

벌독 아나필락시스 환자의 임상적 특성

아주의대 알레르기-면역 내과

안성균 · 김선신 · 김희연 · 남동호 · 박해심

Clinical features of bee venom anaphylaxis

Sung-Gyun Ahn, Sun-Sin Kim, Hee-Yeon Kim, Dong-Ho Nahm, and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background and objective : There has been a few case reports of anaphylaxis due to honeybee in Korea. In order to observe the clinical feature of bee sting anaphylaxis.

Moderials and methods : Six patients living in Kyunggi province area were referred under history of anaphylaxis after the bee sting. Atopy was defined by skin prick test result to common inhalant allergen. Serum specific IgE antibody to each bee antigen was detected by radioimmunoassay to identify the causative bee.

Results : All six cases were female. Three had atopy and four had combined allergic diseases such as allergic rhinitis, asthma, and urticaria. The etiologic bees consisted of yellow jacket (6 cases), paper wasp (4 cases), yellow hornet (3 cases), white faced hornet (1 case) and honey bee (1 case). Four cases had experienced anaphylaxis after ant bite and they showed positive result on specific IgE to imported fire ant. Specific immunotherapy against causative bee venom was begun using bee venom extracts from Bayer (USA) based upon results of specific IgE antibody to bee venom.

Conclusion : The yellow jacket is the most common cause of bee venom anaphylaxis in this area. Further studies will be needed to evaluate possible cross-reactivity between bee and ant venom.

Key word : Bee venom anaphylaxis, ant anaphylaxis, cross-reactivity

시 론

벌독 알레르기 증상은 경미한 전신성 두드러기 및 혈관 부종이 대부분을 차지하나, 일부에서 의식 소실이나 아나필락시스와 같은 생명이 위독한 전신성 알레르기 반응이 나타날 수 있다. 미국의 경우 전체 인구의 약 15%-25%에서 피부단자시험상 막시류목(Hymenoptera order)에 속하는 벌독에 대해 양성 반응을 보이거나, 혈중 벌독 특이 IgE치가 증가되어 있으며¹⁾, 전체 인구의 약

0.6%-4%에서 벌에 쏘인 후 전신적인 알레르기 반응을 경험하고^{2,3)} 아나필락시스로 사망하는 경우가 보고되고 있다⁴⁾. 원인벌로는 막시류목에 속하면서 꿀벌과(Apoidea family)에 속하는 양봉꿀벌(honey bee), 땅벌과(Vespoidea family)에 속하는 땅벌(yellow jacket), yellow hornet, white faced hornet, 쌍살벌(paper wasp) 등이 혼한 것으로 알려져 있으며, 개미중에는 Formicea과의 마디개미(fire ant), 왕침개미(Pachyco-

통신저자: 아주의대 알레르기-면역 내과 박해심

접수: 99년 1월 22일, 통과: 99년 2월 24일

ndyla chinensis)도 분류학적으로 동일한 목에 속한다⁶⁾. 국내에서는 꿀벌독 아나필락시스^{6,7)}와 개미(왕침개미)독 아나필락시스⁸⁾가 보고된 바 있으며, 제주도 농촌 지역의 거주민에서 설문지 조사를 통한 벌독 알레르기 유병률은 5.8%였고 이들 중 전신성 알레르기 반응의 유병률은 0.8%였다⁹⁾. 국내는 아직 벌독 아나필락시스 환자들의 임상적 특성이나 원인벌 및 이에 대한 면역요법 등에 대한 연구는 부족한 실정이다. 최근 저자들은 경기 남부 지역 거주민에서 발생한 벌독 아나필락시스 환자 6예를 경험하고 그 임상적 특성을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1995년 5월부터 1998년 10월까지 아주대학병원 알레르기-면역 내과 외래로 내원하여 벌독 아나필락시스로 진단된 환자 6예를 대상으로 하였다. 벌에 쏘인 후 발생한 피부 증상과 전신 증상으로 호흡 곤란, 혈압 강하, 의식 소실 등에 대해

병력 청취를 하였고 알레르기성 비염, 기관지천식, 약물 알레르기, 두드러기 등 흔한 알레르기 질환에 대한 병력과 개미독 아나필락시스 동반 여부를 조사하였다. 아토피 여부는 알레르기 피부단자시험을 시행하여 흔한 흡입성 항원에 히스타민에 대한 팽진의 면적비(A/H비)가 한가지 이상 2+이상 반응을 나타낸 경우로 정하였다.

2. 혈청 총 IgE 및 특이 IgE 항체 측정

혈청 총 IgE항체 측정은 AlaSTAT(DPC, LA, USA)을 이용하였고, 다섯 가지(honey bee (i1), white-faced hornet (i2), yellow jacket (i3), paper wasp (i4), yellow jacket (i5)) 벌독에 대한 특이 IgE항체는 AlaSTAT kit (DPC, LA, USA)을 이용하여 측정하였다. 동시에 imported fire ant (i70)에 대한 특이 IgE 항체도 측정하여 표준곡선에 따라 산출된 양으로 표시하였다.

