

사과 의존성 운동 유발성 아나필락시스 환자 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 분당서울대학교병원 내과², 서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소³

양민석^{1,3}·이소희^{1,3}·김경묵^{1,3}·권혁수^{1,3}·김덕인^{1,3}·박창한^{1,3}·손성욱^{1,3}·박흥우^{1,3}·장윤석^{1,2,3}
김선신^{1,3}·조상현^{1,3}·민경업^{1,3}·김유영^{1,3}

A Case Report of Food-dependent Exercise-induced Anaphylaxis to Apples

Min-Suk Yang^{1,3}, So-Hee Lee^{1,3}, Kyung-Mook Kim^{1,3}, Hyouk-Soo Kwon^{1,3}, Deok-In Kim^{1,3}, Chang-Han Park^{1,3}, Seoung-Wook Son^{1,3}, Heung-Woo Park^{1,3}, Yoon-Seok Chang^{1,2,3}, Sun-Sin Kim^{1,3}, Sang-Heon Cho^{1,3}, Kyung-Up Min^{1,3} and You-Young Kim^{1,3}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ²Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ³Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea

We here report a case with apple-dependent exercise-induced anaphylaxis, the first case in Korea. A 23-year-old Korean female patient presented with urticaria, angioedema, and dizziness during mountain climbing. A detailed clinical history revealed that she ingested apple 30 minutes before mountain climbing. Prick to prick skin test to apple showed a positive result. The exercise provocation test or the oral

challenge test alone showed a negative result. However, the exercise provocation test after apple ingestion resulted in severe anaphylactic reaction. She was diagnosed as having food-dependent exercise-induced anaphylaxis to apples, and was instructed to avoid exercise after apple ingestion in the future. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26: 242-245)

Key words: Anaphylaxis, Food dependent exercise induced anaphylaxis, Apple

서 론

운동에 관련된 두드러기나 아나필락시스는 사람들의 신체 활동이 증가됨과 함께 점차 인식이 늘어나고 있는 질환으로, 콜린성 두드러기(cholinergic urticaria)와 운동 유발성 두드러기 또는 운동유발성 아나필락시스(exercise induced anaphylaxis)로 크게 나눌 수 있다. 콜린성 두드러기에 비해 운동유발성 두드러기는 샤워나 발한, 체온상승 등에 의해 유발되지 않으며, 팽진의 크기가 크게 나타난다는 점에서 구

분된다.¹⁾ 운동 유발성 아나필락시스는 운동에 의해 유발되며 특정 음식물을 섭취한 후에 나타나는 경우가 있어 이 경우를 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스(food dependent exercise induced anaphylaxis)라 한다.

음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스는 1979년 Maulitz 등이 굴과 새우에 의한 증례를 처음 보고한 이래 많은 종류의 음식물에 관련된 증례가 보고되고 있으며, 지금까지 전 세계적으로 밀가루, 셀러리, 조개류, 양배추, 복숭아, 포도, 사과 등에 대한 증례가 보고된 바 있다.¹⁾ 국내에서는 1989년 Kim 등이 밀가루와 관련된 첫 증례를 보고한 후, 밀가루와 관련된 8예 및 파슬리에 관련된 예가 보고된 바 있다.²⁻⁷⁾

사과에 대한 과민반응이 운동 유발성 아나필락시스의 원인으로 밝혀진 경우는 전 세계적으로도 5예 정도로 드물게 보고되었으며, 특히 국내에서는 아직까지 보고된 바가 없다.⁸⁻¹¹⁾ 저자들은 사과에 대한 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스 환자 1예를 경험하고 유발검사로 확진하여 국내 최초로 보고하는 바이다.

본 연구는 한국과학재단 특정연구개발사업(M10310020002-05B1002-00210) 지원으로 수행되었음.

본 논문의 요지는 2006년 대한 천식 및 알레르기학회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

