

벌독에 의한 호산구증가증과 동반된 맥관부종 1례

을지외과대학교 을지병원 내과학교실

정인수, 서유승, 정명아, 이재영, 안영수, 김상훈

A case of angioedema associated with eosinophilia induced by bee sting

In-Su Jung, You-Seung Seo, Myeong-A Cheong, Jae-Young Lee,

Young-Soo Ahn, Sang-Hoon Kim

Department of Internal Medicine, Eulji Hospital, Eulji Medical College, Seoul, Korea

There have been few reports of manifestations such as vasculitis, nephrosis, neuritis, encephalitis, and serum sickness occurring in a temporal relation to insect stings. Symptoms usually start several days to several weeks after the sting and may last for a long time. Angioedema with eosinophilia induced by bee sting has not reported in medical literature. We report a case of eosinophilia with angioedema induced by bee venom in a 30-year-old woman whom presented with edema of extremities and peripheral blood eosinophilia. The patient had high titer of specific IgE to yellow jacket venom. (*J Asthma Allergy Clin Immunol* 22: 747-50, 2002)

Key words : Eosinophilia, Angioedema, Bee venom

서 론

맥관부종은 유전, 알레르겐, 물리적자극, 약물 등 여러 가지 다양한 원인에 의하여 발생하며 일반적으로 말초혈액이나 조직에서의 호산구증가증과 동반되지 않는다. Gleich 등은 반복적인 맥관부종과, 두드러기, 호산구증가증을 동반한 백혈구증가증, 발열, 체중의 증가 등의 소견을 보이는 환자군을 호산구증가증을 동반한 맥관부종(Episodic angioedema associated with eosinophilia: EAE)으로 기술하였고 특발성 호산구증가증후군은 다른 범주의 질환으로 분류하였다.¹⁾ 동양에서는 일본인에서 여러 증례가 보고 되었는데 임상양상이 서

양인과는 차이를 보인다고 알려져 있다. 즉 일본인에서 보고된 증례들을 정리해보면 호산구증가증과 맥관부종이 있다는 것은 서양과 동일하지만 젊은 여성에서 발병하고, 맥관부종이 사지에만 국한되며, 발열 등의 전신적인 증상이 없고, IgM과 IgE가 정상 범위에 있으며, 질환의 재발을 경험하지 않았다²⁾.

알레르기 질환 중 곤충에 의한 알레르기는 비교적 흔하며 종종 심각한 의학적 문제를 일으키기도 한다. 곤충 알레르기는 곤충의 종류 및 침입경로에 따라 쏘는 곤충 (stinging insect), 무는 곤충 (biting insect), 흡입성 곤충 (inhalant insect)에 의한 알레르기 등으로 구분

통신저자 : 을지병원 내과 김상훈

서울시 노원구 하계1동 280-1(☎ 139-711)

e-mail : ksh1134@eulji.or.kr

접수 : 2002년 6월 10일, 통과 : 2002년 6월 26일

되며, 벌독 알레르기는 이중 쏘는 곤충 알레르기로 분류되고 가장 흔하다. 벌독 알레르기에 의한 임상소견은 발적, 국소통증, 종창 같은 경미한 국소증상에서 생명을 위협할 수 있는 아나필락시스같은 전신증상까지 다양하게 나타나는데, 대부분이 자상 후 4시간 이내에 나타나는 즉시형 반응이며 지연형 반응은 드문 것으로 알려져 있다.³⁾ 본 저자들은 젊은 여자에서 벌독에 의한 호산구증가증을 동반한 맥관부종 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 30세, 여자

주 소: 사지 부종

현병력: 3주 전 야외수영장에서 벌에 오른쪽 종아리를 쏘인 뒤 가려움증과 국소적인 종창이 발생하였고 그 후에 사지부종이 발생하였다. 환자는 사지부종이 점차 악화되어 본원 내과 외래를 방문하였다.

과거력: 1년 전 벌에 쏘인 후 병원 치료를 받은 경험이 있었고, 니켈에 대한 접촉 알레르기를 가지고 있었다.

입원력: 2년 전 출산을 위하여 입원한 적이 있으며 그 당시의 일반혈액검사와 말초혈액 도말 검사 소견은 정상이었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

진찰소견: 활력징후는 안정되었고, 이학적 검사상 흉부, 복부에 특이 소견 보이지 않았다. 오른쪽 종아리에 쏘인 흔적과 함께 약간 부어있었고, 손과 발의 심한 부종이 관찰되었으며 약간의 가려움증과 저린 증상을 호소하였다(Fig 1).

