아니사키드증

김흥업

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Anisakidosis

Heung Up Kim

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Anisakidosis is a term that collectively refers to a human infection caused by larvae of the family Anisakidae. Because *Anisakis simplex* was the main cause, it was originally called anisakiasis or anisakiosis, but since other parasites such as *Pseudoterranova decipiens* also cause similar diseases, the family name is now used as the diagnostic name. Anisakidosis cases have been increasing steadily owing to the propagation of the Japanese raw-fish-eating culture, such as sushi and sashimi, around the world; the traditional raw-fish-eating habits of individual countries; the establishment of marine mammal protection laws; and the development of endoscopic diagnostic techniques. The disease continues to occur in Korea, where most human parasites are believed to have been eradicated and is probably the most common parasitic disease encountered in clinical practice. Anisakidosis is a disease associated with acute abdominal pain. Anisakid larvae can invade the entire digestive tract and abdominal cavity and cause abdominal pain and a variety of digestive system symptoms. Thus, the history of eating raw fish is very important for its differential diagnosis. The lack of a precise understanding of the pathogenesis and clinical course of this disease may lead to unnecessary surgery. Anisakidosis may also manifest as allergic symptoms. Therefore, it is necessary to understand anisakidosis from the perspective of public health, food hygiene, and preventive medicine. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2019;19:23-37**)

Key Words: Anisakis; Anisakiasis; Food hypersensitivity; Host-parasite interactions; Raw foods

서론

아니사키드증(anisakidosis)은 1960년 van Thiel 등¹에 의해 네덜란드에서 처음으로 보고되었는데, 이미 1876년 그린란드에서 아니사키드증으로 추정되는 증례가 있었으며,² 1950년 알래스카 에스키모인 대변의 약 10%에서 아니사키드 유충이 발견되었다는 보고도 있어,³ 오래전부터 있었던 질환이라고 여겨진다. 현재 일본에서는 연간 2,000~3,000건의 증례가 발생하고 있고 스페인, 네덜란드, 독일, 한국, 이탈리아 등 생선을 익히지 않고 먹거나 식초 등에 절여 먹는 국가들에서 호발하며, 크로아티아, 중국, 대만의 증례들도 보고되고 있다.² 아니사키드증은 생선을 완전히 익히지 않고 먹은 후 발생하는 복통을 특징으로 하며, 초기에는 anisakiasis라는 명칭으로 많이 불렸으나 최근에는 anisakidosis로 변경하려는 움직임이 있다.⁴ 국내에서는 내시경검사가 도입된 이후 증례가 급격히 증가하였으나 전통적

으로 생선회나 염장 등의 형태로 익히지 않고 생선을 먹는 식사 문화로 인해 과거에도 본 질환은 많았을 것으로 추정된다. 아니사키드증은 복통을 유발하는 전형적인 질환으로 본 질환의 인식 여부에 따라 치료 방침이 많이 달라질 수 있고, 전형적인 복통 외에도 두드러기나 아나필락시스(anaphylaxis) 등 알레르기 증상의 형태로 발현하는 경우도 있어 관심을 가져야 할 질환이다.

본론

1. 원인

1) 아니사키스와 아니사키드

아니사키스속(genus *Anisakis*)은 아니사키드과(family Anisakidae), 회충목(order Ascaridida), 쌍선충강(class Secernentea), 선형동물문(phylum Nematoda), 동물계(kingdom Animal)로 분류된다.⁵ 전통적으로 *Anisakis simplex*를 비롯한 *Anisakis*속의 유충이 아니사키드증을 유발하는 대표적인 원인이었기에 anisakiasis 혹은 anisakiosis라는 질병명으로 불렸다. 그러나 아니사키드과의 *Pseudoterranova decipiens* (물개회충, seal worm), *Contracaecum osculatum*,

Received: June 10, 2018 Revised: July 9, 2018 Accepted: July 16, 2018

Corresponding author: Heung Up Kim

Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea

Tel: +82-64-717-1129, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: kimhup@jejunu.ac.kr

Copyright © 2019 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Hysterothylacium (*Thynnascaris*)종 등도 인간에 감염되어 아니사키드증과 거의 동일한 증상을 유발하며,^{4,6} 인체 감염형인 유충으로 성충을 정확하게 추정하는 것이 어렵기에 개개의 속명이 아닌 과명으로 진단명을 만들어 anisakidosis라고 부르는 것이 타당하다는 의견이 보편화되었다.⁷

고래화충(whale worm) 또는 청어화충(herring worm)이라고 불리는 아니사키스속은 명명자의 이름을 따서 “genus *Anisakis* Dujardin, 1845”라고 불리고,⁸ *A. simplex*종은 *Anisakis* (*Ascaris*) *simplex* (Rudolphi, 1809, det. Krabbe, 1878)라고도 불렸다.⁹ 이에 속하는 개별 종에 대해 그동안 여러 연구자가 제각각 명명을 하여 여러 가지 동의어가 혼재하다가 1971년경 *A. simplex*, *Anisakis typica*, *Anisakis physeteris*의 3가지 종만 유효성을 인정받았다.¹⁰ 대구화충(cod worm) 또는 물개화충으로 불리는 *P. decipiens*의 명명 과정도 많은 혼선을 겪은 후 정립되었다.⁵

인체 감염형이 성충이 아니라 유충인 관계로 유충형을 감별하는 것이 중요한데, 현미경 동정법으로는 한계가 있어 다소 혼란이 있다가 일본에서 유충형을 *Anisakis* larva (types I, II, III, IV), *Terranova* (types A, B), *Contracaecum* (types A, B), *Raphidascaris* sp., *Thynnascaris*로 분류하였고, 이후 유충 배양 결과에 따라 *Anisakis* larva type I, type II, 그리고 *Terranova* larva type A는 각각 *A. simplex* larva, *A. physeteris* larva, 그리고 *P. decipiens* larva로 불리게 되었다.¹⁰

2) 동정법 발달에 따른 변화

분자생물학적 기법이 발달하면서 과거 형태만으로 충체를 동정하던 것에서 분자생물학적인 방법을 도입하게 되었는데, 25S rDNA를 제한효소 절편길이 다형성(restriction fragment length polymorphism, RFLP) 기법을 이용하여 분석함으로써 *A. physeteris*를 동정하는 데 도움이 되었고,¹¹ 다른 Anisakidae로부터 *A. simplex*를 구별하는 데 사용할 수 있었다.¹² 과거에는 *Anisakis*속은 3가지의 종만 인정되었으나, 이중효소 전기영동을 이용하여 핵 표지자를 분석함으로써 많은 변화가 있었다.¹³ 가장 큰 변화는 과거 *A. simplex*로 통칭되던 *Anisakis simplex sensu lato* (*A. simplex s.l.*, 넓은 의미의 *A. simplex*)가 실제로는 *A. simplex sensu stricto* (*A. simplex s.s.*, 좁은 의미의 *A. simplex*), *Anisakis pegreffii*, *A. simplex C*의 3가지 형제 종으로 구성되었다는 것이다. 그리고 *A. physeteris*의 동부종(同父種, sympatric species)인 *Anisakis brevispiculata*종을 확립하였고 *A. physeteris*와 *A. typica*의 유전학적 차이를 밝혔으며, 부리고래로부터 *Anisakis ziphidarum*, 꼬마향고래로부터 *Anisakis paggiae*를 새로 발견하였다. 또한 유충의 형태에 따른 분류인 *Anisakis* larva type I에는 *A. simplex s.s.*, *A. pegreffii*, *A. simplex C*, *A. typica*, *A. ziphidarum*의 유충이 포

함되고 type II에는 *A. physeteris*, *A. brevispiculata*, *A. paggiae*가 있다는 것을 알게 되었다.¹³ 이후 미토콘드리아 cytochrome oxidase 2 유전자 분석기법도 도입되어 아니사키스속의 새로운 종들이 명명되거나 재분류되고 있다.¹³

3) *A. simplex*의 국내 분포

A. simplex s.s., *A. pegreffii*, *A. simplex C*는 과거 *A. simplex*로 통칭되었으나, 분자생물학적 특징 이외에도 선호 어종과 지역적 분포가 모두 다르다. 2006년 3월부터 7월까지 한국 근해에서 잡은 참고등어, 갈치, 살오징어에서 추출한 아니사키스속 유충을 RFLP 기법으로 분석한 결과 총 60마리의 아니사키드 중 *A. pegreffii* (47마리, 78.3%)가 가장 많았고, 그 다음이 *A. typica* (10마리)였으며, *A. simplex s.s.*가 1마리, 나머지 2마리는 *A. pegreffii*와 *A. simplex s.s.*의 교잡종으로 밝혀져, 한국 근해의 가장 많은 아니사키스종은 *A. pegreffii*이고 *A. simplex s.s.*는 적은 것으로 밝혀졌다.¹⁴ 이 결과는 일본 연구 결과와도 유사한데, 한국의 남해, 동해와 이어지는 후쿠오카 근해와 동중국해의 어류에서 발견되는 아니사키스는 *A. pegreffii*가 주종이고, 일본 북쪽섬인 홋카이도와 일본의 동쪽 태평양 연안에서 잡힌 생선에서는 *A. simplex s.s.*가 주종이었다.^{15,16} 그러나 지역과 관계없이 일본에서 가장 많은 아니사키드증을 유발하는 것은 *A. simplex s.s.*였는데,¹⁷ 그 이유는 *A. simplex s.s.* 유충이 *A. pegreffii* 유충보다 더 높은 빈도로 생선의 근육을 뚫고 들어가기 때문이었다.¹⁸

국내에서 발견된 아니사키드 유충 종류를 조사한 연구에 따르면 *Anisakis* type I (81.3%), *Anisakis* type II (3.9%), *Terranova* type A (11.8%), *Anisakis* sp. (1.5%), *Contracaecum* sp. (1.5%)로, *Anisakis* type I인 *A. simplex s.l.* 계열이 대부분을 차지하고 그 다음이 *Terranova* type A인 *P. decipiens*인 것으로 나타났다.¹⁹ 이 연구에서는 *Anisakis* type I 유충 165예 중 15예가 *A. pegreffii*로 되어 있는데, 나머지 예가 *A. simplex s.s.*인지에 대해서는 확실하지 않다.