책임저자 : 장윤석, 경기도 성남시 구미동 300번지

분당서울대학교병원 내과, 우: 463-707

Tel: 031) 787-7023, Fax: 031) 787-7042

E-mail: addchang@snu.ac.kr

접수: 2006년 5월 24일, 통과: 2006년 7월 13일

증 례

환 자: 한○○, 여자 23세

주 소: 등산 중 생긴 두드러기, 안검 부종 및 어지럼증

현병력: 환자는 15년 전부터 복숭아를 먹으면 입안 및 입주위에 소양감 및 발적을 동반한 팽진이 생겼으며, 3년 전부터는 생밤, 양배추 등을 섭취한 후 같은 증상이 생겼다. 1년 전 환자는 햄버거를 먹고 20분 후 자전거를 타다가 상기 증상 및 두드러기, 안검 부종, 어지럼증 등이 생겨 약국에서 약을 사먹었으며 30분 후 증상 호전되기 시작하여 수 시간 만에 완쾌하였다고 했다. 환자는 한 달 전 등산가서 사과 반쪽을 먹고 산을 내려오던 중 30분 정도 지나 상기 증상 및 두드러기, 안검 부종, 손의 마비, 어지럼증 등이 동반되어 인근 응급실을 방문하였고 당시 혈압이 떨어져 상태가 심각하다는 이야기 들었다고 하였다. 증상은 월경 주기와는 무관하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항은 없었다. 복용 중인 약물은 없었으며 흡연과 음주는 하지 않았다.

진찰 소견: 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 4,980/uL, 헤모글로빈 12.2 g/dL, 혈소판 246,000/uL였고, 호산구는 1.6%였다. 생화학검사는 모두 정상소견을 보였고, 총 IgE치는 9 IU/mL였다. 흡입항원과 음식항원으로 시행한 피부단자시험은 모두 음성이었다. 이에 사과에 대한 prick to prick test를 시행하였고 결과는 양성이었다. 사과 항원에 대한 RAST (Radim, Italy) 결과는 음성이었다.

사과 조항원(crude extract)의 제조 및 사과에 대한 혈청 특이 IgE 항체의 측정: 사과를 액체 질소에서 급속 냉동한 후 믹서기로 잘게 갈아 가루로 만들고, 사과 가루와 PBS (phosphate buffered saline, pH 7.4)를 1 : 10의 비율로 혼합하여 4°C에서 24시간 동안 추출하였다. 추출 단백질 이외의 오염물과 세균을 제거하기 위하여 추출 용액을 12,000 rpm, 20분간 원심 분리한 후 상층액을 따로 분리하여 6,000~8,000 Da의 단백질이 빠져 나갈 수 있는 cellophane tube에 추출 용액을 넣은 뒤 PBS에서 48시간 동안 투석을 실시하였다. 투석이 끝나면 다시 한 번 12,000 rpm에서 20분간 원심분리를 하고, 0.2μm syringe filter를 사용하여 무균처리한 후 사과에 대한 면역효소시험을 시행하였다. 100μg/mL 농도의 항원을 microtitre plates (Dynatech, VA, USA)에 well당 50 μL씩 넣고 4°C에서 12시간 이상 작용시킨 후 이를 0.05% PBS-T (phosphate buffered saline-Tween)로 3회 세척하였다. 비특이적 결합을 방지하기 위해 3% BSA-PBST (bovine serum albumin-phosphate buffered saline Tween)를 각 well당 350μL씩 넣어 상

온에서 1시간 작용시켰다. 이후 환자 및 대조군의 혈청을 각 well 당 50μL씩 넣어 상온에서 2시간 작용시킨 후 PBS-T로 3회 세척하였다. 이후 biotin labeled goat anti-human IgE 항체(Vector Lab. Berlingham, CA, USA) 1 : 1,000 v/v를 well 당 50μL씩 투여하여 2시간 동안 작용시킨 후 3회 세척하였다. 여기에 streptavidin-peroxidase (Sigma Co. St. Louis, MO, USA) 1 : 1000 v/v를 well당 100μL씩 투여하여 30분간 작용시킨 후 3회 세척하였다. 발색제 (ABTS: 2,2'-azinobis-3-ethyl-benzthiazoline sulphuric acid in a citrate phosphate buffer)를 well당 100μL씩 넣고 상온에서 10분간 발색 후 2 mol/L sodium azide 100μL로 발색을 중지시키고 automated microplate reader를 이용하여 410 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 음성 대조군의 평균 흡광도에 2배의 표준 편차치를 더하여 cut-off치(0.207)를 산출하여, 그 이상인 경우를 양성 반응으로 간주하였다. 환자 혈청의 평균 흡광도는 0.289로 양성 소견이었다.

유발검사 소견: 유사질환과 감별하고 확진하기 위하여 다음과 같이 3단계의 유발 검사를 1주일 간격을 두고 시행하였다.

1) **동유발검사:** 총 10분간의 자유달리기를 시행하여 폐기능 및 혈압의 변화를 관찰하였으나 이상 소견은 관찰되지 않았다.

