조 공정 중 알레르겐 혼입 가능성을 검증하도록 권고하고 있다(FDA, 2006). ELISA의 보다 단순화된 형태인 Lateral flow 방법은 신속·저렴하고 휴대가 간편하며, 전문적인 기술을 필요로 하지 않는다는 장점이 있기에 알레르겐의 존재 여부를 빠르게 판단하기를 원하는 현장에서 주로 사용되고 있다(Gaastra, 1984).

PCR 방법은 단백질을 암호화하는 DNA의 존재여부를 확인함으로써 알레르겐 단백질의 유무를 확인하는 방법이

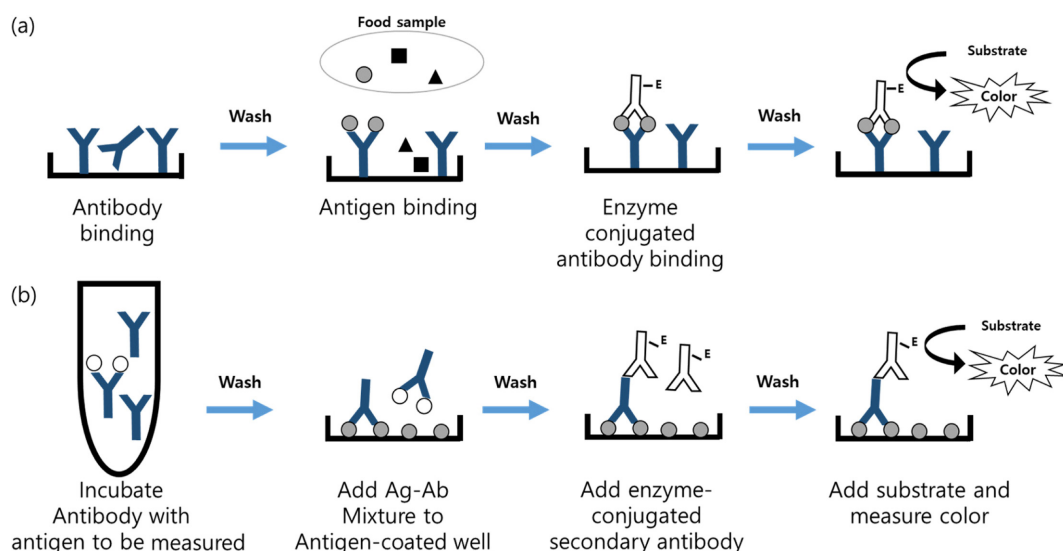


Fig. 2. Principle of sandwich ELISA and competitive ELISA.

Table 2. Available commercial ELISA kits for food allergen detection in Korea

Food	Product name	Manufacture	LOD (ppm)	LOQ (ppm)	Target	Incubation time (min)
Milk	Veratox for Total Milk Allergen Kit	Neogen	Not reported	2.5	Not reported	30
	RIDASCREEN FAST Milk	R-Biopharm	0.7	2.5	Caseins, β -lactoglobulin	30
	Casein ELISA Kit II	Morinaga	0.31	0.31	Caseins	110
	Beta-lactoglobulin ELISA Kit II	Morinaga	0.31	0.31	β -lactoglobulin	110
	Milk (BLG) Residue Detection Kit	ELISA SYSTEMS	0.5	1	β -lactoglobulin	45
Egg	Veratox for Egg Allergen Kit	Neogen	Not reported	2.5	Not reported	30
	RIDASCREEN FAST Egg	R-Biopharm	0.1	0.5	Whole egg	30
	Egg (Ovalbumin) ELISA Kit II	Morinaga	0.31	0.31	Ovalbumin	110
	Egg Residue Detection Kit	ELISA SYSTEMS	Not reported	1	Ovomucoid	40
Soy	Veratox for Soy Allergen	Neogen	Not reported	2.5	Not reported	30
	RIDASCREEN FAST Soya	R-Biopharm	0.24	2.5	Soy protein	30
	Soya ELISA Kit II	Morinaga	0.31	0.31	β -conglycinin	110
	Soy Protein Residue	ELISA SYSTEMS	Not reported	2.5	Soy flour protein	75
Buck-wheat	Buckwheat ELISA Kit II	Morinaga	0.31	0.31	Soluble buckwheat protein mixture	110
	Buckwheat Residue Detection Kit	ELISA SYSTEMS	Not reported	2.5	Buckwheat Flour Protein	40
Wheat	Veratox for Gliadin R5 Allergen	Neogen	Not reported	2.5	Gliadin	30
	RIDASCREEN FAST Gliadin	R-Biopharm	Gliadin: 0.5 Gluten :1	Gliadin: 5 Gluten: 10	Gliadin, Gluten	30
	Gluten (Gliadin) ELISA Kit II	Morinaga	0.31	0.31	Gliadin	110
Peanut	Veratox for Peanut Allergen	Neogen	Not reported	2.5	Not reported	30
	RIDASCREEN FAST Peanut	R-Biopharm	0.13	2.5	Peanut protein	30
	Peanut ELISA Kit II	Morinaga	0.31	0.31	Soluble peanut protein mixture	110
	Peanut Residue Detection Kit	ELISA SYSTEMS	Not reported	1.0	Ara h1, Ara h2	30
Walnut	BioKits Walnut Assay Kit	Neogen	0.25	2.4	Not reported	75
	Walnut ELISA Kit	BioFront	0.22	1	Walnut	30
	Walnut Protein ELISA Kit	Elution Technologies	Not reported	2	Walnut Protein	50
Crusta-ceans	Veratox for Crustaceans Allergen	Neogen	Not reported	2.5	Not reported	30
	RIDASCREEN FAST Crustaceans	R-Biopharm	2	20	Tropomyosin	30
	Crustaceans Residue Detection Kit	ELISA SYSTEMS	Not reported	0.05	Crustacean Tropomyosin	55

