

운동유발성 천식을 동반한 콜린성 두드러기 1예

충북대학교 의과대학 의학연구소¹ 피부과학교실, ²내과학교실, ³충북대학교병원 호흡기전문질환센터

윤태영¹ · 김성무² · 유숙희² · 김미경^{2,3}

A Case of Exercise-induced Asthma Associated with Cholinergic Urticaria in a Patient with Allergic Rhinitis

Tae Young Yoon¹, Sung Moo Kim², Sook Hee You² and Mi-Kyeong Kim^{2,3}

Departments of ¹Dermatology, ²Internal Medicine, Medical Research Institute, College of Medicine, Chungbuk National University, ³Respiratory Center Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea

Exercise-induced asthma that presents with typical symptoms, such as shortness of breath, chest tightness and cough, occurs after exercise. Cholinergic urticaria occurs due to the conditions that increase core body temperature, such as exercise, hot bath, sauna or emotional stress. A 21-year-old male experienced wheezing, dyspnea and urticaria on his whole body after exercise at the age of 12. Thereafter, he experienced pinpoint-sized urticaria after exercise, sauna or emotional stress as well as during outdoor activities in summer. Wheezing and dyspnea sometimes appeared without

any skin rashes after light exercise, while skin rashes occurred only after sauna. The result of treadmill exercise test was positive: FEV₁ decreased by 36% relative to that of the baseline value and pinpoint-sized urticaria appeared on his trunk, back and face. Intradermal injection of 0.1 mL of methacholine (0.01 mg/mL) produced hives. Based on these results, we confirmed that cholinergic urticaria was accompanied by exercise-induced asthma in this patient. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2011;31: 153-156)

Key words: Asthma exercise-induced, Cholinergic urticaria

서론

운동에 의한 알레르기질환은 콜린성 두드러기, 운동유발성 천식, 운동유발성 비염과 운동유발성 아나필락시스가 있다.¹⁾ 콜린성 두드러기는 달리기나 사우나 등 체온이 상승한 상태에서 발생하는 데 다른 두드러기와는 달리 가려운 느낌 대신 따끔거리는 느낌을 동반한 1~2 mm 크기의 특징적인 구진이 나타난다.²⁾ 운동유발성 아나필락시스는 콜린성 두드러기와는 달리 운동에 의해서만 10~15 mm 크기의 두드러기가 혈관성 허탈과 함께 발생하는 것이 특징이다.³⁾ 운동유발성 천식(exercise-induced asthma)은 운동을 중단한 후 5~20 분 내에 기침, 천명을 동반한 호흡곤란이 유발되었다가 수 시간 내에 자연히 소실되며, 이는 알레르기 면역기전에 의해 발생하기보다는 운동에 의한 기도의 열손실(respiratory heat loss), 냉각(airway cooling) 및 수분 손실 등에 의해 유발되는

것으로 알려져 있으며,³⁾ 성인 천식 환자보다 소아 천식 환자에게서 더 흔하다.³⁾

콜린성 두드러기 환자는 비염이나 천식이 동반되지 않아도 심한 운동을 한 경우 아주 드물게 기도 수축이 동반되기도 한다. 우리나라에서는 천식 환자에게서 콜린성 두드러기와 운동유발성 천식이 발생한 경우를 보고한 예는 있으나,⁴⁾ 콜린성 두드러기가 있던 환자에서 이후에 운동유발성 천식만을 동반한 경우는 보고된 바 없다.

저자 등은 콜린성 두드러기가 있었던 환자가 최근 운동 시에만 호흡곤란을 경험하여 운동유발검사와 메타콜린 기관지 유발검사 및 메타콜린 피내반응검사를 시행하여 콜린성 두드러기 환자에게 운동유발성 천식이 발생한 것을 확인하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 강○○, 남자 21세

주소: 등산 시 호흡곤란

현병력: 환자는 12세경부터 운동을 한 후나 사우나 등으로 몸에서 땀이 나면 따끔거리면서 전신에 좁쌀 모양의 발적이 나타난다고 하였다. 그러나 아무리 심한 운동을 해도 호흡곤

책임저자: 김미경, 충북 청주시 흥덕구 개신동 산 62
충북대학교병원 내과, 우: 361-744
Tel: 043) 269-6355, Fax: 043) 273-3252
E-mail: kimmk@chungbuk.ac.kr

