

착향탄산음료를 마시고 발생한 아나필락시스 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기류마티스내과

이재천 · 이태훈 · 김윤이 · 유 빈 · 문희범 · 조유숙

A Case of Anaphylaxis after Drinking a Beverage

Jaechun Lee, Tae-Hoon Lee, Youn Yee Kim, Bin Yoo, Hee-Bom Moon and You Sook Cho

Division of Allergy and Rheumatology, Department of Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

We experienced a 32-year-old female patient who suffered from anaphylaxis immediately after drinking a beverage. The skin prick test showed sensitization to the beverage itself. The oral provocation test was performed with each of raw materials donated from the manufacturing company. The positive reaction was documented after administrating one diluent of the raw materials, which is one of poly-

saccharides family (galactooligosaccharide, GOS). Trace amount of proteins was detected in GOS syrup and serum specific IgE to GOS syrup was detected by ELISA. We confirmed food allergy to allergens which may be impurities in one of raw materials of the beverage. (**Korean J Asthma, Allergy Clin Immunol 2004;24:253-256**)

Key words: Food allergy, Allergen, Anaphylaxis, Oligosaccharide

서론

착향탄산음료는 인공 향료와 탄산 등이 함유된 음료로 시중에 판매되고 있는 제품별로 다양한 성분을 함유하고 있다. 저자들은 우유에서 추출한 갈락토올리고당(galactooligosaccharide)을 원재료로 사용한 착향탄산음료를 마신 후 발생한 아나필락시스 1예를 경험하였기에 이를 보고한다.

증례

환자: 32세 여자, 회사원

주소: 음료 섭취 후 갑자기 발생한 발진, 얼굴 부종, 호흡곤란, 복통, 어지러움증

현병력: 약 3주 전 여행 중 H-착향탄산음료(H-음료)를 포함한 여러 가지 음식물을 섭취한 후 갑자기 눈 주위 부종 및 피부발진, 경한 호흡곤란 증상이 생겨 외부병원에서 외래 처치를 받은 적이 있었으며, 본원 응급실 방문 직전 동일한 음료를 포함한 음식물을 섭취한 후 상기 주소의 증상이 발생하였다. 내원 당시 활력징후는 혈압 90/60 mmHg, 호흡

수는 분당 20회, 맥박수는 분당 95회였고, 폐음은 깨끗하였으며, 심잡음은 들리지 않았다. 두경부에 혈관부종과 전신 피부에 다양한 크기의 홍반성 팽진을 관찰할 수 있었다. 이를 근거로 아나필락시스로 진단하고 생리식염수 정맥투여와 함께 글루코코르티코이드(methylprednisolone 1 mg/kg IV)와 항히스타민제(pheniramine maleate 45.5 mg IV)를 투여하였다. 수시간 후 활력징후가 정상화되고 증상이 호전되어 귀가하였다. 환자는 평소 건강하였으며, 기타 알레르기 질환 및 만성질환의 과거력은 없었다.

외래 추적 관찰에서 총 혈청 IgE 항체는 68.2 IU/ml, 혈청 C3 95.9 mg/dl (정상치 201~88), C4 13.4 mg/dl (정상치 47~16), 호산구수는 100/mm³로 측정되었다. 32종의 혼한 음식물 항원(Allergopharma, Reinbek, Germany)으로 시행한 피부단자시험상 굴, 가재, 게, 생선류 등에서 팽진 2×2 mm였고, 양성대조액(histamine 1mg/ml)은 4×4 mm, 음성대조액(saline)은 0×0 mm였다.

피부단자시험: H-음료를 시중에서 구입하여 피부단자시험을 시행하였다. 음료 원액에 대하여 팽진의 크기는 4×4 mm였고, 양성대조액(histamine 1mg/ml)은 4×4 mm였다. 대조군으로 같은 음료 섭취력이 있는 아토피 성인(남자 2명, 여자 8명, 평균나이 40.6세)에서 피부단자시험을 시행하였으나 모두 음성반응을 보였다. 제조사에 의뢰하여 음료의 7가지 원재료를 얻어 피부단자시험을 시행한 결과, 갈락토올리고당 원액 시럽에 대하여 양성반응(팽진 13×7 mm)을

책임저자 : 조유숙, 서울 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 알레르기류마티스내과, 우: 138-736
Tel: 02) 3010-3285, Fax: 02) 3010-6969
E-mail : yscho@amc.seoul.kr
접수: 2003년 11월 27일, 통과: 2004년 4월 17일

나타냈다.