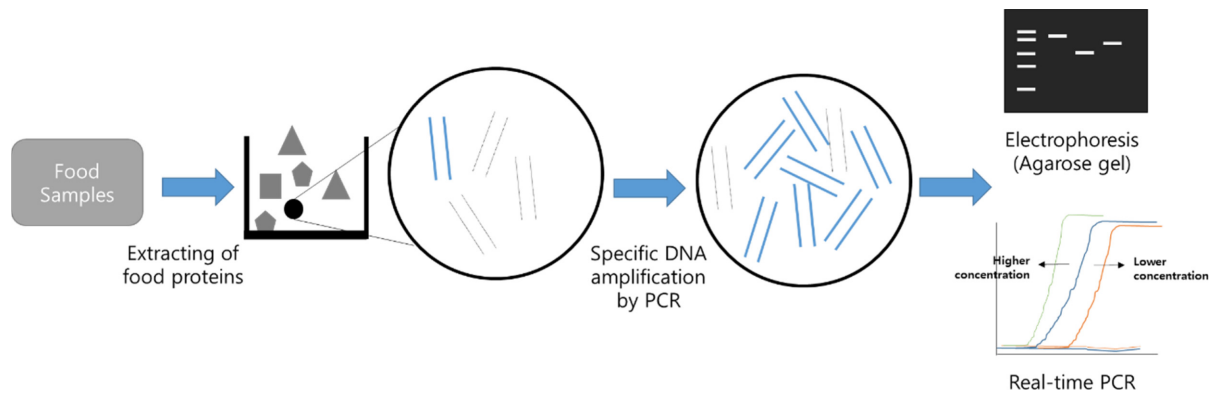


Fig. 3. Principle of food allergen detection using PCR.

다(Fig. 3). PCR은 샘플 내 소량의 target DNA를 매 cycle마다 2ⁿ으로 그 양을 증폭시켜서 분석하기 때문에 매우 민감도가 높으며, DNA는 대부분의 식품이 조리되는 온도에 노출된 후에도 단백질처럼 쉽게 변성되는 물질이 아니기 때문에 가공되지 않은 원료 상태의 식품 뿐만 아니라 가열 조리된 식품에서도 사용할 수 있는 장점이 있다(Sakai et al., 2012; Sarri et al., 2014). 하지만, PCR은 매우 민감하여 극소량의 DNA까지 검출이 가능한데, 이 때문에 오히려 위양성(false positive) 결과가 나타날 수도 있다. 예를 들어, 마커를 사용함에 있어서 이에 포함되어 있는 DNA가 검출되어 위양성 결과가 나타날 수도 있고 실험을 다루는 사람에 따라 소량의 오염물질이 혼입되게 되면 양성 반응이 나타날 수도 있다. 또한, DNA가 단백질에 비해 식품의 가공이나 제조과정 중 비교적 안정하다는 장점이 있으나 단백질이 아닌 DNA를 검출하는 것으로 DNA가 동일한 닭과 달걀의 경우 실제로 알레르겐 단백질이 어디로부터 나온 것인지 알 수 없다는 단점이 있다. 나아가, PCR 방법은 모든 식품군에 적용할 수는 없다. 유류, 우유, 난백 등과 같이, 알레르겐 단백질은 매우 많이 가지고 있지만, DNA를 극미량 가지고 있는 경우 PCR 방법을 적용하기 어렵다(Poms et al., 2004; van Hengel, 2007; Lee & Kim, 2010; Holzhauser & Röder, 2015).