검사소견: 일반혈액검사상에서 백혈구수가 증가($20,220/\mu\text{l}$) 되었고, 그 중 호산구수가 $11,889/\mu\text{l}$ (58.8%)로 증가되어 있었다. 혈액색소와 혈소판은 정상이었고 ESR, CRP 등도 정상이었다. 혈액화학 검사상 AST/ALT 15/11 IU/L, 총단백질 7.9 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 총콜레스테롤 175 mg/dL, BUN/ Crea-



Fig. 1. Bilateral leg eclima was noted.

tinine 18.9/0.9 mg/dL, Na⁺ 140 mmol/L, K⁺ 3.6 mmol/L 이었고 소변검사 및 흉부방사선 소견 등도 정상이었다. 기생충질환을 배제하기 위해 시행한 Cysticercus, Sparganum, Paragonimus, Hadatid cyst, Clonorchis sinensis, Fasciola hepatica 항체검사(ELISA)는 정상이었고 C4도 14.2mg/dl (참고치 10- 40)로 정상이었다. 혈청 총IgE치(PRIST)는 466 IU/ml (참고치 200이하)로 증가되어 있었고, 총IgM치는 정상이었다. 벌독 특이IgE (RAST)는 꿀벌독 0.49 PRU, 말벌독 6.65 PRU (참고치 0.35이하)로 말벌독에 강양성소견을 보였다.

치료 및 경과: 환자는 항히스타민제 투여 후에도 증상이 지속되어 30mg의 스테로이드(prednisolone)를 경구로 1주간 투여하였고, 용량을 감량하여 1주간 추가로 투여하였다. 약제 투여 1주 후 증상 및 맥관부종이 모두 호전되었으며, 추적 검사한 혈액 검사에서 백혈구수의 감소($12,130/\mu\text{l}$)와 함께 호산구수의 감소(8.5%, $610/\mu\text{l}$)가 관찰되었다. 환자는 벌독에 대한 회피 등의 교육 후에 외래에서 추적관찰 중으로 아직까지 재발 등의 호소는 없는 상태이다.

고 찰

1984년 Gleich 등은 반복적인 맥관부종과 두드러기, 발열이 있는 환자에서 호산구증가증과 체중의 증가를 관찰하고 Episodic angioedema associated with eosinophilia (EAE)라고 명명하였고, 이들에서 중요 장기의 침범이 관찰되지 않고 임상경과도 양호한 편이어서 특발성 호산구증가증후군과는 다른 부류의 질환이라고 주장하였다¹⁾. 그 뒤 서양 및 일본에서 여러 증례들이 보고되었고 국내에서도 1례가 보고되었다^{2,4-6)}. Chikama 등²⁾은 자신들의 증례 4례와 일본 문헌에 보고된 33례의 호산구증가증을 동반한 맥관부종 환자들을 분석하여 EAE와의 차이를 기술하였는데 1) 반복적인 증상의 발생이 관찰되지 않으며, 2) 주로 젊은 여성에서 발생하며, 3) 맥관부종이 사지에 국한되고, 4) 혈청 IgM의 증가가 관찰되지 않고, 5) 저용량 스테로이드가 효과적이거나 자연관해가 흔히 나타난다고 하였다. 따라서 호산구증가증과 동반된 맥관부종을 Gleich가 보고한 반복형(episodic type)과 비반복형(Nonepisodic type, NEAE)으로 분류할 수 있다고 주장하였다. 이러한 차이는 인종적인 요인에 의하여 발생하는 것으로 생각되고 국내의 보고⁶⁾도 NEAE에 해당한다.

호산구증가증과 동반된 맥관부종의 원인은 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 다만 증가된 호산구와 호산구에서 분비되는 매개체들이 중요한 역할을 할 것으로 생각되는데 이러한 호산구의 증가는 조력T 림프구에 의해 분비되는 사이토카인이 관여할 것으로 생각된다^{7,8)}. 이들에서 증상 발생시 혈액내의 IL-5와 GM-CSF의 농도가 증가되고 관해 전에는 TNF- α 가 급격하게 증가하며 NEAE형은 상대적으로 IL-5의 농도가 낮다.⁸⁾ 또한 IL-6가 증가되어 있는데 호산구가 아닌 단핵구에 의해서 분비된다. 이들 환자에서 ECP 농도가 증가되어 있다는 점을 고려하면 호산구에서 나오는 매개체들이 단핵구를 자

극하여 단핵구에서의 IL-6 분비를 촉진하는 것으로 생각된다⁹⁾. 한편, 활성화된 호산구의 표면 항원의 하나인 CD69의 발현은 관찰되지 않아서 특발성 호산구증가증후군과는 차이를 보이고 C5a수용체의 발현은 비정상적으로 증가되었다가 증상이 완화되고 호산구증가가 소실된 후에는 정상으로 회복되는 것으로 알려져 있다^{10,11)}. 그러나 아직 이들이 질병의 발생에 어떻게 관여하는지는 명확하지 않다.