경구유발시험: 갈락토올리고당 원액 시럽을 희석하여 경구유발시험을 시행하였다. 갈락토올리고당 시럽을 부피비 1 : 1000, 1 : 100, 1 : 10로 증류수와 혼합하여 희석액(각 100 ml)을 제조하였다. 음성대조액으로 100 ml 증류수를 사용하였으며 1시간 간격으로 각 희석액을 복용하게 하였고 피부 발진, 혈관부종, 호흡곤란, 혈압하강 등의 증상이 나타나는 것을 양성반응으로 간주하였다. 1 : 100 희석액 복용 30분 후 눈 주위 발진을 시작으로 얼굴에 혈관부종이 나타났고 흉부 압박감과 복통을 호소하였으며, 혈압은 110/60 mmHg, 호흡수는 분당 18회, 맥박수는 분당 90회였고 즉시 응급처치하였다. 갈락토올리고당 시럽 1 : 100 희석액에서 경구유발시험 양성으로 판정하였다.

단백질 농도 측정: 갈락토올리고당 시럽에 함유된 단백질의 농도를 Bradford법으로 측정하였으며 단백질 농도는 $29.60 \pm 0.57 \mu\text{g}/\text{ml}$ 였다.¹⁾

특이 IgE 검출: 면역효소법(ELISA)을 이용하여 환자의 혈청에서 특이 IgE를 검출하였다. 음성대조군으로 H-음료를 마신 적이 있는 아토피 성인 6명의 혈청을 사용하였고, 음성대조군 평균 흡광도에 표준편차의 두 배를 더한 값을 cut-off치로 하여 환자의 흡광도가 이보다 큰 경우 특이 IgE가 존재하는 것으로 간주하였다.

갈락토올리고당 원액은 점도가 높고 포함된 단백질의 농도가 상대적으로 낮아 다음의 방법으로 추출액을 만들어 항원으로 사용하였다. 갈락토올리고당 시럽 150 μl 에 같은 부피의 증류수를 첨가하여 희석한 후 Ammonium sulfate (Sigma, St Louis, MO)를 질량대비 50%가 되게 첨가하였고, 4°C에서 12시간 이상 진탕한 후 10,000 rpm에서 1시간 동안 원심 분리하였다. 상층액을 버리고 침전물에 증류수를 첨가하여 투석막 구멍크기가 6,000~8,000 MW인 투석막 (Spectrum medical Industries, CA)에 48시간 동안 투석하였다. 투석막 내부의 액체를 모아 0.2 μm 주사기 필터(Corning, New York, NY)로 거른 후 동결 건조하여 32 μg 의 건조물을 얻었으며 이를 1 μl 의 PBS (pH 7.3)에 녹여 항원 stock액(32 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$)으로 사용하였다. 또한 H-음료 원액을 항원으로 사용하였다.

96-well assay plate (Corning, New York, NY)를 이용하여 각 well당 항원 stock액과 H-음료 원액을 각 100 μl 씩 넣고, 37°C에서 24시간 동안 놓아 두었다. PBS-T (phosphate buffered saline and 0.1% Tween 20)로 5회 세척(이후 세척 시 같은 방법으로 세척)하고, 3% bovine serum albumin-PBST을 각 well당 200 μl 씩 넣고 상온에서 2시간 반응시켰다. 세척 후, 환자 와 대조군(n=6)의 혈청을 well당 100 μl 씩 넣고 상온에서 1시간 반응시켰다. 세척 후, biotin-labeled goat anti human IgE

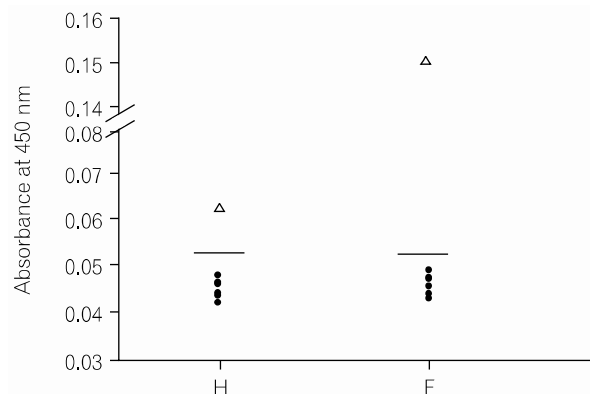


Fig. 1. Specific IgE detection. ELISA with patient's (open triangles) and controls' (dots) serum over antigens of H (H-beverage itself) and E (extract from galactooligosaccharide syrup). Horizontal bars indicate mean $\pm 2 \times \text{SD}$, the cut-off value.