PCR이 식품 알레르겐 분석에 적용되었던 초기에는 한 가지 식품에 대한 정성분석만이 가능했지만, 이후 한 번의 PCR 반응으로 두 개 이상의 식품 알레르겐을 분석할 수 있는 multiplex PCR이 개발되었으며, 보다 최근에는 TaqMan probe나 SYBR green dye를 이용하여 PCR 반응 시 발생하는 형광 감도를 측정하는 real-time PCR 방법이 개발됨에 따라 실시간으로 PCR 반응결과를 확인할 수 있고, 정량이 가능해졌다(Suh et al., 2017).

최근에는 분자 질량 특성을 사용하여 검출되는 알레르겐 단백질의 펩타이드 조각을 직접 분석하는 LC/MS 검출법이 주목 받고 있다. LC/MS를 이용하여 식품 알레르겐을 분석하기 위해서는 먼저, 분석하고자 하는 시료에 dithiothreitol

또는 urea 등을 이용하여 단백질의 이황화 결합(disulfide bond)을 끊음으로써 4차 구조를 파괴한다. 선형화 된 단백질은 트립신 효소를 첨가하여 펩타이드 형태로 만들어준 후 HPLC에 의해서 분리된 후 질량분석기 내부로 들어가게 된다. 질량분석기를 통과 후 얻어진 데이터는 알레르겐에서 특이적으로 나타나는 펩타이드의 여부를 확인함으로써 알레르겐의 존재여부 뿐만 아니라 단백질의 종류를 확인할 수 있다(Lee et al., 2017) (Fig. 4). 식품 내 물질의 펩타이드 질량 분석을 통해 얻어진 정량적인 정보는 각각의 물질마다 고유하기 때문에, 펩타이드를 확실하게 식별할 수 있으며, 이렇게 정확한 분자량을 토대로 한 LC/MS 방법은 화학 물질을 식별하는 특이성이 높아 ELISA와 PCR의 한계점인 양성오류(false positive)와 위음성(false negative) 결과를 최소화할 수 있고, 다수의 알레르기 항원을 한 번에 검출할 수 있기에 확정시험 방법으로서 활용가능성이 있다. 또한, LC/MS 방법의 경우 단백질 구조에 의존하지 않으므로 식품의 가열처리나 가공과정에 영향을 적게 받을 수 있고, 결과적으로 선택할 수 있는 시료의 폭이 넓어진다는 장점이 있다(Heick et al., 2011; Korte et al., 2016). Heick et al. (2011)은 LC/MS를 이용해 baking 산업에서 흔하게 발생하는 7개의 식품 알레르겐을 한번에 검출하였음을 보고하였다. 하지만 LC/MS분석을 위해서는 고가의 장비가 필요하며, 시료처리를 하는데 있어서 단백질의 추출 및 이를 정제하는 데 시간이 많이 소요되고, 분석자에게 높은 전문성이 요구되기에 일상적인 분석방법으로서 잘 사용되지 못하는 한계가 존재한다(Jackson et al., 2008). 전세계적으로 LC/MS를 이용한 알레르겐 분석방법을 개발하기 위해 많은 노력을 하고 있는데, 밀, 계란, 우유, 땅콩, 콩, 견과류, 생선, 갑각류 등 주요 알레르겐에 대한 분석법은 다수 발표된 바 있으며, 보다 최근에는 한번의 분석으로 다수의 알레르겐을 분석하는 다중분석법을 개발하기 위해 노력하고 있다. 우리나라에서도 알레르겐 확정시험방법으로서 LC/MS의 가능성을 인지하며, 식품의약품안전처의 지원에 의해 2017년부터 LC/MS를 이용한 21종 알레르겐(알