2. 생활사

*A. simplex*와 *P. decipiens*의 성충은 해양 포유류를 종숙주로 한다. 각 속별로 주요 종숙주가 조금 다른데, *Anisakis*는 고래, 돌고래 등 고래목(cetacean)에, 그리고 *P. decipiens*는 바다사자, 물개 등 기각류(pinniped)에 기생한다.²⁰⁻²² 아니사키드의 생활사는 해수로 나온 알에서 시작해서 먹이 사슬에 의해 좀 더 큰 해양 생물로 이동하다가 종숙주에 안착하여 성충이 되는 과정을 거친다(Fig. 1).^{9,23} 아니사키드 성충이 종숙주의 위 점막에 살면서 산란하면 숙주의 대변과 함께 바다로 나온다. 수중에서 자충포장란(embryonated egg) 형태로 제1기 유충(L1)을 거쳐 제2기 유충(L2)까지 성숙되고 탈각하여 수중으로 나와

Fig. 1. Anisakidae life cycle. Anisakid eggs are released into sea water with the stool of definitive hosts. From the eggs that enter the sea water, L1 larvae are formed (embryonated eggs), which molt to L2 stage larva and then hatch to become free-swimming larvae (L2). When these larvae are consumed by sea crustaceans (first intermediate host), they molt in the digestive tract of crustaceans to form L3 larvae. When sea crustaceans are ingested by fish, congers, or squid (second intermediate hosts), they are parasitized in the digestive tract and then transferred to a larger predator through the food chain, accumulating in the body over long periods of time. It is better to call it a paratenic or transport host since further molting is rare in these second intermediate hosts. When the paratenic host is ingested by a definitive host such as a whale, dolphin, or seal, it molts from L3 to L4 larva and matures into an adult worm. Finally, when the adults mate and ovulation occurs, the life cycle ends. Humans are accidental hosts. The anisakid larva, which enters the human body in the form of L3 (rarely L4), does not grow to adulthood but is eventually killed by the host immune response. Adapted from the book of Nagasawa. Intestinal anisakiasis in Japan: infected fish, sero-immunological diagnosis, and prevention. 1990:31-40, with permission from Springer.⁹

자유 유영하는 제2기 유충이 된다. 이것을 제1중간숙주인 새우 등 작은 갑각류(*Euphausia* or *Thysanoessa*) 등이 포식하면 갑각류의 위장관에서 제3기 유충(L3)으로 변태하며, 제1중간숙주가 다시 제2중간숙주인 해산 어류나 오징어(squid) 등에 의해 포식되면 제3기 유충 형태로 어류의 장 내에 붙어 있고 간혹 제4기 유충(L4)까지 변태한다. 해산 어류의 장에 있던 제3기 유충은 근육과 복강으로 이동할 수 있는데, 이동하는 정도는 환경적 조건, 기생충이나 어류의 종류에 따라 달라지게 된다.^{20,24} 해산 어류 체내의 아니사키드는 먹이사슬을 따라 계속 이동하고, 작은 어류를 포식하는 좀 더 큰 어류의 체내에는 오랜 기간에 걸쳐 다량의 아니사키드가 축적되게 된다. 제2중간숙주도 큰 어류에 포식되는 과정을 거쳐 최종 숙주인 해양 포유류가 포식하면 제4기 유충과 성충으로 자라게 되어 다시 생활사를 반복하게 된다.^{9,25} 제1기 유충과 제2기 유충은 형태와 기능에 큰 차이가 있을 것으로 생각했으나 이후 길이가 조금 다를 뿐 큰 차이가 없는 것으로 알려졌다.²⁶ 해산 어류나 오징어 등은 제3기 유충 상태로 포식하여 유충의 변태가 거의 없는 상태로 종숙주에게 유충을 전달하는 역할만 하므로, 최근에는 제2중간숙주로 분류하기보다는 연장숙주(paratenic host) 또는 운반숙주(transport host)로 분류하고 있다.²⁷ 인간이 제1중간숙주인 새

우 등의 작은 갑각류를 직접 섭취하고 아니사키드증이 유발되는 경우도 있다.⁹ 인체에서 아니사키드증을 유발하는 대부분의 유충형은 제3기 유충이나 드물게 제4기 유충이 발견되기도 하는데, 일부 동물실험이나 증례 보고에 따르면 간혹 제3기 유충 섭취 후 3~5일 이내에 제4기 유충이 발견되기도 한다.¹⁹ 매우 예외적으로 인간에서 *P. decipiens* 성충이 발견된 경우도 보고된 바 있다.²⁸ 인간은 우연숙주(accidental host)로, 생선이나 오징어를 익히지 않고 먹었을 경우 인간의 위장관 내에서 감염을 유발할 수 있으나 제3기 유충이 성충으로 자라거나 증식하지 않으며, 단백 효소를 분비하여 위나 장점막에 파고 들어가 결국 사멸하게 된다.^{4,24}

아니사키드에 감염된 어류 역시 병적인 상황이 유발되는데, *A. simplex*에 감염된 대서양참다귀(atlantic cod)의 경우 위벽과 점막에 심한 염증을 보이는 이른바 “stomach crater syndrome”이 나타나고 간에 침윤되어 간기능의 저하를 유발할 수 있다.²⁹ 대서양연어(atlantic salmon)에서는 “red vent syndrome”이 나타나며 배설장 주위의 출혈과 염증을 유발한다. *P. decipiens*와 *C. osculatum*은 숙주 어류의 근육에 침투하여 수영 능력을 떨어뜨리고 사망률을 증가시키는 원인이 된다.²⁹

3. 발달 과정

1) 알과 초기 유충

배양 연구 결과를 살펴보면, 아니사키스 알의 크기는 $39 \sim 42 \times 41 \sim 43 \mu\text{m}$ 이며 투명한 난각을 통해 내부의 분할세포가 관찰된다. 빠르면 2일째쯤 알 속에 파리 형태의 유충이 보이기 시작하는데 이것이 제1기 유충이다. 그리고 3일이 더 경과하면 제2기 유충이 되어 난각을 뚫고 유충이 나오는데 이후 물 속을 자유롭게 수영할 수 있다. 제2기 유충은 피막으로 덮여 있다가 제1중간숙주가 섭취한 후 피막을 벗는데, 피막이 있을 때의 유충 길이는 $297 \sim 351 \mu\text{m}$ 이고 피막이 없는 경우는 $281 \sim 293 \mu\text{m}$ 이다.⁸

2) 제3기 유충

일반적인 인체 감염형인 제3기 유충의 길이는 약 $20 \sim 35 \text{ mm}$, 폭은 $0.3 \sim 1.0 \text{ mm}$ 정도이다. 충체 전단에는 3개의 입술과 조식을 뚫고 들어갈 때 사용하는 전단치아(boring tooth)가 있고 꼬리 부분에는 꼬리침(mucron)이라 부르는 작은 돌기가 있다.³⁰ 미성숙된 유충은 입술이 3부분으로 나누어져 있고 복측에 위치한 2개의 입술 사이로 배설관이 있는데 Renette 세포로 알려진 배설 세포에서 시작된 배설관이 끝나는 부위이다. 또한 식도, 위실(glandular esophagus or ventriculus), 장(intestine)의 세 부위로 구분되는 소화기를 가지는데, 아니사키드의 다른 속 유충의 경우는 그 구조가 달라 유충의 동정에 사용한다. 아니사키스속은 식도, 위실, 장이 단순하게 직렬 연결되어 있으나 *Pseudoterranova*속의 경우는 장이 위실 옆으로 조금 더 연장되어 장맹장(intestinal cecum)을 형성한다.³⁰ 그리고 *Contracaecum*속은 장맹장도 뚜렷하고 위실 쪽에서도 장 옆으로 돌출되는 위실 귀 또는 부속기(ventricular appendage)를 가진다.

아니사키드 제3기 유충은 식도의 중간보다 약간 원위부로 신경환(nerve ring)이 식도를 감싸고 있다. 장의 원위부 끝은 두꺼운 각피(cuticle)로 이루어진 직장으로 연결되는데 이 연결부에 3개의 진주모양을 한 항문선(anal gland)이 같이 연결되어 있다.⁸ 충체의 피하에 2개의 피하끈(hypodermal chord)이 측선(lateral cord)을 이루며 지나간다. 피하끈은 피하에서 시작하여 2개의 분엽을 형성하며 근육층을 뚫고 체강으로 돌출한 형태를 띠며 단면에서는 몽툭한 Y자 모양으로 보인다. 충체의 배측과 복측에도 이러한 피하끈 조직이 있으나 매우 약하여 체벽의 근육층을 넘어 돌출하지 못한다.⁸

3) 제4기 유충

제4기 유충이 되면 크기가 약간 커진다. 배양 연구에 따르면 길이가 $19 \sim 28 \text{ mm}$, 폭 $0.3 \sim 0.5 \text{ mm}$ 이던 제3기 유충이 자라 길이 $25 \sim 31 \text{ mm}$, 폭 $0.45 \sim 0.7 \text{ mm}$ 의 제4기 유충이 되었다.⁸ 가로 줄무늬가 뚜렷해져 변연이 톱날 모양으로 보인다. 전단치

아가 없어지고 3개의 입술은 잘 발달하여 성충과 비슷한 모습이 된다. 등쪽 입술 양쪽으로 2개의 커다란 유두(papilla)가 튀어나오고 배쪽의 2개의 입술에는 하나씩의 돌기가 생긴다. 꼬리는 짧아지고 무디어져 둥근 모양을 띠며 꼬리침 대신에 작은 유두상 결절로 바뀌게 된다. 제3기 유충 때는 직선형이던 장 내강이 제4기 유충이 되면서 지그재그 형태로 바뀌고 혈액이 차며 활발하게 움직이기 시작한다. 이곳의 단면은 제3기 유충 때보다 복잡해져 별 모양의 장에 불규칙한 가지들이 있는 형태가 되고 3개의 항문선과 함께 직장으로 연결된다. 제4기 유충은 운동성이 매우 좋고 성장이 잘되어 12~14일 후 변태를 거쳐 성충이 된다.⁸

4) 성충

아니사키스를 배양하는 것은 꽤 까다로워서 많은 연구자들이 성충까지 길러내는 데 실패하였다. 그러다가 펩신과 구연산을 첨가하여 pH 2로 맞춘 배지가 개발되고, 이후 펩신과 염산을 첨가한 배지에 신선한 소의 간 추출물을 첨가하고 유충을 접종한 후 $34 \sim 37^\circ\text{C}$ 로 배양하여 수컷과 암컷 성충으로 배양하는데 성공하였다.³¹ 성충으로 자랄 때까지 26~98일이 소요되었고, 수컷과 암컷 성충의 길이는 각각 $3.5 \sim 7.0 \text{ cm}$, $4.5 \sim 15 \text{ cm}$ 였다.³¹ 다른 연구에서는 수컷과 암컷의 길이가 각각 $5.7 \sim 7.2 \text{ cm}$, $5.6 \sim 10.4 \text{ cm}$ 였다.⁸ Anisakis의 어원은 같지 않다는 뜻의 “aniso”와 뾰족한 끝을 뜻하는 “akis”가 결합된 것으로, 명명자가 어원을 정확하게 기술하지는 않았으나 수컷의 생식기 구조를 보면 추측할 수 있다. 일반적인 회충목 수컷 성충의 경우는 직장에서 항문까지 늘어서 돌출하는 교미침(spicule)이 2개가 있는데, 아니사키스는 그 길이가 뚜렷하게 다르다. 길이가 5.6 cm 인 수컷 성충에서 오른쪽과 왼쪽 교미침의 길이는 1.35 mm 와 1.97 mm 로 그 비율이 1:1.47이었다.⁸ 그러나 교미침이 2개가 있고 길이가 다른 것은 일반적인 선형동물 수컷의 공통적인 특징이다.⁵ 이 중 회충목 수컷 생식기는 고환에서 시작되는 하나의 긴 관으로 되어있어 고환에 이어 수정관, 저장낭, 사정관으로 구성되며, 그 말단인 생식공은 항문과 합쳐져 있다.³⁰

4. 역학

1) 지역별 분포

급성 아니사키드증은 일본의 보고가 가장 많은데, 그 중에서도 해안가에 거주하는 남자에서 많이 발생하였다.^{4,20,32} 유럽에서는 지중해 등 연안 국가인 네덜란드, 독일, 프랑스, 스페인 등^{20,33} 세계적으로 해안가 지역에 호발하며, 이후로 점차 뉴질랜드, 캐나다, 브라질, 칠레, 이집트에서의 보고가 증가하였다.^{4,20} 이러한 양상은 생선을 날것으로 먹거나 가열하지 않고 조리하여 먹는 음식 문화가 전파되면서 점차 내륙지역으로도 확산되는 것 같다. 국가별 섭식 양상을 보면 우리나라의 생선회