투고일: 2010년 3월 22일, 심사일: 2010년 10월 7일
게재확정일: 2010년 10월 27일

란은 없었으며 다만 조금 어지러울 때는 있었지만 의식을 소실한 적은 없었다고 하였다. 그런데 내원 8~9개월 전부터 운동 후 전신에 발적 뿐 아니라 동시에 쉼쉼거리고 호흡이 곤란한 것을 경험하였는데, 호흡곤란은 운동을 멈추면 15분 가량 지속된 후에 자연히 없어진다고 하였다. 하지만 사우나나 여름에 땀이 나는 경우에는 호흡곤란은 없었다고 하였다. 정도가 심하지 않아 지켜보던 중 내원 4개월 전부터 증상이 심해져 가볍게 2~3분만 뛰어도 두드러기는 나타나지 않았지만 쉼쉼거리고 호흡곤란이 심해 진단을 위해 본원 알레르기내과 외래를 방문하였다.

과거력: 환자는 초등학교 2학년 때 알레르기비염으로 진단받고 간헐적으로 치료받았다고 한다. 최근 2~3년간은 증상이 없어 치료받은 적은 없다고 하였다.

가족력: 어머니가 알레르기비염으로 치료받고 있었다.

사회력: 음주와 흡연하지 않음.

진찰소견: 특이 소견 보이지 않았음.

검사실소견: 일반혈액검사, 일반화학검사와 소변검사에

서는 이상소견이 없었다. 단순 흉부 X선과 코결굴 X선 촬영에서도 이상소견이 없었고 폐기능검사 결과도 정상이었다. ImmunoCAP (Pharmacia, Uppsala, Sweden)으로 측정된 혈청 내 총 IgE치는 287 kU/mL (정상치 <113 kU/mL)로 증가되어 있었다. 피부반응검사에서 강 양성반응을 나타낸 세로무늬 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*)와 큰다리 집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*)에 대한 특이 IgE는 12.1 kU/mL, 12.9 kU/mL로 class 3였고, 개암나무(Hazel) 화분 및 자작나무(Birch) 화분에 대한 특이 IgE는 15.5 kU/mL, 21.4 kU/mL로 class 4였다.

피부반응검사: 55종의 흡입항원(Bencard, Brentford, UK)을 이용한 단자검사에서 세로무늬 집먼지진드기, 큰다리 집먼지진드기 및 나무 꽃가루에 강 양성반응을 나타내었다.

메타콜린 기관지유발검사: PC₂₀-methacholine은 14.5 mg/mL였다.

알레르겐 기관지유발검사: 큰다리 집먼지진드기로 시행한 기관지유발검사에서 음성반응을 나타내었다.

운동유발검사: Bruce 방법으로³⁾ 오전 9시에 시행하였는데 환자는 아침에 아무것도 먹지 않았다고 하였다 운동유발검사 5분 후 호흡곤란을 호소하였으며 7분 후 1초간 강제탈숨량(FEV_{1.0})이 36% 감소하였고(Fig. 1) 청진 시 천명이 들렸다. 얼굴과 가슴 및 등 부위에 2~3 mm 크기의 두드러기가 나타났다(Fig. 2). 벤톨린(GSK, 서울, 대한민국)을 흡입시키고 chlorpheniramine을 정맥주사 후 20분 정도 지나 증상이 모두 소실되었다.

메타콜린 피내검사(Mecholyl test): 메타콜린(0.01%)을 피내주사 하였는데 주사 부위에서부터 팔 끝까지 구진이 관찰

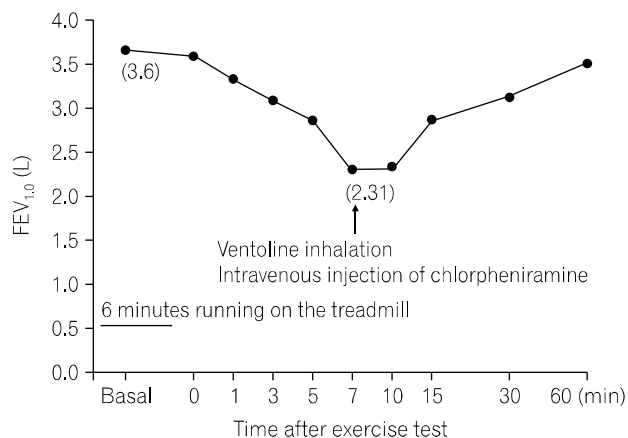


Fig. 1. Result of exercise provocation test.