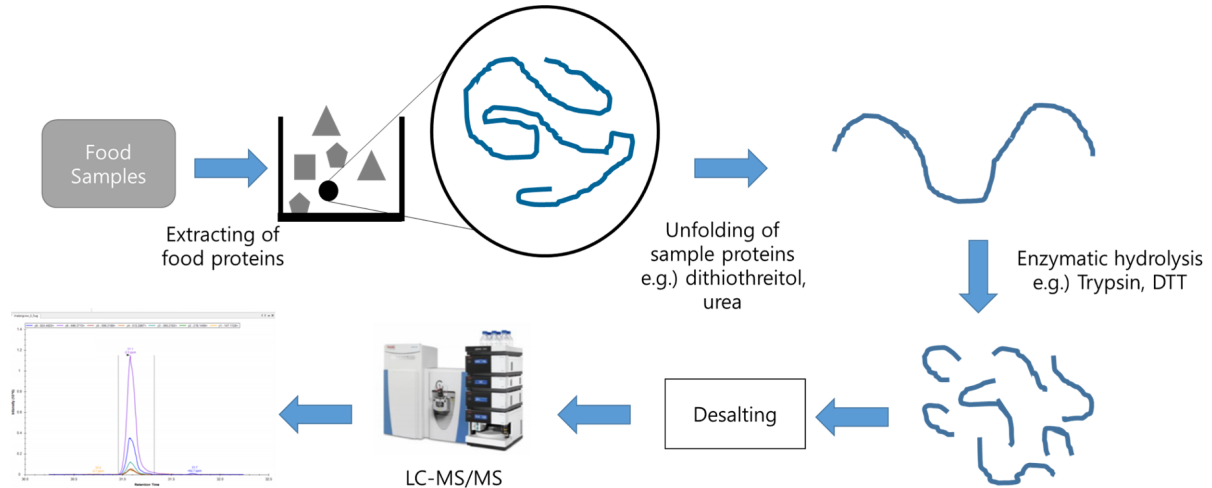


Fig. 4. Principle of food allergen detection using LC/MS.

레르기 표시 의무 품목)에 대한 분석법을 개발 중에 있다.

식품가공을 통한 알레르겐 저감화 연구

식품의 가공방법 중 가열은 가장 오래되고, 널리 사용되는 방법이다. 식품은 가열에 의해 변성, 펩타이드 결합의 가수분해, 이황화 결합의 재구성, 탄수화물, 지방과 같은 식품 내 다른 성분들과의 상호작용 등에 의해 식품에 다양한 변화가 일어나게 되는데, 이는 식품의 항원성에도 영향을 미치게 된다. 미국과 중국은 유사한 빈도로 땅콩을 섭취하지만, 땅콩 알레르기의 빈도는 미국에서 훨씬 더 높은 것은 가열에 의해 식품의 항원성이 변할 수 있다는 것을 대표적으로 보여주는 예이다. 중국에서 사용하는 땅콩을 삶거나 튀기는 등 습식가열 방식보다는 미국에서 땅콩을 주로 섭취하는 방법인 고온에서의 로스팅이 땅콩의 항원성을 더 높이는 것으로 보고되었다(Beyer et al., 2001). 끓이기, 고압멸균, 레토르트, 튀기기 등과 같은 습식가열에 의해 우유(β -lactalbumin, β -lactoglobulin), 대두(7S, 11S), 키위, 땅콩(Ara h1, Ara h2, Ara h3), 캐슈넛, 피스타치오의 알레르기성은 감소하였지만, 대두 2S, 새우의 tropomyosin은 오히려 알레르기성이 증가하였다. 로스팅, 베이킹, 전자레인지와 같은 건식가열에 의해서는 달걀, 헤이즐넛의 알레르기성은 감소하였지만, 땅콩, 밀의 알레르기성은 오히려 증가하였다(Shibasaki et al., 1980; Shriver & Yang, 2011; Sanchiz et al., 2018).

가열은 광범위하게 활용되는 식품산업 기술이지만, 이로 인해 새로운 에피토프가 노출되거나 생성되어 알레르기성이 오히려 증가하는 경우도 있기에 열을 사용하지 않고 식품 알레르겐의 항원성을 낮추고자 하는 연구가 진행되었다. 최근 초고압(high pressure processing; HPP), 광펄스(intense pulsed light; IPL), 고전압 자기장(high voltage pulsed electric fields; PEF), 고강도 초음파(ultrasonication),

콜드플라즈마(cold plasma), 방사선 조사(irradiation) 등 비가열 기술을 이용한 항원성 변화에 대한 연구가 보고되었다. 비가열 처리기술은 식품 향미와 질감에 영향을 주지 않으며, 영양성분의 손실도 방지 가능하다는 것이 최대 장점이며, 더불어 에너지 효율성이 좋고, 처리 시 폐기물이 생성되지 않는 녹색기술이라는 장점으로 인해 주목받고 있다(Ekezie et al., 2018; Shriver & Yang, 2011). 그 중 가장 많은 연구가 진행된 것은 초고압과 광펄스 기술로 100-800 MPa의 초고압 처리에 의해 대두(Gly m 1), 호두, 우유(α -casein), 오징어(tropomyosin), 땅콩(Ara h 1, Ara h 2), 아몬드(Amandin) 항원성이 감소되었으며, 광펄스에 의해 땅콩(Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3), 아몬드, 밀, 새우, 대두(glycinin, β -conglycinin)의 항원성이 감소하였다(Sathe et al., 2005; Peñas et al., 2011; Ekezie et al., 2018).