2) **사과의 경구유발검사:** 사과를 1/8쪽부터 시작하여 조금씩 용량을 증가시키며 폐기능 및 혈압의 변화를 관찰하였으나 사과 한 개(260 g)를 다 먹을 때까지 아무런 변화가 없었다.

3) **사과 섭취 후 시행한 운동유발검사:** 사과 반쪽(110 g)을 섭취하고 30분 후 총 10분간의 자유달리기를 시행하였다. 6분 후 눈의 가벼운 소양감을 호소하였으나, 이외 특이 증상이 없던 환자는 운동 10분 후 눈과 전신의 소양감과 함께 안구 충혈 및 안검의 혈관 부종을 보여 검사를 중단하였다. 환자는 목이 조여 오는 것 같다고 하며 심한 오심 및 쥐어짜는 듯한 복통을 호소하였고 담즙색의 구토를 하였다. 혈관 부종도 점차 진행하였고 의식 수준은 혼미해졌다. 당시 환자의 말초 산소 포화도는 98%, 혈압은 수축기 80 mmHg, 이완기 40 mmHg였고 심박수는 분당 124회였으며 호흡수는 분당 24회였다. 환자는 epinephrine 0.3 mg 피하 주사 2회와 pheniramine maleate 45.5 mg 및 methylprednisolone succinate 125 mg 정주, dopamine 지속 정주한 후 서서히 호전되어 30분 후 혈압은 상승되었고 한 시간쯤 지난 후 쥐어짜는 듯한 복통도 호전되었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 환자는 사과의 섭취를 피하도록 교육을 받았으며 또한 부득이하게 사과를 먹게 되었을 때는 적어도 6~8시간 이상은 안정할 것을 교육 받았다. 또 유사시에 투여할 수 있도록 자가 주입용 휴대용 에피네프린을 처방 받

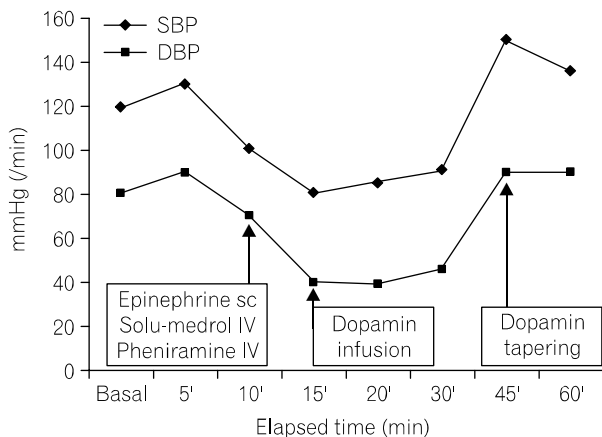


Fig. 1. Change of blood pressure during exercise provocation test after apple ingestion. SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

고 투여방법을 교육 받았다. 또한 운동을 할 때는 반드시 동반자와 함께 할 것을 교육 받았으며 이후 더 이상의 증상 발현은 없었다.

고 찰

아나필락시스란 두드러기, 혈관부종, 인두 및 후두부종, 천명, 호흡곤란, 저혈압, 쇼크, 심전도 상의 이상소견, 오심, 구토 및 심한 복통 등의 증상을 나타내는 치명적인 제1형, 즉시형 과민반응으로 음식물이나 운동에 의해서도 유발된다.¹²⁾

1979년 Maulitz 등이 굴 및 새우를 먹은 후 달리기를 하다가 발생한 아나필락시스를 보고하였고 당시에는 이를 지연성 음식물 과민반응의 일종으로 추측하였다. 그러나 1980년에 Sheffer 등에 의해 운동 자체만으로도 아나필락시스가 발생할 수 있음이 밝혀지면서 운동 유발성 아나필락시스라는 용어가 처음으로 도입되었다. 이어서 1983년 Kidd 등이 음식물 섭취 후 일정시간 내에 운동을 하다가 발생한 아나필락시스 4예를 모아 보고하면서, 처음으로 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스라는 용어를 사용하였으며, 연관된 음식물의 규명이 가능한 경우를 특이적, 그렇지 못한 경우를 비특이적이라고 구분하였고 후자를 운동 의존성 음식물 유발성 아나필락시스라고 명명하였다.^{12,13)}