와 같은 일본의 스시, 사시미, 네덜란드의 훈제 청어, 스칸디나비아의 gravlax (소금과 설탕에 절인 연어), 독일의 rollmops (식초에 절인 청어요리), 스페인과 이탈리아 등의 anchovy 요리, 정어리(sardines) 생식, 하와이의 lomi-lomi (연어 회), 남아메리카의 ceviche와 pickled anchovies 등이 대표적이다.^{4,32,34}

국가별로 보고되는 아니사키드의 종류에 차이가 있는데,²⁹ 한국을 포함한 일본 근해에서는 *Anisakis*, *Pseudoterranova*, *Contracaecum* 세 가지가 다 보고되고 있다. 발생 지역별로 인체 병변부가 조금씩 달라, 한국과 일본을 비롯한 아시아 국가에서는 주로 위장이 대표적인 감염부위이나 네덜란드 등의 유럽에서는 소장 병변이 많았다.⁷ 이러한 차이는 지역에 따른 주요 아니사키드 다양성이나 지역적 식이 습관의 차이와 관련이 있을 수 있으나, 진단 방법이나 가용성의 차이 또는 보고 편견에 기인되었을 수도 있다.^{32,33} 아니사키드증의 발생률이 증가한 이유는 생선을 익히지 않고 먹는 식사 문화의 보편화를 기저로 하고, 그동안 해양 포유류 보호법에 의해 종숙주의 개체수가 증가하였으며, 내시경 진단이 발달하였기 때문으로 생각되고 있다.^{20,35}

2) 역학과 기원 어종

원인 어종은 지역별로 다른데, 각지의 대형 어시장 생선을 조사한 결과에 따르면 일본에서는 고등어(mackerel, 98%)와 대구(cod, 94%)가 가장 많았고, 스페인에서는 전갱이(horse mackerel, 39.4%), 미국에서는 연어가 가장 많이 감염되어 있었으며,³⁶⁻³⁹ 북미 어종에서는 물개회충이 더 많았다.⁴

일본에서는 겨울(12~3월)에는 주로 북부지역, 봄(2~5월)에는 남부지역에 유행하였는데 계절적, 지리적 차이가 발생하는 이유는 연장중간숙주가 이동하고 지역별로 연장중간숙주의 종류가 다른 것과 관련이 있다. 북부에서는 대구와 오징어가 많고 남부에는 고등어, 정어리, 전갱이, 갑오징어(cuttlefish)가 주요한 중간숙주이다.⁴⁰ *A. simplex*의 종숙주는 태평양 돌고래이고 중간숙주는 동해와 일본 연안에서 많이 발견된다. 그러나 *Pseudoterranova* 유충은 주로 일본 북부에서만 발견되었는데, 종숙주인 물개가 주로 오후츠크해에 서식하기 때문이다.⁴⁰ 1977년 보고된 홋카이도 지역 유병률 연구에서 아니사키스 항원으로 피부반응검사를 했을 때 양성률은 급성 아니사키드증 환자에서는 100%, 성인 63.0%, 고등학생 29.3%, 어린이 2.1%로 나타났고 성별 차이는 없었다.⁴⁰

1989년 일본 보고에 따르면 아니사키드증을 유발하였던 원인 어종 중 가장 많은 것은 생선회의 형태로는 총 238예 중 가장 많은 것이 광어(31.9%), 그다음은 참치(16.1%), 대구(14.3%), 오징어(12.1%), 쥐노래미(*Hexagrammos otakii*, 5.5%), 방어(yellowtail, 4.0%) 등이었고, 가공 생선 중에서는 초에 절

인 고등어(venegared mackerel, 69.3%)가 독보적으로 많았다.⁴⁰ 1996년 일본 고베 지역 보고에서는 10년간 28예의 위 아니사키드증 중 대부분인 24예의 원인 어종이 고등어였다.⁴¹

국내에서는 2008년 3월부터 5월까지 동해(고성군), 남해(사천시), 서해(인천)의 어류에서 기생하고 있는 아니사키드형 유충을 조사한 결과 다양한 어류에서 높은 감염률을 보이는 것으로 보고되었다.⁴² 아니사키드형 유충의 감염률은 남해 어류에서 가장 높았고(76.6%), 그 다음이 동해(52.3%), 서해(40.2%) 순이었다. 어류 개체 당 유충 감염밀도는 남해가 가장 높고(16.6마리), 서해(13.8마리)가 동해(4.0마리)보다 높았다.⁴² 1968년 보고에서도 유충 감염 밀도는 남해(43.3마리)가 서해(8.7마리)보다 높았다.⁴³ 단일 어종 비교 연구에서 바다 3면에 고르게 분포하는 어종인 쥐노래미와 조피볼락(*Sebastes schlegelii*)의 아니사키드형 유충 감염도 남해에서 가장 높았다.⁴²

한국에서 아니사키드증을 유발하는 원인 어족으로 가장 중요한 것은 아나고라는 일본명칭으로도 많이 불리는 봉장어(whitespotted conger, *Conger myriaster*)라고 알려져 있다.⁴⁴⁻⁴⁶ 국내 증례 보고를 종합해 보았을 때 아니사키드증을 유발했던 기원 어종은 봉장어(38.6%)가 가장 많았고 그 다음이 조기(croaker, 11.6%), 오징어(10.3%), 방어(9.7%), 광어 또는 넙치(flatfish, 5.5%) 순으로 많았으며 기타 대구, 멸치, 우럭, 돔, 갈치, 전어, 홍어, 문어 등이 원인어였다.¹⁹ 어종이 조금 다른 제주 지역에서는 조기(yellow corvina, 27.4%)가 가장 많고, 그 다음이 바다 장어(sea eel, 17.9%), 히라스(ling, 16.8%), 방어(11.6%), 갑오징어(8.4%) 등이었다.⁴⁵ 생선 외에 생굴, 개불, 멍게 등 해양 연체동물을 먹고 발생한 경우도 있었다.⁴⁷

아니사키드증을 유발한 유충의 종류에 따라서도 역학이 다른데, 일본에서 *P. decipiens*가 원인이었던 경우는 타 지역보다 홋카이도에 월등히 많아 *A. simplex*:*P. decipiens*가 2:1 정도의 비율로 발생하고 기타 지역에서는 전체 아니사키드증의 4%의 빈도를 보였다.⁴⁸ 이 지역에서 주로 어획되는 품목은 광어 또는 넙치, 대구, 도루묵(sailfin sand fish), 빙어류(nurf smelt and arctic smelt)였다.⁴⁸ 이러한 지역적 편차는 전술한 바대로 오후츠크해 연안에 서식하는 물개의 영향이 있을 것으로 생각된다.

3) 국내 보고

국내에서는 1971년 Kim 등⁴⁹이 처음으로 좌측 편도에서 제거한 아니사키드증을 보고하였고, 논문으로 보고된 증례가 1980년대 77예, 1990년대 249예, 2000년대 163예, 2010~2013년에 155예로 나타나 1990년대를 정점으로 감소하고 있는 것으로 보인다. 이것은 이환율의 뚜렷한 감소라기보다는 아니사키드증에 대한 인식이 보편화되어 뚜렷한 쟁점 없는 총체 발견은 보고의 의미가 없어졌기 때문으로 해석하고 있다.¹⁹ 지

역별로는 제주도가 전체 증례의 34.4%로 가장 많고 진주(22.8%), 서울(20.0%), 부산(10.1%), 인천(6.5%) 순으로 나타났는데, 제주와 진주에서 가장 많은 증례가 있었고 서울은 지방 어획물이 집산되는 곳을 감안하면, 어류의 아니사키드 유충 감염률과 개체당 감염밀도가 동해나 서해보다 남해에서 높은 것과⁴² 무관하지 않을 것으로 보인다. 계절적으로는 봄 23.1%, 여름 18.2%, 가을 19.9%, 겨울 38.8%로, 겨울에 급증하고 여름에 가장 감소하는 양상을 보인다.^{19,45}

5. 병태 생리와 임상 특징

1) 일반적 경과

아니사키드는 구강에서부터 전 소화관에 이환될 수 있으며, 장을 뚫고 나가서 복강 등에서 이소성 질환을 만들거나 알레르기 반응을 유발할 수 있다. 또한 식도에 발생한 경우도 보고되고 있다.⁵⁰

위 아니사키드증은 익히지 않은 생선을 먹은 지 1~12시간 후에 갑자기 발생하는 심한 심와부 통증, 오심, 구토, 경도의 발열, 그리고 일부에서는 발진을 동반한다. 장 아니사키드증은 아니사키드 유충을 섭취한 지 5~7일 후부터 발생하는 간헐적 혹은 지속적 복통이 특징이며, 복막 징후와 복수가 발생한다.⁶ 충체 이환 부위는 주로 말단 회장과, 공장이나 대장은 덜 흔하며⁵⁰ 소장폐쇄, 장충첩, 천공과 기복(pneumoperitoneum) 등의 합병증을 유발할 수 있다.⁵¹⁻⁵³ 유충이 장관을 뚫고 나가면 장관 천공에 의해 기복이 생기기도 하고, 복강으로 들어간 유충은 복막을 따라 이동하거나 드물게는 장간막, 간, 췌장, 난소, 피하조직 등으로 이동하기도 하며,^{54,55} 장간막 종괴의 형태로 만성 감염의 경과를 보이는 경우도 있다.⁵⁶ 4주 전 생선회를 먹은 무증상의 복막 투석 환자의 투석액에서 *A. simplex* 유충이 발견된 경우도 있어,⁵⁷ 면역 공격을 적게 받는 경우는 꽤 장기간 생존할 수 있는 것 같다.

2) 조직 반응

아니사키드증은 일종의 알레르기 면역 반응인데, 보통 첫 감염에서는 경증이거나 특별한 증상을 나타내지 않는 경우가 많고 충체의 항원에 감작만 되는 과정을 거치게 된다.⁵⁸ 그러나 이후 재감염되면 격렬한 알레르기 면역반응을 유발하여 급성 증상으로 나타나게 된다.⁵⁸ 그러므로 초감염인 경우는 경증의 복부 불편감 정도로 지나가고, 중증인 경우는 이미 아니사키드 유충에 감작되어 있다가 재감염된 경우로 생각한다.⁵⁸ 실험 쥐의 피하에 아니사키드 유충을 접종하고 관찰한 실험 결과 초감염의 경우도 부종과 화농을 동반하나 재감염보다는 경증으로 나타났다. 섬유화와 육아종성 변화가 7일째부터 나타나며 화농성 염증반응이 11주까지 나타났다.⁵⁹ 그러나 이후 아니사키드 유충을 피하에 재접종했을 때는 부종과 이후의 화농성 염증이

1~4일 내에 급격히 진행되고 5일째 섬유화성 부종, 그리고 첫 1주에 육아조직이 형성되면서 3주째 거대세포가 나타나, 재감염 때는 육아종성 변화가 더 급격히 나타나는 것이 관찰되었다.⁵⁹