Fig. 2. Urticarial lesions on the face after treadmill exercise test.



Fig. 3. Result of Mecholyl skin test (0.01 mg/mL). Small pin-point sized wheal occurred around the injection site of methacholine and then spreaded to the wrist area.

되어 양성반응을 나타내었다(Fig. 3).

치 료: 환자에게 콜린성 두드러기에 관하여는 유발인자에 대한 교육과 항히스타민제를 처방하였으며, 비염은 간헐적 경증 비염이어서 항히스타민제를 복용하라고 하였다. 또 비염은 원인이 집먼지진드기와 나무 꽃가루이므로 면역요법을 할 수 있다고 하였으나 환자가 원하지 않아 시행하지 않았다. 운동유발성 천식은 속효성 베타 2 항진제를 처방하여 운동 전에 사용할 것을 교육하였다. 비염과 운동유발성 천식이 동반되어 류코트리엔 조절제를 복용할 수 있다고 권유하였으나 환자가 복용하는 약은 원치 않아 처방하지 않았다.

고 찰

Sheffer와 Austen⁵⁾은 운동에 의해 발생하는 물리적 알레르기(physical allergy)를 콜린형(cholinergic type), 아나필락시스형(anaphylactic type)과 변이형 3가지로 분류하였다. 콜린형(cholinergic type)은 운동 뿐 아니라 열과 스트레스에 의해서도 2~5 mm 정도의 두드러기가 발생하며 드물게 전신 증상으로 기도 수축 등이 동반될 수 있지만 혈관성 허탈은 동반하지 않는다. 반면 아나필락시스형(anaphylactic type)은 주로 운동에 의해 10~15 mm 크기의 두드러기가 발생하며 기도수축에 의한 호흡곤란과 함께 혈관성 허탈을 동반한다. 이 두 아형은 자극원과 임상양상에서 뚜렷한 차이가 있다. 변이형은 콜린형과 아나필락시스형 두 가지의 특징 중 일부분씩을 가지고 있는데 자극원은 아나필락시스형과 같이 운동에 의해서만 유발이 되지만, 두드러기는 콜린형과 동일한 형태이고 혈관성 허탈을 동반한다. 그러므로 본 증례의 환자는 콜린형이다.

운동유발성 천식의 기전은 운동 중 발생한 기도의 열 소실이나 수분 증발로 인한 직접적인 자극과 자율신경계 변화에 의해 비만세포로부터 화학매체가 유리되어 발생한다. 유리된 화학매체들 중 히스타민, 프로스타글란딘과 트롬복산 A₂도 관여하지만^{6,7)} 주로는 류코트리엔이 관여한다.³⁾ 운동유발성 천식은 성인 환자가 소아 환자보다 발생 빈도가 낮다.³⁾ 또 내인성보다는 외인성 천식 환자에서 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.^{3,8)} 호흡곤란을 경험하고 메타콜린 기관지유발검사에서 천식으로 진단된 환자들도 운동유발검사에서는 음성을 나타내거나 혹은 운동유발성 천식을 경험하지 않는 경우도 있다. 하지만 Kim⁹⁾은 Charles⁸⁾와는 달리 외인성 천식 환자에서는 44%, 내인성 천식 환자에서 41%로 발생 빈도에 차이가 없다고 보고하였으며, 알레르기비염 환자들에게 운동유발검사를 시행한 결과 모두 음성반응을 나타내어 알레르기비염 환자에서는 운동유발성 천식이 동반되지 않는다고 하였다. 하지만 알레르기비염 환자에서도 드물지만 운동 시

에만 호흡곤란이 발생하는 운동유발성 천식만을 동반하는 경우도 있다.⁸⁾ 알레르기비염 환자의 경우 호흡기 증상을 경험한 적이 없는 경우도 약 40%가 기관지과민성을 동반하고 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁰⁾ 또 메타콜린 기관지유발검사에서 음성을 나타내어 기관지과민성이 없는 경우에도 기도조직검사를 시행하면 이미 기도개형이 진행되어 있는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 본 증례의 환자도 호흡곤란을 경험한 적이 없었고 메타콜린 기관지유발검사에서도 PC₂₀-methacholine이 14.5 mg/mL로 기도과민성만이 있는 비염 환자인데 운동에 의해서만 호흡곤란을 경험한 운동유발성 천식을 동반한 경우이다.