음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스는 매우 드문 질환이며 현재까지 이 질환의 유병률에 대한 연구는 주로 일본에서 보고된 바 있는데 1994년 Tanake가 설문조사를 통하여 보고한 바로는 초등학생 0.06%, 중학생 0.13%였으나 이는 유발시험 등을 통해 확진되지 않아 신빙성이 높지 않다.¹⁴⁾ 2001년 Aihara 등이 요코하마의 고등학생 76,229명을 대상으로 한 설문조사에서 13명이 발견(0.017%)되었는데,

이 중 5명에서 모두 유발검사 양성반응이 확인되어 전자에 비해 결과의 신빙성은 더 있는 것으로 생각된다. 13명 중 11명이 남학생으로 남자에서 압도적으로 많이 발견되었으나, 특정 지역 중 특정 인종의 특정 연령층에서만 조사했다는 한계가 있다.¹⁵⁾

운동 유발성 아나필락시스는 운동에 의해서 활성화된 비반세포에서 분비된 여러 화학 매체들에 의해서 발생한다고 알려져 있다. 이는 운동 시에 혈중 히스타민의 농도가 증가하고, 동시에 피부 비반세포의 탈과립이 관찰된다는 사실 등을 근거로 하고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 그러나 현재까지 이 질환에서 음식물과 운동의 상호 연관성에 대한 병태 생리학적 연구는 미흡한 상태이다. 대부분의 환자에 있어 피부단자 시험과 혈청 특이 IgE 항체 검사에서 원인 음식물에 대한 IgE 항체가 존재함을 증명할 수 있어, 원인 음식물에 포함된 특정 항원의 흡수와 반응이 운동에 의해 촉진되고 이러한 항원과 IgE의 반응이 결국 운동을 포함한 다른 자극들에 대한 비반세포의 화학 매체 분비 역치를 낮추어 증상을 발생시킨다는 가설들이 제기되었을 뿐이다.^{1,13)} 그러나 이러한 잠복성 알레르기 발현설만으로는 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스의 약 20~30%까지 보고되고 있는 비특이적 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스를 설명하기가 어렵다. 따라서 자율신경의 부조화, gastrin의 분비에 의한 비반세포의 매체 분비 유발, 혈류분포의 변화 등 비면역성 기전이 함께 관여할 것이라는 주장이 대두되고 있다.¹⁹⁾ 증상의 발현에 영향을 미치는 인자로는 원인 음식물의 섭취량, 운동량 그리고 아스피린을 복용한 경우 유발이 더 잘 된다는 보고가 있다.²⁰⁾ 그 외에도 습도, 온도, 환자의 전신 상태, 월경주기 등과 증상 발현과의 관계가 있음이 알려져 있다.^{4,5,19)}

진단을 위해서는 임상 증상에 대한 자세한 병력 청취가 필요하며, 원인 음식물을 섭취시킨 후 운동 유발 검사를 시행하여 증상이 유발되면 확진할 수 있다. 특이적 음식물 의존성 운동 유발성 아나필락시스는 제1형 과민반응이 관여할 것으로 추정되고 있기 때문에, 의심되는 환자는 해당 음식물 항원에 대한 피부단자검사, 특이 IgE 항체 검사를 필수적으로 시행하여야 한다. 또한 의심이 되는 피부단자검사가 음성 결과가 나왔을 때, prick to prick skin test를 통해서 원인 항원에 대한 검증을 시행하는 것이 도움이 되는데, 그 이유는 일반적으로 음식물항원에 대한 피부단자검사보다 prick to prick skin test가 훨씬 더 민감한 것이 알려져 있기 때문이다.

본 증례에서도 원인 음식물로 생각되는 사과에 대한 피부단자검사나 RAST 검사에서는 음성반응이 나왔으나 prick to prick skin test에서 양성소견을 보여 그 유용성을 다시 한 번 확인할 수 있었다. 또한 사과에 대한 RAST 검사에서는 음성반응이 나왔으나, 사과로 직접 추출하여 조항원을 만들어 시

행한 ELISA 검사에서 사과 항원 특이 IgE가 검출되어, 피부단자시험 방법뿐 아니라 *in vitro* 검사 간에 예민도에 차이가 있음을 알 수 있었다. 일반적으로 RAST 검사법이 좀더 예민한 방법으로 알려져 있으나 *in vitro* 검사 결과에서 차이가 난 이유로 항원 조제 과정의 차이로 인한 epitope의 차이이거나 *in vivo* 결과에서 유추할 수 있듯이 원인 항원 성분이 보다 쉽게 변성(degradation)되는 부분일 가능성에 대해 고려할 수 있다. 이 증례에서는 사과 섭취 후 시행한 운동 유발 검사에서 증상이 재현되어 확진할 수 있었다.