3. 면역요법

혈청 특이 IgE 항체 결과와 원인벌에 대한 분

Table 1. Clinical features of the study subjects.

Patient number	1	2	3	4	5	6
Sex/Age	f/44	f/20	f/33	f/46	f/45	f/47
Atopy	P	A	A	P	A	P
Symptoms						
Urticaria	P	P	P	P	P	P
Angioedema	P	A	A	P	P	A
Dyspnea	P	A	P	P	P	P
Syncope	A	P	A	A	A	A
Shock	A	A	A	A	P	P
Allergic diseases						
Allergic rhinitis	P	A	A	A	A	P
Allergic conjunctivitis	A	A	A	A	A	P
Bronchial asthma	A	A	A	P	A	A
Atopic dermatitis	A	A	A	A	A	A
Urticaria	A	A	A	P	A	P
Drug allergy history	A	A	A	P	P	A
Ant anaphylaxis history	P	P	A	A	P	P

f : female P : presence A : absence

류학적인 관계를 고려하여 원인벌독에 대한 면역요법을 시행하였다. 벌독은 Bayer Co(USA)에서 생산된 동결건조된 항원을 이용하였다. 땅벌과 쌍살벌의 두가지 벌독 항원을 주사하는 경우가 6예 중 4예였고 땅벌만은 1예, 땅벌과 양봉꿀벌은 1예가 있었다. 고식적인 방법에 따라 초기 치료는 1주간격으로 피하 주사하였고 각 벌독의 농도를 100 μ g까지 증가시킨 후 매달 100 μ g 벌독으로 유지요법중에 있다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

6예 모두 여자였고 아토피를 지닌 환자는 3예(50%)였으며, 4예(67%)에서 알레르기성 비염, 천식 등과 같은 흔한 알레르기 질환을 동반하였으며, 전예에서 벌에 쏘인 후 수분 내 발생하는 두드러기, 혈관 부종, 호흡 곤란, 의식 소실, 속 등의 전신성 알레르기 반응을 나타내었다. 병력상 4예에서 개미에 물린 후에도 아나필락시스를 동일하게 경험하였으며 이들 중 3예에서 마디개미에 대한 특이 IgE 검사상 양성 반응이 관찰되었다(Table 1, 2). 병력상 물린 개미종을 동정하기 위해 원광대 자연 과학대 생명과학부 김병진 교수님께 의뢰한 결과 왕침개미(*Pachycondyla chinensis* (Emery, 1894))로 밝혀졌다.

2. 벌독에 대한 특이 IgE 항체치

6예 모두에서 땅벌에 대한 특이 IgE 항체가 증가되어 있었고 쌍살벌에 대한 특이 IgE 항체는 4예, yellow hornet에 대한 특이 IgE 항체는 3예, white-faced hornet 및 양봉 꿀벌에 대한 특이 IgE 항체는 각각 1예에서 증가되어 있었다(Table 2).

고 찰

벌독 알레르기 유병률은 외국의 경우 인구의 0.6-4%에서 벌에 쏘인 후 전신 알레르기 반응이 유발되는 것으로 보고되었고²⁾ 국내의 경우, 제주도 지역에서의 벌독 알레르기 유병률 조사에 의하면 두드러기, 혈관 부종과 같은 경증 알레르기 반응이 있었던 경우가 5%, 어지러움, 의식 소실 등의 심혈관계 증상이 나타난 중증 알레르기 반응이 있었던 경우가 0.8%로서 벌독 알레르기의 유병률은 5.8%로 도시 지역 거주민보다 높은 유병률을 보고하였다. 또한 성인이 소아에 비하여 유병률이 높았고 성별간이나 아토피 유무에 유병률의 차이는 없었다⁶⁾.

막시류에 속하는 곤충중 알레르기 반응을 일으키는 대표적인 곤충으로는 꿀벌과의 양봉꿀벌과 뒤영벌(bumble bee), 땅벌과의 땅벌과 yellow hornet, white-faced hornet, 쌍살벌 그리고 *Formicidae*과의 마디개미, 왕침개미 등이 있다⁵⁾. 벌독은 아민, 펩타이드와 단백질의 복합체로 구