가열, 초고압, 광펄스와 같은 대부분의 물리적 가공은 식품 단백질의 2차 및 3차 구조를 변화시킴으로써 구조형(conformational) 에피토프를 파괴하거나 감추거나, 또는 노출시켜서 항원성에 변화를 유도한다. 하지만 선형(sequential) 에피토프는 주로 발효나 효소 가수분해와 같은 생화학적 반응에 의해서만 항원성의 변화를 야기할 수 있다(Rahaman et al., 2016). 이미 상용화되어 있는 우유 단백질을 가수분해하여 10 kDa 이하의 크기로 조정함으로써 알레르기성을 낮춘 가수분해 조제유, 대두를 발효한 된장에서 알레르기성이 감소되었다는 결과가 효소 가수분해를 통해 알레르기성이 감소된 좋은 예이다(Herian et al., 1993; Tsuji et al., 1997). 메밀 알레르겐은 *Bacillus* 속이 생산한 효소인 alkaline protease에 의해 IgE 반응성이 60%까지 감소되었으며, 파파인(papain)에 의해 30초 이내에 모두 가수분해되어 IgE 반응성을 거의 보이지 않았다(Lee et al., 2013; Sung et al., 2014). 대두 11S 글로불린은 펩신 가수분해에 연이어 키모트립신으로 가수분해하였을 때, 대두 알레르기

환자 혈청과의 IgE 반응성이 감소되었으며, 7S 및 2S 단백질은 펩신 가수분해 후 IgE 반응성이 일부 감소되었다 (Keum et al., 2006; Lee et al., 2007; Sung et al., 2014). 펩신 가수분해 저항성이 있었던 대두 2S 단백질은 alkaline protease로 가수분해 시 IgE 반응성이 90% 이상 감소되었다 (Sung & Oh, 2017). 효소가수분해 및 발효의 알레르기성 저감화 효과는 유의적이지만, 처리 후 식품의 성상이 완전히 달라지기에 현재까지는 실제 산업에서 적용되지 못하고 있다. 이러한 한계를 보완하기 위해 최근에는 다양한 기술을 복합적으로 처리하여 식품의 관능적 특성의 변화 없이 알레르겐의 항원성만을 변화시키는 연구가 활발히 진행되고 있다. 효소가수분해와 초고압을 병행 시 개별로 처리한 군보다 항원성이 더 낮아졌음이 우유, 콩나물, 쌀, 메밀 등에서 보고되었으며 (Kato et al., 2000; Peñas et al., 2006a, b; 2011), Cabanillas et al. (2014)은 138°C까지 온도를 높여 초고압 처리 시 초고압만을 처리하였을 때보다 호두의 IgE 반응성이 더 낮아졌음을 보고하였다.

결 론

식품 알레르기는 식품항원이 체내로 들어올 때마다 증상이 재발하고 만성화하는 독특한 임상 양상을 가지고 있는 질환이다. 식품 알레르기 환자들은 생명을 유지하는데 반드시 필요한 식품으로 인해 생명을 위협받으며, 이러한 두려움으로 인해 본인뿐만 아니라 가족 구성원들의 삶의 질까지 낮아지게 된다. 전 세계적으로 식품 알레르기로 인한 사고를 방지하기 위해 식품 알레르기 표시 기준을 강화하고 있으며, 지속적인 모니터링을 통해 미표시 알레르겐을 적발 후, 회수조치를 시행하고 있다. 미표시 알레르겐으로 인한 리콜 및 경고조치로 인해 제조업체 비용 및 시간 손실은 막대하다. 이를 방지하기 위해서 산업체는 수출 전 해당 국가의 표시 제도를 숙지하여야 하며, 알레르겐 및 비알레르겐 구역의 철저한 구분, 알레르겐을 제거할 수 있는 세척 방법의 이용, 분석을 통한 검증 등을 통해 가공과정이나 저장 중 알레르겐 교차오염이 발생하지 않도록 노력해야 한다. 현재까지 식품 중 알레르겐을 분석하기 위하여 가장 널리 사용되고 있는 방법은 ELISA 분석법으로, 특이성 및 민감도가 높고 분석방법이 비교적 간단하지만, 알레르겐의 구조가 유사할 경우 위양성 가능성이 있으며, 단백질의 구조가 변형되는 가공식품에서 검출율이 낮은 한계가 있다. PCR 방법은 민감도가 높고, 가열 조리된 식품에서도 검출 가능한 장점이 있지만, 너무 민감하여 위양성 결과가 종종 발생할 수 있으며, 상이한 단백질이라도 동일한 DNA에서 비롯되었다면 이를 구별해낼 수 없는 단점이 존재한다. LC/MS를 이용한 분석법은 알레르겐 단백질의 펩타이드 조각을 직접 분석하여 알레르겐의 존재여부 뿐만 아니라 단백질의 종류까지 확인할 수 있기에 확정시험법으