치료는 아나필락시스에 준하여 시행하며, 예방적으로 항히스타민제 등을 사용하는 것은 효과가 없는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 경구 disodium cromoglycate가 예방에 도움이 된다는 보고도 있으나 임상적으로 적용하기는 무리가 있다.²⁰⁾ 따라서 본 증례와 같이 원인 음식을 회피하도록 교육하고 운동 시 주의점과 응급 시 사용할 수 있는 휴대용 에피네프린을 처방하는 것이 일반적인 치료법이라 할 수 있겠다. 본 증례의 환자는 사과의 섭취를 피하도록 교육을 받았으며 또한 부득이하게 사과를 먹게 되었을 때는 적어도 6~8시간 이상은 안정할 것을 교육 받았고 유사시에 투여할 수 있도록 자가주입용 휴대용 에피네프린을 처방 받고 투여방법을 교육 받았다. 또한 운동을 할 때는 반드시 동반자와 함께 할 것을 교육 받았으며 이후 더 이상의 증상 발현은 없었다.

결 론

저자들은 아나필락시스 증상으로 내원한 환자에서 사과 의존성 운동 유발성 아나필락시스를 유발검사를 통하여 경협하고 문헌 고찰과 함께 국내 최초로 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Gerld WV, James TC Li. Exercise induced urticaria and anaphylaxis. Mayo clin Proc 1997;72:140-7
- Kim MK, Ki MD, Min KU, Kim YY. A case of food (wheat flour)-dependent exercise-induced anaphylaxis. Allergy 1989;9:161-5
- Lee BJ, Ban JW, Kim YK, Cho SH, Min KU, Kim YY. Three cases of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Korean J Asthma Allergy Clinic Immunol 2003;23:84-9
- Lee KS, Lim MS, Kim MK. Food (Wheat flour)-dependent exercise-induced anaphylaxis in asthmatics: Related with the amount of wheat flour and exercise. Korean J Asthma Allergy Clinic Immunol 1999;19:724-9
- Kim JH, Lee JI, Yang BY, Anh SJ, Park SJ, Kim SY, et al. A case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis developed only in winter. Korean J Med 2005;69:330-4
- Ko YI, Choi IS, Chung SU, Cho S. Clinical feature of adult patients with anaphylaxis associated with food in Gwangju and Chonnam area. Korean J Med 2004;24:217-23
- Jeon KW, Kim C, Kim YK, Kang MS, Bong JD, Ki SY, et al. A case of parsely-dependent exercise-induced anaphylaxis. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 1998;18:728-32
- Anibarro B, Dominguez C, Diaz JM, Martin MF, Garcia-Ara MC, Boyano MT, et al. Apple-dependent exercise-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 1991;11:757-66
- Morimoto K, Hara T, Hide M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to ingestion of apple. J Dermatol 2005;32:62-3
- Mathlier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Responsibility of food in exercise-induced anaphylaxis; 7 cases. Ann Dermatol Venerol 2002;129:694-7
- Sanchez-Morillas L, Iglesias CA, Zapatero RL, Reano MM, Rodriguez MM, Martinez MMI. Exercise induced anaphylaxis after apple intake. Allergol Immunopathol 2003;31:240-3
- Sheffer AL, Austin KF. Exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1980;66:106-11
- Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1983;71:407-11
- Tanaka S. An epidemiological survey on food-dependent exercise-induced anaphylaxis in kindergartners, schoolchildren and junior high school students. Asia Pac J Public Health 1994;7:26-30
- Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, et al. Frequency of food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior high school students. J Allergy Clin Immunol 2001;108:1035-9
- Sheffer AL, Sotor NA, McFadden ER, Austen KF. Exercise induced anaphylaxis: A distinct form of physical allergy. J Allergy Clin Immunol 1983;71:311-6
- Casale TB, Keahey TM, Kalinr M. Exercise induced anaphylaxis syndrome JAMA 1986;225:2049-53
- Sheffer AL, Tong AKF, Murphy GF, Lewis RA, McFadden ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. J Allergy Clin Immunol 1985;75:479-84
- Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise induced anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol 2002;129:19-26
- Juji F, Suko M. Effectiveness of disodium cromoglycate in food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case report. Ann Allergy 1994;72:452-4