Park 등⁴⁾이 보고한 운동유발성 천식 환자에서 연차적으로 콜린성 두드러기가 발생한 증례는 천명을 동반한 호흡곤란을 경험하였던 환자가 메타콜린 기관지유발검사에서도 임상적 천식이 증명된 환자에서 연차적으로 콜린성 두드러기가 발생한 경우이지만, 본 증례는 이와는 달리 콜린성 두드러기가 있던 환자가 운동에 의해서만 천명을 동반한 호흡곤란을 경험하였던 환자이며 환자에게 시행한 메타콜린 기관지유발검사에서는 기도과민성만이 존재하였고, 피부반응검사와 혈청 특이 IgE항체검사에서 강양성 반응을 보인 큰다리 집먼지진드기 기관지유발검사에서도 음성반응을 나타내어 천식 환자는 아니었다. 다만 운동유발검사에서는 양성반응을 나타내어 운동유발성 천식만이 콜린성 두드러기 후에 발생하여 병이 발생한 순서도 반대이다. 콜린성 두드러기 환자의 경우 드물게 기도 수축으로 인해 호흡곤란을 경험할 수는 있다. Soter 등¹²⁾은 호흡곤란을 경험하지 않았던 콜린성 두드러기 환자에게 운동유발검사를 시행하면 히스타민 분비가 최대일 때 FEV_{1.0}이 감소할 수 있다고 보고하였다. 또한 Kaplan⁶⁾은 이러한 환자에서 천명이 나타난 경우 운동유발성 물리 알레르기의 콜린형에 속하는 것인지 아니면 운동유발성 천식이 동반된 경우인지 구분이 어렵다고 하였다. 하지만 본 증례의 환자는 이들의 경우와는 달리 호흡곤란은 운동을 한 경우만 두드러기와 함께 나타날 뿐, 콜린성 두드러기의 다른 자극원인 여름에 더워서 땀이 나거나 사우나를 했던 경우에는 두드러기만 나타났을 뿐 호흡곤란을 동반된 적이 없었으며, 최근에는 두드러기가 발생하지 않을 정도의 가벼운 운동에 의해서도 천명을 동반한 호흡곤란을 경험한 병력을 보면, 콜린성 두드러기에 단순히 호흡곤란이 동반된 경우가 아니라 콜린성 두드러기 환자에서 연차적으로 운동유발성 천식이 발생한 경우이다. 이와 같이 콜린성 두드러기에 의해 단순한 호흡곤란이 발생한 경우인지 아니면 콜린성 두드러기에 운동유발성 천식이 동반된 경우인지는 본 증례와 같이 운동 강도에 따라 두드러기는 발생하지 않고 천식만 발생하였다면 동반된 경우로 확진할 수 있을 것으로 생각한다.

Petalas 등¹³⁾은 콜린성 두드러기 환자가 만성 두드러기 환자나 건강한 성인에서보다 기도과민성을 나타내는 빈도가 현저히 높다고 보고하였는데, 기도과민성은 콜린성 두드러기 병력이 오래되거나 심한 정도와 연관이 있다고 보고하였다. 이는 콜린성 두드러기의 발생기전 중의 하나인 자율신경계의 이상이나 기관지 평활근을 지배하는 신경인 자율신경계의 불균형에 의해 발생한 기도과민성이나 자율신경계 이상에 의해 발생하는 기전은 유사하며 다만 표적 장기가 다를 뿐이기 때문일 것으로 추론하였다. 본 증례의 환자도 콜린성 두드러기가 발생 후 기도과민성이 발생하였으므로 Petalas 등¹³⁾이 연구한 콜린성 두드러기에 기도과민성이 동반된 대상들과 동일한 경우이다.