Table 2. Specific IgE to bee venom and immunotherapy agents

Patient number	1	2	3	4	5	6
Honey bee(i1)	0.1	0.1	9.76	0.51	0.16	0.19
White-faced hornet(i2)	0.1	0.1	5.04	0.17	0.13	0.15
Yellow jacket(i3)	17.17	17.58	35.30	6.51	3.56	34.79
Paper wasp(i4)	2.36	4.1	2.93	0.16	0.89	9.9
Yellow Hornet(i5)	ND	1.85	11.58	0.67	0.75	20.15
Imported fire ant(i70)	1.81	22.6	7.32	0.13	0.5	13
Immunotherapy	yellow jacket paper wasp	yellow jacket paper wasp	honey bee yellow jacket	yellow jacket	yellow jacket paper wasp	yellow jacket paper wasp

Reference range : 0-0.7, ND : not done

Specific IgE level was presented by kU/l

성되어 있으며, 아민에 속하는 히스타민, 세로토닌, 카테콜아민 등은 혈관 확장 및 혈관 투과성을 증가시켜 붓종과 국소 부종을 유발한다. 펩타이드에는 apamin, mellitin, mast cell degranulating peptide 등이 속하며 이들은 각각 신경독성, 용혈성, 비반세포를 유리 시키는 기능을 가지고 있다. 말벌과에 속하는 벌들이 지닌 펩타이드는 키닌과 비반세포 유리능이 있는 mastoparan으로 알려져 있다. 벌독내 알레르겐 성분은 phospholipase A1, phospholipase A2, hyaluronidase, acid phosphatase 등이다^{5,10,11}. 벌독 알레르기 환자에서 알레르기 피부단자시험에서 여러 가지 종류의 벌독에 대해 양성반응을 보이는 경우가 있는데 이는 다른 종류의 벌독에 노출된 적이 있거나, 부분적으로는 다른 종류의 벌독 단백질에 대한 교차항원성때문이다. 꿀벌독과 땅벌독과 개미독과의 교차항원성은 hyaluronidase성분에 의한 것으로 보고되어 있으며 그외 대부분 각 벌간의 교차항원성도 hyaluronidase나 antigen 5s, phospholipase성분에 의한다. *Vespinae* subfamily에 속하는 땅벌과 hornet과의 교차항원성이 쌍살벌과 이들과의 교차항원성보다 크다고 알려져 있다¹⁰. 본 연구에서도 땅벌에 대한 특이 IgE 항체치가 높은 사람에서 yellow hornet이나 white-faced hornet에 대한 특이 IgE 항체치가 높았다. 이는 이들간에 교차 항원성에 의한 것으로 여겨진다.

벌독 알레르기 기전으로 제 I형 과민 반응이 관여하지만¹² 펩타이드 성분에 의한 약리적 작용이나 세포 매개에 의한 제 IV형 과민 반응도 관여한다고 알려져 있다^{13,14}. 본 연구에서도 나타난 증상은 6예에서 모두 벌에 물린 후 수분 내에 발생하는 아나필락시스였다.

벌독에 의한 감각 및 알레르기 증상 발생에 나이, 성별, 그리고 아토피 등이 관여하는 것으로 보고 있으나 이들 인자들의 역할에 대해서는 아직 논란이 많다. Chafee는¹⁵ 천식이나 건초열 환자의 각각 14%와 0.38%에서 벌독 알레르기 유

병을 보고하였으며, 다른 연구에서는 아토피군과 정상군간에 벌독 알레르기의 발생 빈도에 차이가 없었고 천식이나 건초열의 병력을 가진 군에서도 벌독 알레르기의 유병율은 증가하지 않는다고 보고하였다^{13,16}. 본 연구에서도 피부단자시험 결과에 따른 아토피 환자가 3예(50%)였다.

벌에 쏘인 후 의식이 소실되거나 아나필락시스 등 생명이 위독한 전신 알레르기 병력이 있으면서 피부단자시험 또는 RAST결과상 벌독 특이 IgE가 증명되는 경우 이들 환자의 20-60%만이 재차 벌에 쏘였을 때 알레르기 증세가 유발되나¹⁷, 이들에게서 일단 벌독에 대한 면역요법을 하는 것이 원칙이며 그 예방 효과는 95-98%이상으로 알려져 있다¹⁸. 면역요법의 기간은 3년 이상이 이상적이며, 치료전 증가된 벌독 특이 IgE가 치료기간 동안 소실되면 치료를 중단할 수 있다고 하였으나 그 이상 치료기간을 요하는 경우도 많아¹⁹ 아직 결론은 없는 상태이다. 본 연구의 6예 환자 모두 벌독 특이 IgE항체에 근거하여 Bayer회사에서 생산된 항원으로 벌독 특이 면역요법을 시행하고 있다. 5예에서 2가지이상 벌독 특이 IgE항체가 증가되어 있어 교차 항원성과 분류학적인 관계를 고려하여 두가지의 벌독 항원에 대해 면역요법을 시행하였다. 양봉업자와 장기간 벌독 면역치료를 받은 환자를 대상으로 시행한 연구에 따르면 꿀벌독 특이 IgG₄가 검출되고 IgG₄가 특이 IgE의 알레르기 반응을 차단하는 것으로 알려져 있다^{5,20}. 이들에게서 향후 벌독 특이 IgE 및 차단 항체로 알려진 IgG₄에 대한 연구도 필요하다.