본 증례에서 호산구증가증을 동반한 맥관부종이 벌에 쏘이고 난 후에 초래되었는데 이의 발생에서 벌독의 역할과 기전은 명확하지 않다. 다만 병력 상 인과관계가 명확하고 이전의 일반 혈액검사에서 호산구증가증이 없었으며 말벌독에 대한 특이IgE가 높게 관찰되는 점 등을 고려하면 벌독이 원인으로 작용했을 가능성이 높다. 일본이나 국내에서 보고된 호산구증가증을 동반한 맥관부종의 경우 특발성 과호산구증후군과 마찬가지로 원인이 밝혀져 있지 않으나 반복적이지 않고 검사 소견 등이 정상화되는 것으로 보아 외부요인에 의하여 유발되었을 가능성이 높는데 벌, 개미, 모기 등에 의한 곤충알레르기를 고려해야 될 것으로 생각한다.

벌독 알레르기에 의한 임상소견은 발적, 국소 통증, 종창 같은 경미한 국소증상에서 아나필락시스같은 전신증상까지 다양하게 나타나는데, 호산구증가증이 동반되는 경우는 드물다. 벌독은 40여 가지의 펩타이드와 단백질 성분의 활성 물질 복합체로 히스타민, 세로토닌, 카테콜라민 등의 아민류는 혈관확장 및 혈관투과성을 증가시켜 통증과 국소 부종을 유발한다¹²⁾. 벌독알레르기는 대부분 1형 과민반응에 의하여 발생하고 지연형 반응도 관여하는데, 이러한 반응에는 벌독 특이IgE항체가 관여하고 대부분 7일 이내에 증상이 개선된다¹³⁾. 비전형적인 반응으로 벌에 쏘인 뒤 대략 7-10일 후에 두드러기, 관절통, 발열 등의 증상을 특징으로 하는 혈청병(serum sickness)과 같은 형태의 알레르기반응

이 알려져 있고 벌독과 관련된 혈관염, 신증, 신경염, 뇌염 등의 발생도 보고 되었다^{14,15)}. 또한, 한의학에서 만성적인 신경통과 관절통의 치료로 벌침을 이용한 치료가 사용되는데 벌침으로 인한 이물질 육아종(foreign body granuloma)과 호산구 침윤이 관찰되었다¹⁶⁾. 이러한 반응들의 정확한 발생기전은 알지 못한다. 이번 증례도 이러한 비전형적인 반응에 해당된다고 하겠다.

벌독 중의 어떠한 성분이 어떠한 경로로 호산구증가증을 동반한 맥관부종을 일으키는가는 아직까지 명확하지 않고 앞으로 보다 많은 연구가 필요하며 이러한 환자에서 곤충알레르기를 유발 원인으로 고려해야 할 것으로 생각한다.

결 론

저자들은 평소 건강하던 30세 여자환자에서 벌에 쏘인 뒤 호산구증가증을 동반한 맥관부종을 보이는 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF: Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 310: 1621-6, 1984
- 2) Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H: Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 197:321-5, 1998
- 3) Reisman RE: Insect stings. *N Engl J Med* 331: 523-7, 1994
- 4) Wolf C, Pehabeger H, Breyer S, Leiferman KM, Wolff K: Episodic angioedema with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 20:21-7, 1989
- 5) Shikiji T, Urano Y, Takiwaki H, Arase S: A case of episodic angioedema associated with eosinophilia. *J Med Invest* 44:103-8, 1997
- 6) 고원기, 윤영연, 박중원, 김준명, 강혜윤, 조상호 등: 호산구증다증과 동반된 맥관부종 1례. *천식 및 알레르기* 19: 504-8, 1999
- 7) Rothenberg ME: Eosinophilia. *N Engl J Med* 338:1592-1600, 1998
- 8) Mizukawa Y, Shiohara T: The cytokine profile in a transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol* 144:169-74, 2001
- 9) Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, Salez F, Prin L, Tonnel AB: Increased interleukin-6 production during the acute phase of the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Clin Exp Allergy* 28:491-6, 1998
- 10) Kawano M, Muramoto H, Tsunoda S, Koni I, Mabuchi H, Yachie A et al.: Absence of CD69 expression on peripheral eosinophils in episodic angioedema and eosinophilia. *Am J Hematol* 53: 43-5, 1996
- 11) Nakashima K, Skurada T, Imayama S, Masukawa S, Ember JA, Hugli TE et al.: A case of episodic angioedema associated with blood eosinophilia: upregulated C5a receptor expression on eosinophils. *Allergy* 53:320-3, 1998
- 12) Annala IT, Karjalainen ES, Morsky P, Kuusisto PA: Clinical symptoms and immunologic reactivity to bee and wasp stings in beekeepers. *Allergy* 50: 568-74, 1995
- 13) van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers SA, Bartelink AK: Hymenoptera sting challenge of 348 patients: Relation to subsequent field stings. *J Allergy Clin Immunol* 97:1058-63, 1996
- 14) Reisman RE, Livingston A: Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 84:331-7, 1989
- 15) Light WC, Reisman RE, Wypych JI, Arbesman CE: Unusual reactions following insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 59:391-7, 1977
- 16) Park JH, Kim JG, Cha SH, Park SD: Eosinophilic foreign body granuloma after multiple self-administered bee stings. *Br J Dermatol* 139: 1102-5, 1998