

벌독 아나필락시스 환자에서 과거 벌자상 알레르기반응 병력과 특이 IgE 항체 검사 결과의 분석

전남대학교 의과대학 알레르기내과학교실 및 의과학연구소

김영일 · 박상훈 · 윤지희 · 고영일

Clinical Significance of Past History on the Preceding Reaction to Bee Sting and Specific IgE Antibody to Bee Venom in Patients with Bee Sting Anaphylaxis

Young-Il Kim, Sang-Hun Park, Jee-Hee Yoon and Young-Il Koh

Department of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, Research Institute of Medical Sciences, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background: Severity of allergic reactions to bee venoms may depend on the degree of previous sting reactions. Tests for venom-specific IgE antibodies are frequently positive in patients with allergic sting reactions.

Objective: We studied the clinical significance of preceding reactions and serum-specific IgE antibodies in patients with bee sting anaphylaxis.

Method: Nine patients with bee sting anaphylaxis were included. Details in the current anaphylaxis and previous reactions were retrospectively obtained. Venom-specific IgE antibodies were measured by using ImmunoCAP in 6 patients.

Result: Seven (78%) of 9 patients had preceding reactions.

Details in the reactions were available in 5 patients who were stung by the same bee or family as the current stings. Four (80%) patients of these 5 patients had experienced only large local reactions or systemic cutaneous reactions from the preceding stings. With regard to specific IgE antibodies, 2 (33%) of the 6 patients were negative for the same venoms as in the preceding stings.

Conclusion: Bee venom-induced anaphylaxis can occur although preceding reactions are local or mild systemic ones. Tests for venom-specific IgE antibodies can be negative in patients with bee sting anaphylaxis. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:202-208)

Key words: Hymenoptera, Anaphylaxis, Immunoglobulin E

서 론

벌독에 의한 알레르기반응은 국소적(local reaction) 및 전신적 반응(systemic reaction)으로 구분되고, 전신적 알레르기반응은 미국과 유럽에서 인구의 0.3~7.5%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며,^{1,2)} 국내에서는 한 지역에서 5.8%의 유병률이 보고되어 있다.³⁾ 전신적 반응은 대부분 즉시형 과민반응으로 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스(anaphylaxis) 등을 나타내고, 드물게 지연성 과민반응으로 혈청병, 뇌염, 신경병증, 신장병증, 사구체신염, 심근염 등을 나타내기도 한다.⁴⁾ 전신적

반응을 보인 벌독 알레르기 환자들 중 20% 정도는 아나필락시스 반응으로 응급실로 내원하기도 한다.⁵⁾

아나필락시스인 경우 사망할 수 있고, 외국 경우 1년간 백만 명당 0.03~0.48명 정도로 사망률이 보고되어 있으며,¹⁾ 알려지지 않는 사망 환자 수를 고려한다면 실제 사망률은 더 높을 것으로 추정된다.²⁾ 국내의 경우 매년 가을이면 벌초 작업과 관련하여 벌에 쏘인 후 사망하는 사례를 대중매체를 통하여 접할 수 있다. 국내에서 반복적인 봉침시술과 관련되어 벌자상에 의한 중증 아나필락시스가 발생하여 사망한 증례도 보고되었다.⁶⁾ 벌독 아나필락시스의 임상적 연구를 통해 중증 또는 치명적 아나필락시스 발생을 예방하는 것이 중요할 것으로 보인다.

국내에도 벌독 알레르기 환자들의 임상적 특징에 관한 연구가 보고되어 있다.⁷⁻⁹⁾ Kim 등⁸⁾은 벌에 쏘여 응급실로 내원한 벌독 아나필락시스 환자의 임상적 특징을 분석하고 벌에 쏘인 과거력이 있는 경우에 중증 아나필락시스가 잘 발생한

책임저자 : 고영일, 광주시 동구 학동 8

전남대학교병원 내과, 우: 501-757

Tel: 062) 220-6580, Fax: 062) 225-8578

E-mail: yikoh@chonnam.ac.kr

투고일: 2010년 3월 1일, 심사일: 2010년 5월 18일

게재확정일: 2010년 7월 11일

다고 보고하였고, Hur 등⁹⁾은 8년 동안의 벌독 알레르기 환자의 데이터를 분석하였고 벌독 알레르기 과거력 유무와 아나필락시스 발생과 관련성이 없다고 하였다. 그러나 과거 벌독 알레르기반응의 중증도에 따라 아나필락시스 발생 유무 또는 중증도가 다르게 나타날 수도 있다. 과거에 덜 심한 전신 반응을 보인 경우에 벌에 반복하여 쏘였을 때 중증 아나필락시스가 더 잘 발생하는 것으로 보고되기도 하였다.¹⁰⁻¹²⁾ 아나필락시스로 사망한 환자의 약 반수는 과거 벌에 대한 알레르기반응을 경험하지 않는 것으로도 알려져 있다.¹³⁾ 따라서 과거 벌독 알레르기반응이 심하지 않는 경우 아나필락시스 전신반응을 나타낼 가능성이 높다. 그러나 과거 벌독에 대한 알레르기반응이 심할수록 나중에 벌독 알레르기 전신반응이 잘 나타나는 것으로도 알려져 있어,¹⁴⁾ 과거 벌독 알레르기반응의 중증도와 현재 아나필락시스 발생 유무 또는 중증도의 관련성에 대해서 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