항체(Biosource, Camarillo, CA)를 1 : 2000으로 희석하여 100 μl 씩 넣고 1시간 반응 후 세척하였다. Streptavidin-peroxidase (Sigma, St. Louis, MO)를 1 : 200으로 희석하여 100 μl 씩 넣고 상온에서 20분간 반응시킨 후 세척하고, 발색제(substrate agent, R&D systems, Minneapolis, MN)를 100 μl 씩 넣고, 15분간 발색 후 동량의 H_2SO_4 를 첨가하여 발색을 중지시킨 후, ELISA reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

H-음료 원액에 대한 특이 IgE 항체 검출에서 환자 혈청은 흡광도가 0.0615였고, 음성대조군은 0.0467 ± 0.0019 , 갈락토올리고당 시럽 추출액에 대해서는 환자 혈청이 0.1505, 음성대조군은 0.0480 ± 0.0014 였다(Fig. 1).

고 찰

음식물 알레르기는 식생활의 변화, 신종 식품의 출현, 새로운 식품 첨가제의 사용 등으로 다른 알레르기 질환과 더불어 그 빈도가 늘어나고 있다.²⁾ 확진을 위해서는 자세한 병력조사, 피부단자시험, 혈청 특이 IgE 항체 검사 등을 통해 의심되는 음식물을 찾아내고, 이를 이용한 이중 맹검 경구유발시험이 필요하다. 그러나 이중 맹검 경구유발시험은 시행에 실질적인 어려움이 많고, 경구유발시험 이외 각종 검사가 양성이라고 하여 음식물 알레르기를 진단하지 못하며, 음성이어도 진단을 배제하지 못하는 점이 음식물 알레르기의 확진을 어렵게 한다.³⁾ 본 증례에서는 두 차례의 유사 증상을 경험한 환자의 병력, 피부단자시험, 혈청 특이 IgE 항체 검사로 의심되는 음식물을 찾아내고, 경구유발검사를 통해 음식물 알레르기를 진단하였다.

본 증례의 음료는 국내에서 현재 시판되고 있는 착향탄산음료 중 하나로 이에 대한 음식물 알레르기 및 원재료인

갈락토올리고당이 포함된 식품에 대한 음식물 알레르기에 대한 보고는 국내에 없었다. 올리고당이란 포도당, 과당, 갈락토오스 등의 단당류가 2개에서 10개까지 결합된 당질을 말하며, 이중 갈락토올리고당은 모유에 함유되어 있는 것으로 주로 유당(lactose)을 원료로 곰팡이나 효모의 β -galactosidase작용에 의해 4-galactosyllactose와 기타 갈락토올리고당이 된다.⁴⁾

일반적으로 당류는 단백질과의 화합물 형태로 즉시형 과민반응을 일으키는 알레르겐의 항원결정부위를 형성할 수 있으나 다당류를 포함한 당류가 단독으로 즉시형 과민반응을 일으킬 수 없다고 알려져 있다.⁵⁾ 따라서 본 증례에서 저자들은 갈락토올리고당 원액에 포함된 미세량의 단백질 혹은 첨가물에 의한 알레르기 반응을 의심하였다.

다당류는 액체상태에서 점도가 높아 원액을 이용하여 미세 단백질 검출을 위한 면역효소법을 시행할 경우, 세척과정이 어려우므로 희석해서 사용해야 한다. 저자들은 처음에는 점도를 낮추기 위해 10배 희석액을 항원으로 사용하였으나 특이 IgE가 검출되지 않았다. 따라서 반투막을 이용한 투석으로 당류의 농도를 낮추고 상대적으로 단백질의 농도를 높인 후 이를 항원으로 이용하여 면역효소법을 시행하였으며, 그 결과 환자의 혈청에서 특이 IgE 항체를 검출할 수 있었다. 그 외 미세 단백질을 검출할 수 있는 방법으로는 Polyacrylamide gel에 전기영동 후 Coomassie blue로 염색하여 대략의 단백질 성상을 알아낸 다음 Western blot을 시행하여 이미 알고 있는 분자량 부위를 잘라낸 후 gel에서 단백질을 추출하는 방법이 있다. 그러나, 본 증례에서는 검체에 함유된 단백질의 총량이 너무 적어 전자의 방법을 사용하였다.