3) 위장관 침습

아니사키드 충체가 위장관으로 들어오면 3가지의 경과를 거친다. 위나 장 점막에 박혀 호산구 육아종을 형성하는 것으로 끝나는 형태, 위장관 벽을 뚫고 복강으로 이동하는 형태, 사멸하여 대변으로 배출되는 형태이다.⁵⁸ 대변으로 배출되지 않고 점막을 침습한다고 하더라도 대부분 위장관 벽에서 염증을 유발하고 복강 내로의 침습은 많지 않을 것이라고 예측하였으나 동물 실험 결과 이 세 가지 경우의 빈도는 거의 비슷하였다.⁵⁸ 동물 실험 결과 장을 뚫고 들어간 유충은 대망(omentum), 장간막, 복벽, 췌장, 비장, 자궁, 방광, 고환, 난소, 갑상선, 근육, 지방조직 등 실질적으로 모든 장기에서 발견되었다.⁵⁸ 충체가 위장관 벽을 뚫고 복강으로 진입하는 것은 인간에서도 관찰되었는데, 한 내시경 관찰 연구에 따르면 위 내의 충체는 10분 이내에 내강에서 사라지며 내시경 관찰 중 수 초 이내에도 위벽을 침습할 수 있었다고 한다.⁵⁸ 위벽에 침습한 경우에는 위벽의 호산구 육아종을 형성하며, 복강으로 들어간 경우에도 복막이나 침습한 장기에서 역시 호산구 육아종을 형성하게 된다.⁵⁸ 일본 자료에 따르면 위장관 아니사키드증 중에서 장 아니사키드증의 비율은 0.3%에 지나지 않았고, 여러 연구에서 보여주듯 장 아니사키드증보다는 위 아니사키드증이 훨씬 빈발하는데, 이는 아니사키드가 장보다는 위점막을 침습해 들어가는 능력이 더 뛰어나거나 위장이 장보다 점막 침습의 조건이 더 좋다는 것을 의미한다. 그러나 전체 위장관 벽을 완전히 뚫고 복강 내로 들어가는 경우는 장 아니사키드증에서 훨씬 더 많다.⁵⁸ 국내 아니사키드 이환 부위를 정리한 연구에 따르면 전체 404예 중 위장 82.4%, 소장 11.4%, 위-식도 접합부 3.5%, 대장 1.5%, 식도 0.5%, 기타 0.7%로 위장이 가장 많고 소장에도 적지 않았던 것으로 나타났다.¹⁹

4) 복수

복수는 급성 아니사키드증의 특징적인 소견으로, 충체 침습에 의해 장관 부종이 발생할 때 나타나기 시작하며, 복강 내로 충체가 침습해 들어간 경우는 모든 경우에서 복수가 발견되었다. 급성 위 또는 장 아니사키드증으로 개복술을 시행했던 예의 약 70%에서 복수를 동반하였다. 아니사키드증 관련 복수의 특징은 맑은 레몬색 또는 혈장색의 액체이고, 일반적으로 그 양은 10~500 mL 정도이나 장관 아니사키드증으로 국한하면 300~500 mL로 더욱 뚜렷해진다.^{58,59} 발병 첫 24시간 내에는 레몬색이고, 48시간까지는 투명한 혈장색을 보이다가 72시간 내에 부피가 감소하기 시작하고 5일이 경과하면 소량만 남아있게 된

다. 경우에 따라 대장균이나 혐기성 세균의 2차 감염에 의해 점차 혼탁해져 노란색의 흐린 복수로 변하기도 한다.^{58,59} 복수 세포검사를 하면 특징적으로 호산구가 30%까지 상승되어 있는 것이 관찰된다.⁵⁹

5) 조직 선호

소화관 중 유독 위장에 아니사키드증 이환이 많은 이유가 위 장관의 첫 부분이라서 그렇다는 생각이 많았으나 일부에서는 위 내의 산도가 아니사키드 유충의 성장을 촉진시키기 때문이라는 주장이 있다.^{41,60} 그간의 증거들을 모아보면, 일본과 국내 역학을 봐도 30대가 많고 노령층으로 갈수록 줄어드는 점,^{19,40} 아니사키드가 주로 위 대만부에 침습하고 들문부와 위-식도 접합부에도 적지 않게 분포하는 점,^{47,61} 아니사키드 성충이 주로 해양 포유류의 위장에 기생하며 성공적인 아니사키드 배양을 위해서는 펩신을 첨가하고 산성화시킨 배지가 필요하다는 점,^{8,31} 장 아니사키드증은 적고 위 아니사키드증이 월등히 많다는 점⁵⁸ 등이며, 이상의 증거들을 종합하면 아니사키드는 위산이 많은 곳에서 더욱 활성화되어 보다 침습적인 성향을 가질 가능성이 크다. 그래서 일부에서는 생선회를 먹은 후 제산제를 먹으면 급성 위 아니사키드증 발생이 줄어들 것이라는 주장도 있으나⁴¹ 아직 일반화하기는 조금 어렵고, 위 아니사키드 증상이 의심되는 환자들에게 제산제나 산분비억제제를 투여하는 근거가 될 수는 있을 것으로 생각된다.

6) 아니사키드 종류에 따른 차이

아니사키드증의 임상 양상은 아니사키드의 종류에 따라 다르게 나타날 수 있다. *P. decipiens*는 보통 구강에서 위장까지만 감염되고, 아니사키스종보다 사람을 감염시키는 능력이 약하며 더 경증인 경향이 있다.⁶² 인두에 붙어있거나 구토를 유발하는 경우는 *P. decipiens*가 *A. simplex*보다 더 흔하다.⁶³ 감염 증상도 *A. simplex*보다 경증이며, 장에서 *P. decipiens*를 발견한 경우는 찾기 힘들다. 특징적으로 구강 점막에 붙어 움직이거나 파고 들어가는 특징이 있어, 이환되면 목이 가렵거나 따가움을 느끼고 벌레가 기어다니는 느낌을 갖는다.⁶⁴ 그래서 기침이나 구토의 증상을 나타내며, 토물에 충체가 섞여 나오기도 한다. 내시경이 발달하기 전에 보고된 증례는 이런 경우가 많았고 국내 첫 아니사키드증 보고나⁴⁹ 아니사키드증 관련 문헌상의 최초 보고라고 추정되는 증례가² 모두 이와 관련이 있을 것으로 생각된다. 충체가 아니사키스보다 크고 노란색이나 갈색을 띠며 파리를 틀기보다는 위벽에 박혀 늘어진 형태로 발견된다.

7) 감별 진단에서 유의사항

위 아니사키드증은 급성 복통을 유발하므로 소화성 궤양, 급성 위염 등과 감별해야 하고 위장의 소실 종양(vanishing tumor)이 있을 때 감별해 주어야 한다.⁶ 그러나 충체가 위벽 내에서 사멸한 경우는 장기간 상피하 종양 형태로 잔존하게 되므로

일반적인 위 상피하 종양의 감별 시 고려해야 할 질환이다. 장관 아니사키드증은 감별이 더 힘들고 모호하여 좀 더 넓게 감별 진단해야 하는데 충수염, 게실염, 호산구 위장관염, 염증성 장질환, 담낭염 등의 염증 질환과 종양성 질환을 생각해 보고, 장관 폐쇄를 유발하는 기타 질환⁶⁵에 대해서도 생각해 봐야 한다. 장관 외 감염인 경우는 급성 복막염, 결핵성 복막염, 췌장암과도 감별이 필요하다. 급성 복통으로 나타난 경우 이와 같은 여러 가지 질환을 생각하게 되는데, 이때의 감별 포인트로 가장 중요한 것은 역시 생선회를 먹었거나 익히지 않고 조리해 먹은 식이력이다. 그러므로 생선회 식사가 보편화된 국가에서는 급성 복통의 문진 시 이러한 내용이 포함되어야 한다.

6. 위 아니사키드증

1) 증상

위 아니사키드증의 경우는 심와부 통증, 복통으로 오게 되는데 이때 생선회나 덜 익힌 생선을 먹은 병력이 없는지를 잘 물어야 하며 이것이 유일한 단서일 수 있다. 가장 확실한 진단 방법은 병력 청취 후 위 아니사키드증이 의심될 경우 즉각 내시경을 시행하여 유충을 확인한 후 생검 검자로 제거하는 것이다. 위 아니사키드증의 호발 연령과 성별은 지역별, 시대별로 다른 것 같다. 1989년 일본 보고에서는 전체 334명의 환자 중 197명이 남자로, 남자가 여자보다 호발하며 남녀 모두 30대가 많았다.⁴⁰ 국내 호발 연령도 30대 혹은 40대에서 가장 많았는데, 특이하게 성비는 여자에서 더 빈발한다는 보고가 꽤 있다.^{44,45,66} 이에 대해 국내에서는 여자가 더 민감하고, 남자의 경우는 음주 습관에 의한 만성 위장관 증상으로 인해 아니사키드증 관련 증상을 대수롭지 않게 여기기 때문이라고 설명하고 있다.⁴⁷

위 아니사키드증은 급성으로 심한 증상을 유발하는 형태, 경증이 장기간 지속되는 만성형, 나중에 우연히 발견되는 기생충 육아종형으로 나눌 수 있다.⁶⁷ 1977~1985년의 증례를 분석한 일본 자료에 의하면 위 아니사키드증에서 가장 흔한 증상은 복통(100%), 오심(68.3%), 구토(39.0%), 복부 팽만감(29.3%), 설사(19.5%), 발진/두드러기(9.8%), 식욕부진(9.8%), 흉통(4.9%)이었다. 복통은 생선을 익히지 않고 먹은 지 3~5시간 후부터 발생하고, 강도는 경도에서 중증까지 다양했다.⁶⁷ 오심과 구토도 흔한데 간혹 토혈이 동반되는 경우도 있다. 설사는 대부분 하루 2~3회의 수양성 설사 형태였으며, 두드러기는 가슴, 복부, 전신에 발생하였다. 2000~2010년의 국내 보고를 분석한 자료에서는 심와부 통증(25%), 복통(28.1%), 오심/구토(9.4%), 두드러기(17.2%), 아나필락시스(4.7%), 무증상 건강검진(10.9%)이었다.⁶⁸ 37.5°C의 미열이 동반되고 대부분의 환자에서 9,000~10,000/ μ L 정도의 경도의 백혈구 증가가 관찰되며 적혈구 침

강속도도 10 mm/h 이상으로 상승한다. 그리고 호산구 증가는 1/3 정도에서만 나타나며 호산구가 8~11% 정도로 상승한다.⁶⁷

매우 많은 유충이 동시에 감염되는 경우도 있는데, 이 경우 알레르기 증상이 더 뚜렷이 나타나는 것으로 보인다. 24시간 전에 갈치구이를 먹고 갑작스런 오심, 심와부 통증, 무력감, 오한, 저혈압(67/45 mmHg), 경도의 설사, 하지 발진으로 병원에 온 환자에서 위장 내 140마리 이상의 아니사키드 유충을 발견하여 흡인으로 제거하고 호전된 증례가 있고,⁶⁹ 대구와 생선알 튀김을 먹고 심와부 통증, 소양감, 발적, 그리고 얼굴 등에 팽진이 나타난 37세 여자에서 섭취 14시간 후 시행한 내시경 검사 중 200마리 이상의 아니사키드 유충이 발견되어 장시간에 걸쳐 제거한 증례도 있다.⁷⁰