한편 본 대상 환자의 4예에서 개미에 물린후에도 동일하게 아나필락시스 혹은 두드러기 및 혈관 부종을 경험하였고, 이들 중 2예에서 원인 개미에 대한 조사를 의뢰해 본 바에 따르면 왕침개미로 밝혀졌다(원광대 생물학과 김병진 교수님 소견). 현재까지 벌독과 개미독간의 교차 항원성에 관한 연구로는 벌독과 마디개미간에 교차 항원성이 보고된 바 있다²¹. 향후 왕침개미항원과 환자들이 주로 감작된 땅벌과 쌍살벌간의 교차

항원성의 가능성에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

결 론

경기 남부 지역에서 확진된 벌독 아나필락시스의 원인벌은 땅벌이 가장 흔하며 다음으로 쌍살벌, yellow hornet, white-faced hornet, 양봉꿀벌의 순이었다. 이들 중 4예에서 개미독 아나필락시스도 동반하고 있어, 향후 개미독(왕침 개미독)과의 교차 항원성에 대한 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- 1) Golden DBK, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. : Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. 100:760-6, 1997
- 2) Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervoeet D : Prevalence of allergy to Hymenoptera stings in different samples of the general population. J Allergy Clin Immunol 90:331-4, 1992
- 3) Setticone GA, Newstead GJ, Boyd GK : Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population. J Allergy Clin Immunol 50:146-50, 1972
- 4) Bernard JH : Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. J Allergy Clin Immunol 52:259-64, 1973
- 5) Valentine MD : Insect venom allergy : Diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol 73:299-305, 1984
- 6) 문희범, 강석영 : 꿀벌(Apis mellifera Linne) 독1례. 알레르기 2:30-4, 1982
- 7) 강석영, 문희범, 민경업, 최병휘, 김유영 : 중독했던 벌독 알레르기 1예. 알레르기 6:214-8, 1986
- 8) 강석영, 장석일, 민경업, 문희범, 김유영 : 개미독에 의한 전신성 알레르기 1례. 알레르기 5:183-9, 1985
- 9) 김윤근, 장윤석, 정재원, 이병재, 김희연, 손지웅 등 : 제주도 농촌지역에 거주하는 사람들에서 벌독 알레르기 유행율. 천식 및 알레르기 18:451-7, 1998
- 10) King TP: Insect allergens : Venoms, In Lockey RF, Bukantz SC (ed) : Allergen Immunotherapy P103-18 Marcel Dekker inc., New York, 1991
- 11) Habermann : Bee and wasp venoms : the biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. Science 177:314-22, 1972
- 12) Kagey Sobotka A, Valentine MD, Benton AW, Lichtenstein LM : Allergy to insect stings. I. Diagnosis of IgE-mediated Hymenoptera sensitivity by venom-induced histamine release. J Allergy Clin Immunol 53:170-84, 1974
- 13) Lesourd B, Paupe J, Thiollet M, Moulia R, Saint-Laudy J, Scheinmann P : Hymenoptera venom immunotherapy I. Induction of T-cell mediated immunity by honeybee venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 83:563-71, 1989a
- 14) Lesourd B, Paupe J, Thiollet M, Moulia R, Saint-Laudy J, Scheinmann P : Hymenoptera venom immunotherapy II. T proliferative and T suppressive activities induced by Vespula immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 83:572-80, 1989b
- 15) Chapae FH : The prevalence of bee sting allergy in allergic population, Acta Allergol (Kbh.) 25:292, 1970.
- 16) Przybilla B, Ring J, Grieshammer B : Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. Allergy 46:570-6, 1991
- 17) Hunt KJ, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM : A controlled trials of immunotherapy. N Eng J Med 299:157-61, 1978

- 18) Reisman RE, Livingston A : Venom immunotherapy : 10 years of experience with administration of single venoms and 50 ug maintenance doses. J Allergy Clin Immunol 89:1189-95, 1992
- 19) Van Halteren HK, van der Linden PWG, Burgers JA, Brtelink AKM : Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy : Follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. J Allergy Clin Immunol 100:767-70, 1997
- 20) 박중원, 남동호, 홍천수 : 꿀벌독 알레르기 환자에서의 꿀벌독에 대한 특이 IgE와 IgG4 검출. 알레르기 13:312-25, 1993
- 21) Hoffman D, Dove D, Moffitt, Stafford CT. Allergens in Hymenoptera venom XXI. Cross reactivity and multiple reactivity between fire ant and bee and wasp venom. J Allergy Clin Immunol 82:828, 1988