로서 주목받고 있다. 그러나 시료 처리에 많은 시간이 소요되고, 고가의 장비를 필요로 하기에 일상적인 분석보다는 다른 분석법에서 나온 상이한 결과를 검증하는 수단으로 활용 가능성이 높다. 산업체는 이상의 알레르겐 분석방법의 장단점을 잘 비교하여 현장상황에 적합한 분석법을 선택하여 활용하여야 할 것이며, 가공을 통한 알레르기 저감화 방법에 대한 연구를 지속적으로 수행하여 식품을 섭취하는 데 있어서 제약이 많이 있고, 영양결핍의 문제가 나타날 수 있는 식품 알레르기 환자들을 위한 저항원 식품을 개발할 수 있도록 노력해야 할 것으로 생각된다.

Acknowledgements

본 논문은 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2018R1D1A1B07045602)

References

- ASCIA (Australian Society of Clinical Immunology and Allergy). 2007. The economic impact of allergic disease in Australia: not to be sneezed at. Available from: https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/2007_economic_impact_allergies_report_13nov.pdf. Accessed Aug. 19. 2018.
- Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, Sampson HA. 2001. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107: 1077-1081.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Lucciolli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. 2010. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126: S1.
- Cabanillas B, Maleki SJ, Rodríguez J, Cheng H, Teuber SS, Wallowitz ML, Muzquiz M, Pedrosa MM, Linacero R, Burbano C, Novak N, Cuadrado C, Crespo JF. 2014. Allergenic properties and differential response of walnut subjected to processing treatments. *Food Chem.* 157: 141-147.
- CFIA (The Canadian Food Inspection Agency). 2012. Allergen labelling. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-allergies-intolerances/avoiding-allergens-food/allergen-labelling.html>. Accessed Aug. 3. 2018.
- CODEX. 2018. General standard for the labelling of prepackaged foods. Available from: <http://www.foodallergens.info/Legal/CODEX.html>. Accessed Aug. 3. 2018.
- Downs ML, Taylor SL. 2010. Effects of thermal processing on the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detection of milk residues in a model food matrix. *J. Agric. Food Chem.* 58: 10085-10091.
- EC (European Commission) 2011. Food labeling legislation. Available from: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/