2) 내시경 소견

내시경으로 아니사키드 유충을 발견하고 제거하는 것이 위 아니사키드증의 가장 확실한 진단법이자 치료법이다. 아니사키스 속 충체는 보통 파리를 틀거나 S자 모양으로 늘어서 위장 점막에 박힌 형태로 발견되는데 투명하거나 유백색의 가는 실 또는 선상 점액질처럼 보이며, *P. decipiens*는 조금 더 굵고 노란색 또는 노란 갈색을 띠는 차이가 있다.⁷¹ 아니사키스속 유충은 흰색 또는 유백색을 띠며, 길이는 19~36 mm, 직경은 0.3~0.6 mm이고 꼬리가 뭉툭하다. *P. decipiens* 유충은 조금 더 커서 길이 25~50 mm, 직경 0.3~1.2 mm이며 *A. simplex*에 비해 갈색을 많이 띤다.³³ 현미경으로 보면 *P. decipiens*는 장맹장이 있고 *C. osculatum*은 장맹장에 위실 부속기까지 있다는 점으로 차이가 나는데, 아니사키드 유충들은 육안적으로도 약간의 차이가 있다. *A. simplex* 유충은 투명하거나 백색을 띠고, *P. decipiens* 유충은 붉거나 갈색, *C. osculatum* 유충은 투명하면서 회색에서 갈색을 띤다.²⁹ 간혹 위벽을 뚫지 않고 점막 위를 기어다니는 경우도 관찰된다. 대부분의 침습부위에는 다양한 정도의 부종이 있고 경우에 따라 발적을 보인다. 미란과 출혈이 있는 경우도 있고 호산구 육아종을 형성했다가 나중에 우연히 발견되는 경우도 있다.⁷¹

충체가 점막에 파고 들어간 경우 내시경으로 보면 발적, 부종, 심한 미란, 종양형 결절, 궤양 등의 소견을 관찰할 수 있다. 충체가 점막으로 들어가면 강력한 Th2 면역반응이 나타나고 조직검사를 하면 초기에 호산구와 림프구가 점막과 점막하에 침윤하면서 연조직염(phlegmon)을 유발한다.⁷² 해산물 섭취 후 최대 6일간은 유충을 관찰할 수 있다고 하나 내시경이 지연되면 충체는 변성되고 빠져나가 배출되거나 장관 벽을 뚫고 들어가 이소성 질환을 초래하여 더 이상 관찰할 수 없게 된다. 이 경우 내시경으로 관찰할 수 있는 소견은 위주름의 비대와 염증성 변화이다.⁷³ 변성된 충체에 대해 만성 염증반응이 일어나 육

아종이나 농양이 발생할 수 있으며,^{6,33} 내시경으로는 상피화 종양의 양상으로 나타날 수 있다.

238명의 아니사키드증 환자의 내시경 소견을 기술한 일본의 보고를 보면 충체의 침습부는 부종과 발적, 미란이 있으면서 일부 출혈을 동반하고 그 주변부는 전반적인 부종, 위 주름의 비대, 미란성 위염을 형성하였다.⁷¹ 그리고 충체만 관찰되면서 점막 변화가 없는 경우도 있었으며 위궤양과 위암이 각각 2예씩 있었는데 충체는 모두 궤양면을 침습하고 있었다.⁷¹ 아니사키드 충체가 가장 많이 발견된 곳은 체중부 후벽에서 대만 쪽이었다.⁷¹ 일본의 다른 연구자의 보고를 보면 체부에 가장 많았는데, 충체 이환 위치는 대만(48%)이 가장 많고 그 다음이 후벽(22%), 전벽(11%), 소만(7%) 순이었다. 세부 구획 별로 나누었을 때는 체중부 대만(37.2%)이 가장 많고 체하부 대만(26.4%), 위각부 대만(24.0%) 순이었으며, 체중부 소만이 가장 적었다.⁶¹ 특히 아니사키드에 의해 위 주름이 전반적으로 두꺼워진 경우는 해당 주름의 근위부에 충체가 있는 경우가 많았다.⁶¹

국내 보고에서는 141예의 아니사키드증 환자의 내시경 소견을 종합하였는데, 충체가 박힌 곳에서는 부종(90.8%), 미란(26.2%), 출혈(19.1%), 발적(18.4%), 궤양(0.7%), 상피화 종양 형태(31.9%)였고, 동반 질환으로 가장 많은 것은 미란(23.4%)이었으며, 기타 발적(5%), 위궤양(0.7%), 십이지장 궤양(0.7%)이었다.⁴⁷ 총 165마리의 유충을 발견하였으며, 20예에서 두 마리 이상의 감염이 있었다(2마리 16예, 3마리 1예, 4마리 3예).⁴⁷ 위치는 하부식도 1마리, 위-식도 접합부 14마리, 위에서 150마리가 발견되었는데, 위 내 분포는 저부 8마리, 체상부 26마리, 체중부 32마리, 체하부 54마리, 전정부 30마리였고, 대만에 93마리로 대만 이외 부위의 57마리보다 더 많았으나, 유충의 수에 따른 임상 증상의 차이는 없었다.⁴⁷ 섭취 후 증상이 발생할 때까지의 평균 시간과 이환 위치에 대해서 조사한 결과에 따르면 식도가 3시간으로 가장 빨랐고, 그 다음이 위-식도접합부, 체하부, 전정부로 9시간, 체중부와 체상부는 각각 12시간과 10시간이었으며, 위저부가 18.7시간으로 가장 길었는데⁴⁷ 그 임상적 의미는 불분명하다. 요약하면 국내에서도 위 체부의 대만에 가장 호발하였다.

3) 영상의학 소견

내시경 검사법이 보편화된 이후로 위장관 조영술이나 초음파 등을 진단 목적으로 사용하는 경우는 많이 줄어들었다. 그러나 복통으로 방문한 환자에 대해 일반적으로 복부 컴퓨터단층촬영을 시행하는데, 이때 이상 소견이 발견되는 경우도 적지 않다. 대부분의 경우 심한 위벽 비후 소견이 관찰되므로 다양한 비후성 위염에 대한 감별을 위해 생선을 익히지 않고 먹은 병력을 재 청취해야 한다(Fig. 2A). 위벽 비후 소견은 수일 이내에 호전되기 시작한다.

Fig. 2. Computed tomographic findings of anisakidosis. (A) Typical case of gastric anisakidosis. Severe edema is seen on the entire gastric wall with mesenteric infiltration. This patient ate raw mackerel 6 hours before and severe epigastric pain developed 1 hour before presentation. (B) Small bowel anisakidosis. Segmental small bowel edema with proximal dilatation of the bowel loops is seen. Mesenteric infiltration and ascites are also seen. The patient ate raw flatfish 2 days before and raw sea bass 3 days before presentation.

7. 장 아니사키드증

1) 증상

장 아니사키드증의 증상에 대해서는 Ishikura⁷⁴가 매우 상세하게 기술하였는데, 일반적으로 복막 증상으로 나타나며 복부 팽만과 복수가 특징적이다. 촉진 시 복벽 긴장은 급성 맹장염이나 세균성 복막염보다는 경증이다. 대부분(65.8%)에서 촉진 시 복벽 긴장이 없었다. 이환 위치는 십이지장에서 항문까지 어디에나 나타날 수 있다. 그러나 복통의 위치와 압통 부위는 항상 일치하는 것은 아니다. 보통 압통의 위치는 전체 87명 중 배꼽 주위 31명(35.6%), 맥버니점(McBurney's point) 26명(29.9%), 상복부 6명(6.9%)이었고, 복통의 위치는 우상복부가 54%로 가장 많고 배꼽 주위 35.6%, 하복부 23% 순으로 분포하였다. 이환 위치는 회장부가 가장 많았고 그 중에서도 64.4%에서 회맹판에서 50 cm 이내의 회장부에 있었다. 일반적으로 발열은 없으나 있는 경우라면 유충이 장관을 뚫고 세균성 복막염이 있을 가능성을 생각할 수 있다.⁷⁴

국내에서는 아니사키드증 발생률이 가장 높은 제주에서 약 8년간 경험한 19명의 장 아니사키드증을 보고하였는데,⁷⁵ 이 연구에서는 대장을 제외한 소장 아니사키드증 환자만을 대상으로 하였고, 평균연령은 47.6세(25~83세)였다. 이 중 10명은 오심, 8명은 구토가 있었으며, 17명(89%)은 갑작스러운 증상으로 응급실에 내원하였다. 16명(84%)에서 복부 압통을 동반하였으며 발열(>37.7°C)은 한 명에서만 관찰되었다. 생선을 날것으로 먹고 복통이 발생할 때까지 평균 1.7일(0.5~5.8일)이 소요되었다. 이 중 1명이 결국 수술하였고 나머지 16명은 금식 등 보존적 치료로 1주일 이내에 증상이 호전되었으며, 평균 재원기간은 4.7일(2~9일)이었다.⁷⁵

2) 혈액 소견

체온 상승은 없어도 백혈구는 특징적으로 상승하는데, 호산구는 초기에는 상승하지 않다가 증상이 나타난 지 2주째에 가장 높이 상승하고 3주 이후에는 서서히 감소한다. 그러나 첫 감염에서 42%까지 높아진 경우도 있었다. 첫 감염에서는 조직 내 호산구 수치가 상승하는 경우가 있으나 혈중에서는 첫 1주간은 상승하지 않는다. 적혈구는 첫 주에는 정상이나 이후로 감소하다가 점차 정상으로 회복된다. 복수는 매우 중요한 증상으로 진단이 어려운 경우에는 복수 천자를 통해 호산구가 30% 이상 상승한 것이 진단에 도움이 되며,^{51,59} 복수 외에 흉수에서도 호산구 상승이 관찰된다.⁷⁴ 국내 보고에서 평균 백혈구 상승은 11,163/ μ L (범위, 5,200~18,500/ μ L)였다. 13명(68%)에서 입원 중 백혈구 증가를 보였고, 이 중 12명은 입원 7일 이내에 백혈구 증가가 호전되었다. 평균 호산구는 278/ μ L (범위, 32~1,574/ μ L)였다. 이 중 3명은 생선회를 먹은 지 5일 이내에 혈중 호산구 증가를 보였고, 총 6명(32%)은 초기와 추적 검사 모두에서 혈중 호산구가 증가되어 있었다. 평균 C-반응단백은 3.2 mg/dL (범위, 0.1~12.7 mg/dL)였다.⁷⁵ 내시경으로 충체를 제거하는 것이 가장 직접적인 진단방법이겠으나 위장을 제외한 장관 감염, 장관 외 감염, 알레르기인 경우는 혈청검사가 유용하다. 가장 많이 사용되는 검사가 아니사키스 특이 immunoglobulin E (IgE)이며, 기타 *A. simplex*에 대한 항체는 효소면역법(enzyme-linked immunosorbent assay), 라텍스응집검사(latex agglutination test) 등을 사용해 볼 수 있다.⁷⁶

3) 영상 소견

소장 감염의 경우는 불규칙한 장벽 부종, 켈크링 주름(kerckring folds) 소실, 점막 부종, 내강 협착이 관찰된다.^{51,77} 복수를 천자해 검사해 보면 호산구 상승이 관찰될 수 있다. 소장조영술에서

많은 정보를 알 수 있는데, 장 아니사키드증의 이환 부위는 회장이 66.7%, 공장 20%, 대장이 13.3%였다. 소장조영술에서 좁아진 소장의 길이는 15~90 cm였고 40 cm인 경우가 가장 많았다. 소장조영술에서는 간혹 15~30 mm 길이의 충체를 발견하는 경우가 있었으며 주로 부종이 가장 심한 소장 병소의 중앙에 위치하였다.⁷⁸ 장 아니사키드증의 초음파 소견은 켈크링 주름의 심한 국소 부종, 소장 확장, 복수 동반이다.⁷⁹