본 증례의 경우, 원인이 된 갈락토올리고당 원액은 우유에서 추출한 유당으로 만든 것이었으나 환자가 우유에 대한 알레르기 병력이 없었고, 피부단자시험에 포함된 우유(Cow's milk, Skin Prick Test Solution 601, Allergopharma, Reinbek, Germany)에 대해 음성반응을 보였으므로 원인 항원은 혼한 우유 항원과는 다른 알레르겐임을 추정할 수 있었다. 저자들은 갈락토올리고당에 함유된 미세 단백질의 근원에 대해 다음의 두 가지 가능성을 생각해 보았다. 첫째, 갈락토올리고당의 추출 또는 유통과정에 새로이 생성되었거나 첨가된 단백질이 원인 항원일 가능성과 둘째, 국내에는 흔히 유통되지 않는 양젖이나 염소 젖 등에서 추출한 갈락토올리고당에 추출원이 오염되어 있을 가능성 등이 그것이다. 그러나 정확한 것은 알 수 없었으며 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 정확한 알레르겐의 규명을 위해 immunoblot 및 inhibition test 등을 시행할 수 있으나 본 증례에서 단백질 함량이 미세하고, 정확한 제조공정을 알기 어

려워 시도하지 못했다.

현행 국내 법령에는 식품에 첨가된 주원료에 대한 표시만 하도록 되어 있어 미세 함유물 또는 추출원료에 의한 오염물 등에 알레르기가 있는 경우, 정확한 원인 성분을 알기 어려운 것이 현실이다. 음식물 알레르기의 치료는 원인이 되는 음식을 섭취하지 않는 것이 매우 중요하나, 본 증례의 환자의 경우 회피해야 하는 정확한 성분을 알지 못하였다.

최근 식품위생법 관계 법령 개정에 의해 2004년 1월부터 국내 모든 식품에 흔히 알레르기를 유발하는 것으로 알려진 식품을 함유하거나 그 식품으로부터 추출한 것을 사용하는 경우, 그 함유된 양과 관계없이 원재료명을 표시하여야 한다.⁶⁾ 그러나, 난류, 우유, 메밀, 땅콩, 대두, 밀, 고등어, 게, 돼지고기, 복숭아, 토마토를 한국인에서 알레르기를 유발하는 식품으로 규정하고 있어, 우리나라 10세 이상의 인구에서 높은 감작률을 보이는 번데기, 새우, 밤, 카레, 감자, 콩, 쌀, 메밀, 고등어, 양배추, 전복, 가재, 소라, 쑥 등⁷⁾과 차이가 있다. 또한 개정안에 포함되지 않은 드문 알레르겐에 의한 음식물 알레르기 환자의 회피식품에 대한 정보가 부족하다는 오점을 내포하고 있다. 음식물 알레르기 환자는 회피요법이 가장 중요한 치료법이므로 식품의 성분표기는 특히 알레르기의 원인이 될 수 있는 원료를 알려주는 중요한 정보이다. 향후 알레르기 전문가들의 지속적인 증례 발표 및 법령 개정 참여에 대한 노력이 필요하다.

결 론

시중에서 판매되는 착향탄산음료를 마신 후 아나필락시스가 발생한 환자에서 피부단자시험, 특이 IgE 검출, 경구유발시험을 통해 원재료 중 다당류에 함유된 미세 단백질에 의한 음식물 알레르기를 진단하였다.

참 고 문 헌

- 1) Kruger NJ. The Bradford method for protein quantitation. *Methods Mol Biol* 1994;32:9-15
- 2) Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-10
- 3) The Korean Society of Allergology. Food allergy. Kim KY, Park HS. *Asthma and Allergic Disease*. 1st ed. p125-9, Koon Ja publishing inc., Seoul, 2002
- 4) Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:291-5
- 5) Abbas AK. Immediate Hypersensitivity. *Cellular and Molecular*

- Immunology. 5th ed. p 434-435, Saunders, Philadelphia, 2003
- 6) Korean Drug & Food Administration Notification No. 2003-27, Korean Drug & Food Administration(<http://www.kfda.go.kr>)
- 7) Kim SH, Kang HR, Kim KM, Kim TB, Kim SS, Chang YS, et al. The sensitization rates of food allergens in a Korean population: a multi-center study. Korea J Asthma Allergy Clin Immunol 2003;23:502-14
-