- labelling_legislation_en. Accessed July. 19. 2018.
- Ekezie FGC, Cheng JH, Sun DW. 2018. Effects of nonthermal food processing technologies on food allergens: A review of recent research advances. *Trends Food Sci. Technol.* 74: 12-25.
- FDA (Food and Drug Administration). 2001. Guidance on inspections of firms producing food products susceptible to contamination with allergenic ingredients. Available from: <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074944.htm>. Accessed July. 10. 2018.
- FDA (Food and Drug Administration). 2006. Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten in Food. Available from: <https://www.fda.gov/Food/Guidance-Regulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/Allergens/ucm106577.htm>. Accessed July. 10. 2018.
- FDA (Food and Drug Administration). 2004. Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004. Available from: <https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/Allergens/ucm106890.htm#q4>. Accessed July. 10. 2018.
- Fiocchi A, Sampson H, Bahna S, Lack G. 2011. Food allergy. In *WAO white book on allergy*. World Allergy Organization. Milwaukee, WI, USA. pp 47-53.
- Food Drink Europe. 2013. Guidance on Food Allergen Management. Available from: <https://www.fooddrinkeurope.eu/news/press-release/FoodDrinkEurope-launches-Guidance-on-Food-Allergen-Management/>. Accessed July. 20. 2018.
- Food Standards. 2018a. Allergen labeling. Available from: <http://www.foodstandards.gov.au/consumer/foodallergies/Pages/Allergen-labelling.aspx>. Accessed July. 20. 2018.
- Food Standards. 2018b. Food recall statistics. Available from: <http://www.foodstandards.gov.au/industry/foodrecalls/recallstats/Pages/default.aspx>. Accessed July. 20. 2018.
- FSIS (Food Safety and Inspection Service). 2015. Allergens and Ingredients of Public Health Concern: Identification, Prevention and Control, and Declaration through Labeling. Available from: <https://www.fsis.usda.gov/wps/wcm/connect/f9cbb0e9-6b4d-4132-ae27-53e0b52e840e/Allergens-Ingredients.pdf?MOD=AJPERES>. Accessed July. 10. 2018.
- FSIS (Food Safety and Inspection Service). 2017. Summary of Recall Cases in Calendar Year 2017. Available from: <https://www.fsis.usda.gov/wps/portal/food/topics/recalls-and-public-health-alerts/recall-summaries/recall-summaries-2017>. Accessed July. 10. 2018.
- Gaastra W. 1984. Enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA). *Methods Mol. Biol.* 1:349-355.
- Gomaa A, Boye J. 2015. Simultaneous detection of multi-allergens in an incurred food matrix using ELISA, multiplex flow cytometry and liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS). *Food Chem.* 175: 585-592.
- Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Meltzer D. 2013. The High Economic Burden of Childhood Food Allergy in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131: AB223.
- Heick J, Fischer M, Kerbach S, Tamm U, Popping B. 2011. Application of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous detection of seven allergenic foods in flour and bread and comparison of the method with commercially available ELISA test kits. *Journal of AOAC International*, 94: 1060-1068.
- Herian AM, Taylor SL, Bush RK. 1993. Allergenic reactivity of various soybean products as determined by RAST inhibition. *Journal of Food Science.* 58: 385-388.
- Holzhauser T, Röder M. 2015. Polymerase chain reaction (PCR) methods for detecting allergens in foods. In *Handbook of food allergen detection and control*. Elsevier. Amsterdam, Netherlands, pp 245-263.
- Jackson KD, Howie LD, Akinbami OJ. 2013. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *CDC NCHS Data Brief*, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA.
- Jackson LS, Al-Taher FM, Moonman M, DeVRIES JW, Tippet R, Swanson KM, Estes S. 2008. Cleaning and other control and validation strategies to prevent allergen cross-contact in food-processing operations. *J. Food Prot.* 71: 445-458.
- Jeong K, Kim J, Ahn K, Lee SY, Min TK, Pyun BY, Lee S. 2017. Age-Based Causes and Clinical Characteristics of Immediate-Type Food Allergy in Korean Children. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 9: 423-430.
- JTBC (Producer). 2014. (Emergency dispatch) Curry in school lunch induced brain death ... 'Allergy shock'. Available from: http://news.jtbc.joins.com/article/article.aspx?news_id=NB10422121. Accessed July. 28. 2018.
- KATI. 2017. Food safety accident cases and import hygiene standards of major countries. Available from: http://www.kati.net/board/exportNewsView.do?board_seq=26045&menu_dept2=35&menu_dept3=71. Accessed July. 28. 2018.
- Kato T, Katayama E, Matsubara S, Omi Y, Matsuda T. 2000. Release of allergenic proteins from rice grains induced by high hydrostatic pressure. *J. Agri. Food Chem.* 48: 3124-3129.
- KCA (Korea Consumer Agency). 2017. Inspection of Food Allergen Labeling. Available from: http://www.kca.go.kr/brd/m_46/view.do?seq=2226&itm_seq_1=3. Accessed July. 28. 2018.
- Keum EH, Lee SI, Oh S. 2006. Effect of enzymatic hydrolysis of 7S globulin, a soybean protein, on its allergenicity and identification of its allergenic hydrolyzed fragments using SDS-PAGE. *Food Sci. Biotech.* 15: 128-132.
- Kim YH, Lee SY, Lee E, Cho HJ, Kim HB, Kwon JW, Hong SJ. 2016. The change in food allergy prevalence of elementary school children in Seoul since the last 20 years and the risk factor analysis. *Allergy Asthma Respir Dis.* 4: 276-283.
- Korte R, Lepski S, Brockmeyer J. 2016. Comprehensive peptide marker identification for the detection of multiple nut allergens using a non-targeted LC-HRMS multi-method. *Anal. Bioanal. Chem.* 408: 3059-3069.
- Lee C, Park J, Oh S. 2017. Research trend of food allergen analysis method - focusing on LC-MS method. *Safe Food.* 12: 12-22.
- Lee HW, Keum EH, Lee SJ, Sung DE, Chung DH, Lee SI., Oh S. 2007. Allergenicity of proteolytic hydrolysates of the soybean 11S globulin. *J. Food Sci.* 72: C168-C172.
- Lee JY, Kim CJ. 2010. Determination of allergenic egg proteins in food by protein-, mass spectrometry-, and DNA-based methods. *J. AOAC Int.* 93: 462-477.
- Lee S, Sung D, Oh S. 2013. Method for manufacturing hyper-allergenic buckwheat using protease. *Korea Patent No.* 1013246490000.
- Meador M, Bugang W. 2011. General Rules for the Labeling of Prepackaged Foods. Available from: http://ccilc.pt/wp-content/uploads/2017/07/general_rules_for_the_labeling_of_prepackaged_foods_gb7718-2011.pdf. Accessed Nov. 06. 2018.