복부 컴퓨터단층촬영은 소장 아니사키드증의 진단에 매우 결정적인 역할을 한다(Fig. 2B). 전술한 국내 보고에서는⁷⁵ 19명(100%)에서 비정상적인 장벽비후 소견(wall thickness > 0.3 cm)이 관찰되었다. 병변의 위치는 회장이 16명(84%), 공장 3명(16%)이었고 십이지장 증례는 없었다. 장벽의 조영증강 정도도 17명(89%)에서 저조영상(hypoattenuation)을 보였고 등조영상과 고조영상이 각 1명씩 있었다. 표적 징후(target sign)가 17명(89%)에서, 소장 폐쇄(> 2.5 cm)가 16명(84%)에서 관찰되었다. 기타 소견으로 복수가 16명(84%), 장간막 부종 15명(78%), 대망 침윤 12명(63%), 장간막 혈관 충혈 8명(42%)이었다. 이 연구에서는 아니사키드증에 이환된 소장이 평균 7.9 cm에 걸쳐 장벽 비후 소견을 보였고 조영상이 감소하는 소견을 보였다. 회장에 가장 많이 발생하는 것은 앞선 다른 연구들과 유사하였다. 감별해야 할 질환으로 허혈성 소장염이 있는데, 근위부 장 폐쇄가 적다는 점이 가장 큰 차이이다.⁷⁵ 호산구 장염도 감별해야 할 질환인데, 호산구 침윤이 보통 한 개의 층에 집중적으로 발생하는 경향에 따라 점막형, 근육층형, 장막형으로 나눌 수 있고 이 중 근육층형에서는 장벽의 비후를 초래하여 장폐쇄 증상을 유발할 수 있다.⁷⁵ 이와 다르게 소장 아니사키드증으로 수술한 증례에서는 호산구 침윤이 장벽 전체에서 관찰되었고, 많은 경우 호산구성 복수를 수반한다는 것이 하나의 감별점이 될 수 있었다.^{59,75}

8. 아니사키스 알레르기

1) 역학과 증상

위장-알레르기 아니사키스증(gastro-allergic anisakiasis)은 1990년 일본에서 고등어를 먹고 두드러기가 발생한 환자의 증례로 처음 보고되었고,⁸⁰ 국내에서는 2006년부터 본격적으로 보고되기 시작하였다.³⁴ 위장-알레르기 아니사키스증은 위장관 증상이나 아니사키스의 증거가 있으면서 두드러기나 안면 혈관 부종이 나타나는 것으로 두드러기 형태가 가장 많다.⁸¹ 일본 연구에 따르면 내시경으로 진단한 위 아니사키드증 환자의 87.5%, 고등어 유발 두드러기 환자의 75%에서 아니사키스 유충으로부터 얻은 배설-분비 항원에 양성 반응을 보였고, 원인 미상의 두드러기 환자의 8.3%, 정상 대조군에서 10%의 양성률을 보였다.⁸²

아니사키스에 의해 알레르기가 유발되는 것은 스페인에서도 많은 연구가 있었는데, 스페인에서는 멸치 섭취와 관련된 아니사키스가 음식물 알레르기의 매우 중요한 원인이고,⁴ 생선 섭취량이 늘어날수록, 생선 가공 등 직업적 노출이 있는 경우 아니사키스에 대한 알레르기 반응의 위험도가 증가하였다.^{4,83} 일반적으로 감염된 생선을 먹고 5시간 이내에 알레르기 증상이 나타나는데 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스까지 다양한 증상이 나타나고 소화기 증상도 동반되는 경우가 있다.⁸⁴

임상적으로 문제가 되는 알레르기 증상은 살아있는 충체를 먹었을 경우 발생하였으나 일부에서는 사멸한 아니사키스도 알레르기를 유발할 수 있다는 보고들이 있다. 냉동 사멸한 아니사키스도 피부 반응검사나 혈청검사에서 알레르기를 유발하는 능력이 있었고,⁸⁵ 동물 실험에서 아니사키스를 가열 또는 동결처리해서 구강 섭취시킨 후에도 알레르기 반응이 나타났으며,⁸⁶ 가열 사멸한 아니사키스를 투여한 쥐에서도 흥선과 비장에 면역반응이 나타났다는 보고가 있다.⁸⁶ 또한, 아니사키스에 오염된 생선 분말을 닭에게 주던 사람에게 발생한 천식이 보고되기도 하였다.⁸⁷ 그러나 과거 위장-알레르기 아니사키스증이 있었던 사람이라도 가열 또는 냉동처리된 생선을 먹는 경우는 대부분 급성 과민증상이 나타나지 않는데, 감염력을 소실한 아니사키스 체성항원에 대해서 면역관용이 생겼기 때문이라고 해석하고 있다.⁸⁸

2) 원인 알레르겐과 진단법

아니사키스 알레르기의 원인 알레르겐으로 현재까지 13개가 보고되었는데(Ani s1~Ani s12, Ani s11-li), 대부분은 배설-분비항원이며 Ani s2, Ani s3는 체성항원이고 Ani s10 이상은 정확한 기원이 밝혀지지 않았다.⁸⁹ 체성항원 Ani s2, Ani s3의 단백질은 각각 paramyosin과 tropomyosin인데 면역학적으로 다른 무척추동물과 교차반응을 일으키는 원인이 된다. 대표적 배설-분비항원인 Ani s1, Ani s7은 각각 감작된 환자의 50% 이상에서 IgE 항체 형성을 유발하여 주요한 알레르겐으로 여겨진다.⁸⁹

아니사키스 알레르기 증상이 나타났을 때 항체의 역가는 혈중 총 IgE, 아니사키스 특이(Anisakis specific) IgE, IgE 면역탁본법(immunoblotting)에서의 띠(band) 개수, IgG, IgG4 모두 증상이 발생한 지 24시간 이내부터 30일째까지 상승했다가 감소하기 시작하여 6개월이 경과하면 거의 기저치로 돌아왔고, IgA는 거의 변화 없이 남아있었다.⁹⁰ 이를 토대로 볼 때, 위장-알레르기 아니사키스증 경과 중 알레르기성 IgE 매개 반응은 Th2형 면역기억반응(immediate IgE memory response)에 2차적으로 발생하며, 기존에 인지하지 못하던 항원에 대한 Th2와 Th1 림프구들의 면역 자극이 함께 관여하여 유발된다고 생각된다.⁹⁰ 특이 IgE의 민감도는 100%에 달하나 특이도가 50%

정도로 낮아 검사의 해석이 쉽지 않은데, 특히 회충(*Ascaris*), 개회충(*Toxocara canis*), 단방조충(*Echinococcus*) 등의 기생충, 곤충(German cockroach), 새우 등의 갑각류 등과 교차반응을 일으킬 수 있다.⁹¹ 더욱이 생선회를 자주 먹는 무증상 인구와 비알레르기성 장관 아나사키스 감염증에서도 *A. simplex*에 대한 IgE가 상승된다.⁹¹ 이를 해결하기 위해 면역탁본법으로 진성 알레르기인지 감작만 된 것인지를 구분하려는 노력이 있었으나 뚜렷한 결론을 제시하지 못했다.⁹² 그나마 현실적으로 대안이 되는 것은 초기 아나사키스 특이 IgE가 높을 경우 1달 후 혈중 총 IgE와 특이 IgE를 다시 측정하여 3~4배 증가하는 것을 관찰하는 것이다.⁸⁵ 아나사키스 특이 IgE를 포함하여 임상적인 아나사키스 알레르기의 진단 기준으로 제시된 것은 1) 생

선 섭취 후 두드러기, 혈관부종, 또는 아나필락시스의 병력, 2) 아나사키스 추출물을 통한 피부자극 검사(skin prick test), 3) 혈청 아나사키스 특이 IgE, 4) 생선 자체에 대한 알레르거나 다른 감작 요인의 배제 등이며 위장관 증상이 없어도 진단 가능하다.⁹³

9. 치료

위 아나사키드증은 내시경으로 관찰 후 제거하는 것이 가장 효과적인 치료이나 충체가 작아서 일반적인 내시경 관찰법으로는 간과되는 경우가 있고, 조기에 시행하지 않으면 충체가 장벽으로 파고 들어가 제거가 힘들어질 수 있다. 그러므로 병력에서 위 아나사키드증이 의심되는 경우는 조금 더 시간을 할애하여

Fig. 3. Human gastric anisakidosis. Multiple anisakid larvae invade the gastric mucosa. The most common infestation site is the greater curvature of the gastric body. Note the surrounding mucosa shows focal edema and hyperemia.

Fig. 4. Endoscopic clue to identifying a worm. (A) A case of partial invasion and a visible worm. (B) A case of minimal stigmata of the worm invasion. If the worm is not detected by general endoscopy, the most edematous fold is examined first, followed by areas on the fold in which the mucosal changes are most severe. Anisakid larvae are usually buried within the mucosa showing most severe inflammatory changes such as severe edema, erythema, or hematinized erosions.

검사를 할 필요가 있다. 전술한 바와 같이 주로 위체부 대만에 호발하므로 그곳을 중점적으로 관찰하되 다른 곳이라도 국소적인 부종이 있다면 충체 이환의 징후로 보고 해당부를 중점적으로 관찰한다. 충체가 한 마리가 아닌 경우가 있으므로 충체를 제거한 이후에도 추가적인 관찰이 필요하다(Fig. 3). 점막 변화가 심하여 관찰한 부분에 충체가 뚜렷하게 보이면 생검검자로 제거하면 된다(Fig. 4A). 그러나 충체가 점막으로 많이 파고 들어 잘 보이지 않는 경우라면, 먼저 가장 가능성이 많은 위체부 대만을 관찰하여 가장 부종이 심한 주름을 찾는다. 그 다음 그 주름 중에서도 더 심한 부종이나 발적, 검게 헤마틴 착색된 미란이 있는 부분을 관찰하면 충체의 단서를 잡을 수 있는 경우가 있다(Fig. 4B).

대장내시경에서 우연히 발견된 경우에도 생검검자로 제거함으로써 치료할 수 있다. 소장 아니사키드증의 경우는 아직 보편화된 내시경 적출 방법이 없으므로 보존적인 치료로 호전을 기대할 수 있다. 복통 등의 증상이 심한 경우 스테로이드 등을 사용하여 호산구 면역반응을 억제해 볼 수 있으나, 소화관 벽 내로 침투하거나 복강으로 진입한 아니사키드에 대한 면역 공격을 감소시킬 위험성은 남아있다. 위장-알레르기 아니사키스증에서는 일반적인 알레르기 또는 아나필락시스에 준해 치료한다. 충체가 이미 위장을 뚫고 들어갔거나 장 아니사키드증이라 내시경 접근이 곤란한 경우 약물 투여를 고려해 볼 수 있는데, 약물 치료는 아직 효과가 널리 입증된 약물은 없으나 albendazole (400~800 mg once a day for 6~21 days)이 효과적이었다는 보고가 있다.²¹ Gastrografin으로 소장조영술 시행 후 재원기간이 단축되었다는 보고도 있다.⁹⁴

10. 예방

생선을 날것으로 먹지 않는 것이 가장 믿을 수 있는 예방법이다. 일본의 경우는 고등어에 의한 아니사키드증이 유명하나 국내 보고들을 볼 때 고등어가 원인 어종인 경우가 매우 낮는데, 이는 국내에서는 고등어를 날것으로 먹는 경우가 드물기 때문이라고 생각된다. 식습관을 바꾸는 것은 힘들 것이고 회를 만들거나 먹을 때 주의해야 한다. 양식된 생선회를 먹는 것도 하나의 예방법이 될 수 있는데, 양식의 방법이나 사료의 처리법이 영향을 줄 가능성이 있다. 생선의 내장을 날로 먹지 말아야 하며 근육만 먹는다고 하더라도 완전히 예방할 수는 없다. 생선 포획 즉시 내장을 분리해 내면 생선 근육으로의 충체 이동을 어느 정도 예방할 수 있다.²⁰ 생선을 썬 후 칼이나 도마에 붙어 있다가 감염될 가능성도 있으므로 주의해야 한다.