본 증례는 콜린성 두드러기와 운동유발성 천식이 함께 발생한 경우인데, Park 등⁴⁾은 콜린성 두드러기와 운동유발성 천식이 함께 발생한 경우를, Sonin 등¹⁴⁾은 특발성 아나필락시스와 운동유발성 아나필락시스를 함께 가지고 있는 환자와 운동 시 경한 기도 수축을 나타내는 특발성 아나필락시스 환자 및 운동유발성 아나필락시스, 만성 두드러기, 혈관부종, 콜린성 두드러기와 피부묘기증이 있는 3명의 환자 등 물리적 알레르기질환들이 함께 발생한 경우 등을 보고하였는데 이들 물리적 알레르기들은 증상 발현 시 혈청 뿐 아니라 피부조직검사에서도 히스타민을 비롯한 유리되는 화학매체 등이 유사하며 본 증례와 같이 Sheffer와 Austen⁵⁾은 운동유발성 아나필락시스 환자 16명 중 6명이 아토피 환자라고 보고하였다. 이와 같이 여러 가지 물리적 알레르기들이 함께 발생하는 경우는 아직 발생기전이 규명되지는 않았지만 호염기구나 비만세포 등이 다른 환자들에 비해 여러 가지 물리적 자극에 더 민감하기 때문에 발생할 수도 있을 것으로 추정하고 있다. 이런 물리적 알레르기들이 연속적으로 발생하는 것은 일련의 질환 연속체일 가능성도 배제할 수 없을 것이다.

결 론

초등학교 2학년 때 알레르기비염으로 진단받고 간헐적으로 증상이 있을 때만 치료하였다고 하였고, 운동이나 사우나, 더운 여름에 땀을 흘리고 나서 발생하는 콜린성 두드러기를 12세 때부터 앓고 있던 21세 남자가 최근 운동을 할 때만 천명을 동반한 호흡곤란을 경험하여 시행한 운동유발검사에서 FEV_{1.0}이 37% 감소하였으며 전신에 1~2 mm 크기의 두드러기가 발생하였다. 메타콜린 피부반응검사에서 양성반응을

나타내었고, 피부반응검사와 혈청 특이 IgE 항체검사에서 집먼지진드기와 나무 꽃가루에 강양성 반응을 나타내었으며 메타콜린 기관지유발검사와 집먼지진드기 기관지유발검사에서 음성을 나타내어 운동유발성 천식만 있었다. 이에 저자들은 콜린성 두드러기와 알레르기비염이 동반된 환자에서 연차적으로 운동유발성 천식이 발생한 1예를 경험하고 위의 유발검사들을 통해 이를 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Silvers WS. Exercise-induced allergies: the role of histamine release. *Ann Allergy* 1992;68:58-63
- 2) Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:225-46, vi
- 3) Kobayashi RH, Mellion MB. Exercise-induced asthma, anaphylaxis, and urticaria. *Prim Care* 1991;18:809-31
- 4) Park HS, Kim YL, Oh SH, Hong CS. A case of exercise-induced asthma associated with cholinergic urticaria. *Allergy* 1987;7:77-82
- 5) Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:106-11
- 6) Kaplan AP. Urticaria and angioedema, In Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER(eds): *Middleton's allergy principles & practice*. p 1537-1558. 6th ed. Mosby, Philadelphia, 2003
- 7) Kay AB, Lee TH. Mediators of hypersensitivity in exercise-induced asthma. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;128(Pt 1):237-41
- 8) Charles WP. Asthma and rhinitis, In Parker CW(ed): *Clinical immunology*. p 2407. WB Saunders, Philadelphia, 1980.
- 9) Kim YY. Changes of peak expiratory flow rate by treadmill exercise test in bronchial asthmatics. *Allergy* 1985;5:1-6
- 10) Settiple RJ, Hagy GW, Settiple GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5
- 11) Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberté R, Dubé J, Boulet LP. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996;75:735-44
- 12) Soter NA, Wasserman SI, Austen KF, McFadden ER Jr. Release of mast-cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *N Engl J Med* 1980;302:604-8
- 13) Petalas K, Kontou-Fili K, Gratzou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:416-21
- 14) Sonin L, Grammer LC, Patterson R. The occurrence of multiple physical allergies in the same patient: report of three cases. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:705-8