- Paschke A, Besler M. 2002. Stability of bovine allergens during food processing. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 89: 16-20.
- Peñas E, Préstamo G, Polo F, Gomez R. 2006a. Enzymatic proteolysis, under high pressure of soybean whey: Analysis of peptides and the allergen Gly m 1 in the hydrolysates. *Food Chem.* 99: 569-573.
- Peñas E, Restani P, Ballabio C, Prestamo G, Fiocchi A, Gomez R. 2006b. Evaluation of the residual antigenicity of dairy whey hydrolysates obtained by combination of enzymatic hydrolysis and high-pressure treatment. *J. Food Protec.* 69: 1707-1712.
- Peñas E, Gomez R, Frias J, Baeza ML, Vidal-Valverde C. 2011. High hydrostatic pressure effects on immunoreactivity and nutritional quality of soybean products. *Food Chem.* 125: 423-429.
- Poms R, Klein C, Anklam E. 2004. Methods for allergen analysis in food: a review. *Food Addit. Contam.* 21: 1-31.
- Rahaman T, Vasiljevic T, Ramchandran L. 2016. Effect of processing on conformational changes of food proteins related to allergenicity. *Trends Food Sci. Technol.* 49: 24-34.
- Sakai S, Adachi R, Akiyama H, Teshima R. 2012. Validation of quantitative and qualitative methods for detecting allergenic ingredients in processed foods in Japan. *J. Agri. Food Chem.* 61: 5675-5680.
- Sampson H. 2000. Food anaphylaxis. *Br. Med. Bull.* 56: 925-935.
- Sampson H. 2004. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113: 805-819.
- Sanchiz A, Cuadrado C, Dieguez MC, Ballesteros I, Rodríguez J, Crespo JF, Cabanillas B. 2018. Thermal processing effects on the IgE-reactivity of cashew and pistachio. *Food Chem.* 245: 595-602.
- Sarri C, Stamatidis C, Sarafidou T, Galara I, Godosopoulos V, Kolovos M, Mamuris Z. 2014. A new set of 16S rRNA universal primers for identification of animal species. *Food Control.* 43: 35-41.
- Sathe SK, Teuber SS, Roux KH. 2005. Effects of food processing on the stability of food allergens. *Biotechnol. Adv.* 23: 423-429.
- Shibasaki M, Suzuki S, Tajima S, Nemoto H, Kuroume T. 1980. Allergenicity of major component proteins of soybean. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 61: 441-448.
- Shoji M, Adachi R, Akiyama H. 2018. Japanese Food Allergen Labeling Regulation: An Update. *J AOAC Int.* 101: 8-13.
- Shriver SK, Yang WW. 2011. Thermal and nonthermal methods for food allergen control. *Food Eng. Rev.* 3: 26-43.
- Sicherer SH. 2001. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108: 881-890.
- Suh S, Kim H, Park S, Kim H. 2017. Detection Methods for Allergy Inducing Materials Using Gene Analysis. *Safe Food.* 12: 23-29.
- Sung D, Ahn KM, Lim SY, Oh S. 2014. Allergenicity of an enzymatic hydrolysate of soybean 2S protein. *J. Sci. Food Agric.* 94: 2482-2487.
- Sung DE, Lee J, Han Y, Shon DH, Ahn K, Oh S, Do JR. 2014. Effects of enzymatic hydrolysis of buckwheat protein on antigenicity and allergenicity. *Nutr. Res. Pract.* 8: 278-283.
- Sung DE, Oh S. 2017. Method for manufacturing hypoallergenic soybean using proteases. Korea Patent No. 1016949080000.
- Taipei Times. 2017. FDA adds foods to allergens list. Available from <http://www.taipetimes.com/News/taiwan/archives/2017/12/18/2003684192>. Accessed Aug. 12. 2018.
- Tokyo Metropolitan Government (Tamagiso). 2012. Food allergy measures guidebook during food manufacturing process. Available from: <https://www.foodinfo.or.kr/portal/bbs/detailBBSArticle.do>. Accessed Aug. 12. 2018.
- Tsuji H, Okada N, Yamanishi R, Banddo N, Ebine H, Ogawa T. 1997. Fate of a major soybean allergen, Gly m Bd 30K, in rice-, barley-and soybean-koji miso (fermented soybean paste) during fermentation. *Food Sci. Technol. Int.* 3: 145-149.
- van Hengel AJ. 2007. Food allergen detection methods and the challenge to protect food-allergic consumers. *Anal. Bioanal. Chem.* 389: 111-118.