식사 문화를 바꾸는 것이 쉽지 않고 전통을 유지하기 위해 각국에서는 익히지 않고 생선을 처리하는 방법들을 고안하여 시행하고 있다. 대표적인 처리 방법으로 소금을 이용한 염장법

은 프랑스와 스페인에서는 20% 이상 염장으로 21주, 15% 염장으로 4주간 유지를 권장하고 있다.⁹⁵ 또한 염장과 초장 병행으로 초산 10%, 염장 12%로 하여 4°C에서 5일간 숙성하거나, 초산 6%, 염장 12%로 4°C에서 13일 숙성하면 충체가 불활성화 되었다는 보고가 있다.⁹⁵

방사선 조사를 통한 살충도 가능한 방법이지만, 아니사키드 유충이 2~10 kGy의 방사선에도 저항성을 보이고 관능적 특성(organoleptic characteristic)에 부정적인 변화를 초래하며 방사선 조사에 따른 불안 요인도 있어 유럽 등 여러 나라에서 해산물에 대한 방사선 조사는 허용되지 않고 있다.⁹⁵

정수압(hydrostatic pressure)을 이용한 식품 가공은 내재적 효소들을 억제하고 세균을 불활성화하여 보관기간을 늘려주는 것으로 알려져 있는데, 일부에서는 아니사키드 유충을 불활성화하는 데 사용하기도 한다. 200 MPa로 10분간 처리하거나 207 MPa의 압력으로 3분간 처리하면 분리한 아니사키드 유충이나 생선 근육 내의 유충도 사멸시킬 수 있다고 알려져 있다. 그러나 이러한 처리로 인해 생선살의 풍미나 육즙이 줄고 질겨지는 등 근육의 감각적, 기능적 변화가 일어나고 생선살의 질감이나 식감, 색깔, 지방 산화 등의 변화가 나타날 수 있으며 아니사키스 알레르기 유발 가능성은 남아있다는 문제가 있다.⁹⁵

유충은 60°C 이상에서 1분 이상 가열하면 사멸하나 일반적인 조리 과정에서 생선 내부까지 열이 전달되려면 더 많은 시간이 필요하며, 훈증도 일정 온도 이상으로 가열하지 않으면 효과적이지 않다.⁹⁵ 현재까지 알려진 방법 중 냉동법이 가장 현실적이고 보편적으로 시행 가능하여 각국에서도 해당 법령을 제정하여 국가 주도로 시행하고 있다. 미국의 경우는 영하 20°C 이하로 7일간 냉동하거나 영하 35°C 이하로 급랭 후 15시간 이상 유지 또는 영하 35°C 이하로 급랭 후 영하 20°C 이하로 24시간 냉동할 것을 권고하고 있다.⁹⁵ *A. simplex* 항원 중 일부는 가열이나 냉동에 저항성이 있어 그런 처리를 해도 알레르기 반응은 나타날 수 있다고 하나,^{32,96} 내열성 알레르겐에 의한 알레르기는 드물고 일반적인 식품 알레르기 차원으로 접근해야 할 문제라고 생각된다. 효과적인 냉동에 의해 유충이 사멸하면 인체 감염이 일어나지 않고 일반적인 위장-알레르기 아니사키스증도 예방할 수 있다.

결론

스시, 사시미 등 생선회 문화의 전파, 각국의 생선을 날것으로 먹는 전통적인 식사 문화, 해양 포유류 보호법에 따른 종속주 개체의 증가, 그리고 내시경 등의 진단 기법의 발달로 인해 세계적으로 아니사키드증 증례 보고가 증가하고 있으며 한국에서도 꾸준히 발병하고 있다. 아니사키드증은 급성 복통으로 나

타나는 질환으로 이환 부위가 위장관 전체와 복강을 포함하며 여러 가지 소화관 질환과 감별을 위해서는 생선회를 먹은 식이력이 매우 중요하고, 알레르기 증상을 포함한 매우 다양한 스펙트럼으로 나타날 수 있다. 그러므로 질병에 대한 이해가 없으면 자칫 불필요한 수술 등으로 이어질 가능성이 있어 주의가 필요하며 알레르기 증상을 유발할 수 있다는 점에 대해서도 인지할 필요가 있다. 또한 공중보건과 식품위생, 그리고 예방의학적 관점에서도 아니사키드증에 대한 이해가 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Heung Up Kim <https://orcid.org/0000-0003-4827-2358>

REFERENCES

- van Thiel P, Kuipers FC, Roskam RT. A nematode parasitic to herring, causing acute abdominal syndromes in man. *Trop Geogr Med* 1960;12:97-113.
- Bao M, Pierce GJ, Pascual S, et al. Assessing the risk of an emerging zoonosis of worldwide concern: anisakiasis. *Sci Rep* 2017;7:43699.
- Hitchcock DJ. Parasitological study on the Eskimos in the Bethel area of Alaska. *J Parasitol* 1950;36:232-234.
- Audicana MT, Kennedy MW. Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:360-379.
- Mehlhorn H. Encyclopedic reference of parasitology. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2001.
- Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, et al. Anisakidae and anisakidosis. In: Sun T, ed. Progress in clinical parasitology. Volume III. New York: Springer-Verlag, 1993:43-102.
- Hochberg NS, Hamer DH. Anisakidosis: perils of the deep. *Clin Infect Dis* 2010;51:806-812.
- Grabda J. Studies on the life cycle and morphogenesis of Anisakis simplex (Rudolphi, 1809) (Nematoda: Anisakidae) cultured in vitro. *Acta Ichthyol Piscat* 1976;6:119-141.
- Nagasawa K. The life cycle of Anisakis simplex: a review. In: Ishikura H, Kikuchi K, eds. Intestinal anisakiasis in Japan: infected fish, sero-immunological diagnosis, and prevention. Tokyo: Springer-Verlag, 1990:31-40.
- Ishikura H. General survey of anisakis and anisakiasis in Japan. In: Ishikura H, Namiki M, eds. Gastric anisakiasis in Japan: epidemiology, diagnosis, treatment. Tokyo: Springer-Verlag, 1989: 3-11.
- Iglesias R, Leiro J, Ubeira FM, Santamarina MT, Navarrete I, Sanmartín ML. Antigenic cross-reactivity in mice between third-stage larvae of Anisakis simplex and other nematodes. *Parasitol Res* 1996;82:378-381.
- Zhu X, Gasser RB, Podolska M, Chilton NB. Characterisation of anisakid nematodes with zoonotic potential by nuclear ribosomal DNA sequences. *Int J Parasitol* 1998;28:1911-1921.
- Valentini A, Mattiucci S, Bondanelli P, et al. Genetic relationships among Anisakis species (Nematoda: Anisakidae) inferred from mitochondrial cox2 sequences, and comparison with allozyme data. *J Parasitol* 2006;92:156-166.
- Lee MH, Cheon DS, Choi C. Molecular genotyping of Anisakis species from Korean sea fish by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). *Food Control* 2009;20:623-626.
- Umehara A, Kawakami Y, Matsui T, Araki J, Uchida A. Molecular identification of Anisakis simplex sensu stricto and Anisakis pegreffii (Nematoda: Anisakidae) from fish and cetacean in Japanese waters. *Parasitol Int* 2006;55:267-271.
- Quiazon KM, Yoshinaga T, Ogawa K. Distribution of Anisakis species larvae from fishes of the Japanese waters. *Parasitol Int* 2011;60:223-226.
- Umehara A, Kawakami Y, Araki J, Uchida A. Molecular identification of the etiological agent of the human anisakiasis in Japan. *Parasitol Int* 2007;56:211-215.
- Suzuki J, Murata R, Hosaka M, Araki J. Risk factors for human Anisakis infection and association between the geographic origins of Scomber japonicus and anisakid nematodes. *Int J Food Microbiol* 2010;137:88-93.
- Sohn WM, Na BK, Kim TH, Park TJ. Anisakiasis: report of 15 gastric cases caused by Anisakis type I larvae and a brief review of Korean anisakiasis cases. *Korean J Parasitol* 2015;53: 465-470.
- Chai JY, Darwin Murrell K, Lymbery AJ. Fish-borne parasitic zoonoses: status and issues. *Int J Parasitol* 2005;35:1233-1254.
- McClelland G. The trouble with sealworms (Pseudoterranova decipiens species complex, Nematoda): a review. *Parasitology* 2002;124 Suppl:S183-S203.
- Klimpel S, Palm HW, Rückert S, Piatkowski U. The life cycle of Anisakis simplex in the Norwegian Deep (northern North Sea). *Parasitol Res* 2004;94:1-9.
- Huss HH, Ben Embarek PK. Parasites. In: Huss HH, Ababouch L, Gram L, eds. Assessment and management of seafood safety and quality. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004:60-69.
- Kliks MM. Human anisakiasis: an update. *JAMA* 1986;255:2605.
- Kagei N. Infection and prevention-raw fishes are dangerous. *Kagaku Asahi* 1968;28:97-103.
- Kagei N. Life history of nematodes of the genus Anisakis. *Saishin Igaku* 1969;24:389-400.
- Nishimura T. Larva nematodiasis, especially on anisakiasis. *J Hyogo Med College* 1977;5:237-244.
- Kliks MM. Anisakiasis in the western United States: four new case reports from California. *Am J Trop Med Hyg* 1983;32:

- 526-532.
29. Buchmann K, Mehrdana F. Effects of anisakid nematodes *Anisakis simplex* (s.l.), *Pseudoterranova decipiens* (s.l.) and *Contracaecum osculatum* (s.l.) on fish and consumer health. *Food Waterborne Parasitol* 2016;4:13-22.
30. Chai JY. Anisakiasis. In: Chai JY, Hong ST, Choi MH, eds. *Seo and Lee's clinical parasitology*. Seoul: Seoul National University Press, 2011:263-269.
31. van Banning P. Some notes on a successful rearing of the Herring-worm, *Anisakis Marina* L. (Nematoda: Heterocheilidae). *ICES J Mar Sci* 1971;34:84-88.
32. Audicana MT, Ansotegui IJ, de Corres LF, Kennedy MW. *Anisakis simplex*: dangerous--dead and alive? *Trends Parasitol* 2002;18:20-25.
33. Sudduth RH. Anisakidosis. In: Strickland GT, ed. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
34. Kim SH, Kim HU, Lee J. A case of gastroallergic anisakiasis. *Korean J Med* 2006;70:111-116.
35. McKerrow JH, Sakanari J, Deardorff TL. Anisakiasis: revenge of the sushi parasite. *N Engl J Med* 1988;319:1228-1229.
36. Takabe K, Ohki S, Kunihiro O, et al. Anisakidosis: a cause of intestinal obstruction from eating sushi. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1172-1173.
37. Adroher FJ, Valero A, Ruiz-Valero J, Iglesias L. Larval anisakids (Nematoda: Ascaridoidea) in horse mackerel (*Trachurus trachurus*) from the fish market in Granada, Spain. *Parasitol Res* 1996;82:319-322.
38. Chord-Auger S, Miegerville M, Le Pape P. Anisakiasis in the Nantes area. From fishmongers' stalls to medical offices. *Parasite* 1995;2:395-400.
39. Deardorff TL, Kent ML. Prevalence of larval *Anisakis simplex* in pen-reared and wild-caught salmon (*Salmonidae*) from Puget Sound, Washington. *J Wildl Dis* 1989;25:416-419.
40. Asaishi K, Nishino C, Hayasaka H. Geographical distribution and epidemiology. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan: epidemiology, diagnosis, treatment*. Tokyo: Springer-Verlag, 1989:31-36.
41. Muraoka A, Suehiro I, Fujii M, et al. Acute gastric anisakiasis: 28 cases during the last 10 years. *Dig Dis Sci* 1996;41:2362-2365.
42. Cho SH, Lee SE, Park OH, Na BK, Sohn WM. Larval anisakid infections in marine fish from three sea areas of the Republic of Korea. *Korean J Parasitol* 2012;50:295-299.
43. Chun SK, Chung BK, Ryu BS. Studies on *Anisakis* spp. (1) On the infection rate of *Anisakis*-like larvae isolated from various marine fishes. *Korean J Fish Aquat Sci* 1968;1:1-7.
44. Seol SY, Ok SC, Pyo JS, et al. Twenty cases of gastric anisakiasis caused by *Anisakis* type I larva. *Korean J Gastroenterol* 1994;26:17-24.
45. Im KI, Shin HJ, Kim BH, Moon SI. Gastric anisakiasis cases in Cheju-do, Korea. *Korean J Parasitol* 1995;33:179-186.
46. Song TJ, Cho SW, Joo KH. Endoscopic findings of acute gastric anisakiasis: thirty-nine cases in Incheon city. *Korean J Gastrointest Endosc* 1999;19:878-884.
47. Lee EJ, Kim YC, Jeong HG, Lee OJ. The mucosal changes and influencing factors in upper gastrointestinal anisakiasis: analysis of 141 cases. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:90-97.
48. Nagano K. Gastric *Terranovasis*. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan: epidemiology, diagnosis, treatment*. Tokyo: Springer-Verlag, 1989:133-142.
49. Kim CH, Chung BS, Moon YI, Chun SH. A case report on human infection with *Anisakis* sp. in Korea. *Korean J Parasitol* 1971;9:39-43.
50. Muguruma N, Okamura S, Okahisa T, Shibata H, Ito S, Terauchi A. *Anisakis* larva involving the esophageal mucosa. *Gastrointest Endosc* 1999;49:653-654.
51. Shirahama M, Koga T, Ishibashi H, Uchida S, Ohta Y, Shimoda Y. Intestinal anisakiasis: US in diagnosis. *Radiology* 1992;185:789-793.
52. Kanisawa Y, Kawanishi N, Hisai H, Araya H. Colonic anisakiasis: an unusual cause of intussusception. *Endoscopy* 2000;32:S55.
53. Sasaki T, Fukumori D, Matsumoto H, Ohmori H, Yamamoto F. Small bowel obstruction caused by anisakiasis of the small intestine: report of a case. *Surg Today* 2003;33:123-125.
54. Nawa Y, Hatz C, Blum J. Sushi delights and parasites: the risk of fishborne and foodborne parasitic zoonoses in Asia. *Clin Infect Dis* 2005;41:1297-1303.
55. Ito Y, Ikematsu Y, Yuzawa H, et al. Chronic gastric anisakiasis presenting as pneumoperitoneum. *Asian J Surg* 2007;30:67-71.
56. Céspedes M, Saez A, Rodríguez I, Pinto JM, Rodríguez R. Chronic anisakiasis presenting as a mesenteric mass. *Abdom Imaging* 2000;25:548-550.
57. Yeum CH, Ma SK, Kim SW, Kim NH, Kim J, Choi KC. Incidental detection of an *Anisakis* larva in continuous ambulatory peritoneal dialysis effluent. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1522-1523.
58. Ishikura H. Epidemiological aspects of intestinal anisakiasis and its pathogenesis. In: Ishikura H, Kikuchi K, eds. *Intestinal anisakiasis in Japan: infected fish, sero-immunological diagnosis, and prevention*. Tokyo: Springer-Verlag, 1990:3-21.
59. Kikuchi Y, Ishikura H, Kikuchi K. Pathology of intestinal anisakiasis. In: Ishikura H, Kikuchi K, eds. *Intestinal anisakiasis in Japan: infected fish, sero-immunological diagnosis, and prevention*. Tokyo: Springer-Verlag, 1990:129-143.
60. Iwasaki K, Torisu M. Immunological profiles of anisakiasis-a new concept on the pathogenesis of eosinophilic granuloma. *Saishin-Igaku* 1982;37:1179-1185.
61. Shibata O, Uchida Y, Furusawa T. Acute gastric anisakiasis with special analysis of the location of the worms penetrating the gastric mucosa. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan: epidemiology, diagnosis, treatment*. Tokyo: Springer-Verlag, 1989:53-57.
62. Yoshimura H, Kaneda J, Suzuki T, Takaso T, Mikoshiba Y. A case of acute abdomen due to provable penetration of *Anisakis*-like larva into the intestinal wall. *Surg Treat* 1966;15:626-630.
63. Yoshimura H, Kondo K, Oonishi Y, Akao N, Tsubota N. Summary of the cases of *Anisakis* infections during past three years, with special reference to clinicopathology and

- immunodiagnoses. *Nippon Iji Sinpo* 1978;2837:29-32.
64. Gill CJ, Hamer DH. An uninvited dinner guest. *Clin Infect Dis* 2005;41:1764, 1810-1.
65. Wittner M, Turner JW, Jacquette G, Ash LR, Salgo MP, Tanowitz HB. Eustrongyliasis--a parasitic infection acquired by eating sushi. *N Engl J Med* 1989;320:1124-1126.
66. Im KI, Yong TS, Shin HJ, Kim BH, Moon SI. Gastric anisakiasis in Korea with review of 47 cases. *Yonsei Rep Trop Med* 1990;21:1-7.
67. Ohtaki H, Ohtaki R. Clinical manifestation of gastric anisakiasis. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan: epidemiology, diagnosis, treatment*. Tokyo: Springer-Verlag, 1989:37-46.
68. Cha HJ, Ock MS. Anisakidosis in Korea: changes over the last decade. *Kosin Med J* 2012;27:73-78.
69. Baptista-Fernandes T, Rodrigues M, Castro I, et al. Human gastric hyperinfection by *Anisakis simplex*: a severe and unusual presentation and a brief review. *Int J Infect Dis* 2017;64:38-41.
70. Jurado-Palomo J, López-Serrano MC, Moneo I. Multiple acute parasitization by *Anisakis simplex*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:437-441.
71. Namiki M, Yazaki Y. Endoscopic findings of gastric anisakiasis with acute symptoms. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan: epidemiology, diagnosis, treatment*. Tokyo: Springer-Verlag, 1989:47-52.
72. Akbar A, Ghosh S. Anisakiasis--a neglected diagnosis in the West. *Dig Liver Dis* 2005;37:7-9.
73. Kakizoe S, Kakizoe H, Kakizoe K, et al. Endoscopic findings and clinical manifestation of gastric anisakiasis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:761-763.
74. Ishikura H. Clinical features of intestinal anisakiasis. In: Ishikura H, Kikuchi K, eds. *Intestinal anisakiasis in Japan: infected fish, sero-immunological diagnosis, and prevention*. Tokyo: Springer-Verlag, 1990:88-100.
75. Lee JS, Kim BS, Kim SH, et al. Acute invasive small-bowel Anisakiasis: clinical and CT findings in 19 patients. *Abdom Imaging* 2014;39:452-458.
76. Arilla MC, Ibarrola I, Martínez A, Monteseirín J, Conde J, Asturias JA. An antibody-based ELISA for quantification of *Anisakis simplex*, a major allergen from *Anisakis simplex*. *Parasitology* 2008;135:735-740.
77. Kanematsu M, Hoshi H. Benefit of immediate endoscopy after radiography for anisakiasis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1114-1115.
78. Matsui T, Iida M, Fujishima M, Yao T. Radiographic features of intestinal anisakiasis. In: Ishikura H, Kikuchi K, eds. *Intestinal anisakiasis in Japan: infected fish, sero-immunological diagnosis, and prevention*. Tokyo: Springer-Verlag, 1990:101-108.
79. Ido K, Yuasa H, Ide M, Kimura K, Toshimitsu K, Suzuki T. Sonographic diagnosis of small intestinal anisakiasis. *J Clin Ultrasound* 1998;26:125-130.
80. Kasuya S, Hamano H, Izumi S. Mackerel-induced urticaria and *Anisakis*. *Lancet* 1990;335:665.
81. Choi SJ, Lee JC, Kim MJ, Hur GY, Shin SY, Park HS. The clinical characteristics of *Anisakis* allergy in Korea. *Korean J Intern Med* 2009;24:160-163.
82. Kasuya S, Koga K. Significance of detection of specific IgE in *Anisakis*-related diseases. *Arerugi* 1992;41:106-110.
83. Purello-D'Ambrosio F, Pastorello E, Gangemi S, et al. Incidence of sensitivity to *Anisakis simplex* in a risk population of fishermen/fishmongers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:439-444.
84. López-Serrano MC, Gomez AA, Daschner A, et al. Gastroallergic anisakiasis: findings in 22 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:503-506.
85. Pichler WJ. Anisakiasis: immunity, allergy or both? Lessons on the natural role of immunoglobulin E from a nematode infestation. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1161-1163.
86. Morsy K, Badr AM, Abdel-Ghaffar F, El Deeb S, Ebead S. Pathogenic potential of fresh, frozen, and thermally treated *Anisakis* spp. type II (L3) (Nematoda: Anisakidae) after oral inoculation into Wistar rats: a histopathological study. *J Nematol* 2017;49:427-436.
87. Armentia A, Lombardero M, Callejo A, et al. Occupational asthma by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:831-834.
88. Alonso A, Moreno-Ancillo A, Daschner A, López-Serrano MC. Dietary assessment in five cases of allergic reactions due to gastroallergic anisakiasis. *Allergy* 1999;54:517-520.
89. Baird FJ, Gasser RB, Jabbar A, Lopata AL. Foodborne anisakiasis and allergy. *Mol Cell Probes* 2014;28:167-174.
90. Daschner A, Cuéllar C, Sánchez-Pastor S, Pascual CY, Martín-Esteban M. Gastro-allergic anisakiasis as a consequence of simultaneous primary and secondary immune response. *Parasite Immunol* 2002;24:243-251.
91. Caballero ML, Moneo I. Specific IgE determination to *Anisakis simplex*, a major allergen from *Anisakis simplex*, is a useful tool for diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:74-77.
92. Audicana MT, Fernández de Corres L, Muñoz D, Fernández E, Navarro JA, del Pozo MD. Recurrent anaphylaxis caused by *Anisakis simplex* parasitizing fish. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:558-560.
93. Audicana M, García M, del Pozo MD, et al. Clinical manifestations of allergy to *Anisakis simplex*. *Allergy* 2000;55:28-33.
94. Fujikawa H, Kuwai T, Yamaguchi T, et al. Gastric and enteric anisakiasis successfully treated with Gastrografin therapy: a case report. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10:69-73.
95. Topuz OK, Gökoğlu N. Anisakiasis: parasitic hazard in raw or uncooked seafood products and prevention ways. *J Food Health Sci* 2017;3:21-28.
96. Ventura MT, Tummolo RA, Di Leo E, D'Ersasmo M, Arsieni A. Immediate and cell-mediated reactions in parasitic infections by *Anisakis simplex*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:253-259.