한편 벌독 알레르기에서는 진단 또는 면역요법을 시행할 목적으로 혈청 벌독-특이 IgE를 측정한다. 국내에서도 Ahn 등⁷⁾ 또는 Hur 등⁹⁾이 벌독 알레르기 환자에서 벌독-특이 IgE를 측정하여 임상적 의의를 보고하기도 하였다. 그러나 특이 IgE는 과거 벌독 알레르기반응이 없더라도 양성으로 나타난 경우가 있고,¹⁵⁾ 반대로 벌독 아나필락시스에서 특이 IgE가 음성으로 나올 수도 있다.¹³⁾

저자들은 벌독에 의한 아나필락시스 환자를 대상으로 과거 벌독에 의한 알레르기반응에 대한 자세한 병력을 얻고 혈청 벌독-특이 IgE를 측정하여, 벌독 아나필락시스에서 과거 벌독 알레르기반응 양상과 혈청 벌독-특이 IgE의 임상적 의의를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2008년 9월까지 1년 9개월 동안 벌독과 관련하여 아나필락시스로 응급실로 내원 또는 알레르기내과로 입원하였거나 인근병원에서 응급치료 후 검사를 위해 알레르기내과 외래로 방문한 성인 환자 9예를 대상으로 하였다.

2. 임상 데이터 수집

진료기록지를 통하여 연령, 성별, 흡연력, 과거 알레르기 질환 및 동반 질환 병력, 과거 벌독 알레르기반응의 임상양상, 현재 벌독 아나필락시스 임상양상에 대한 데이터를 후향적으로 분석하였다. 임상양상은 벌에 쏘인 후 증상 종류, 증상 발현까지의 시간, 원인별 종류, 쏘인 신체 부위 및 시점, 관련 작업 또는 환경, 치료약물 등을 포함하였다. 진료기록지에서 얻을 수 없는 정보는 전화통화를 통하여 얻었다.

3. 벌독 알레르기반응과 아나필락시스 및 중증도 정의

벌독에 의한 알레르기반응은 국소적 반응과 전신적 반응으로 분류하고, 국소적 반응은 벌에 쏘인 부위에 국한된 10 cm 이상 직경 부종으로 정의하였다.¹⁶⁾ 전신적 반응은 벌에 쏘인 부위에 관계없이 전신에 나타나는 피부증상(두드러기, 혈관부종, 홍조), 호흡기증상(호흡곤란, 천명, 후두부종, 기도수축), 심혈관증상(저혈압, 실신, 실금), 위장관증상(복통, 구토) 등을 말하는 것으로, 피부전신증상(cutaneous systemic reaction)은 다른 증상 동반 없이 피부증상만을 나타내는 경우,¹⁴⁾ 아나필락시스는 벌에 쏘인 후 수분에서 수 시간 이내에 피부증상, 호흡기증상, 심혈관증상, 위장관증상 4가지 증상 중 최소한 2가지 이상이 나타난 경우로 정의하였다.¹⁷⁾ 아나필락시스 중증도 분류는 경증 및 중등도 아나필락시스는 호흡기 또는 위장관 증상은 있으나 수축기 혈압 90 mmHg 이상, 호흡수 분당 25회 이하, 정상 Glasgow Coma Scale 점수인 경우로, 중증 아나필락시스는 의식소실, 실신, 어지러움증 등이 있거나 혈압 90 mmHg 이하, Glasgow Coma Scale 점수 15 이하인 경우, 또는 호흡기 증상이 있으면서 청색증, 협착음, 후두부종, 호흡수 25회 이상인 경우로 정의하였다.¹⁸⁾

4. 혈청 벌독-특이 IgE 측정

환자 혈청을 얻어 꿀벌(Honeybee), 말벌[노랑말벌(Yellow hornet), 흰머리말벌(White-faced hornet)], 땅벌(Yellow jacket), 쌍살벌(Paper wasp) 등 5가지 벌독에 대한 특이 IgE 항체를 ImmunoCAP[®] (Phadia AB, Uppsala, Sweden)으로 측정하였다. 특이 IgE 항체는 0.35 kU/L 미만인 경우는 음성으로 간주하였다.

결 과

1. 환자 특성

대상환자 9예의 연령은 41~66세로 평균 52±8년(표준편차)이었다. 성별로는 남자 7예(78%), 여자 2예(22%)로 남성이 더 많았다. 흡연은 5예(56%)에서 하였고, 거주지 별로는 도시 6예(67%), 농촌 3예(33%)이었다. 알레르기 질환 과거력은 5예(56%)에서 있었고, 천식 2예, 비염 1예, 해열진통제에 의한 약물 알레르기 1예, 번데기 또는 옷에 의한 음식물 알레르기가 2예 있었다. 기저 질환으로 고혈압이 2예, 협심증 및 심부전이 1예에서 동반되었다. 고혈압이 있는 환자 중 1예는 칼슘길항제를, 협심증과 심부전을 가진 1예는 안지오텐신전환효소억제제를 복용하고 있었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Patient No.	Age (yrs)	Sex	Smoking	Allergic diseases	Comorbid diseases
1	50	M	Yes	None	Hypertension
2	52	M	Yes	None	None
3	52	M	No	Rhinitis	None
4	44	M	No	None	None
5	41	M	Yes	Food and drug allergy	None
6	66	F	No	Asthma	None
7	60	F	No	Food allergy	Cardiac failure
8	49	M	Yes	Asthma	None
9	58	M	Yes	None	Hypertension

M = male; F = female.

Table 2. Clinical details on the current episodes of anaphylaxis

Patient No.	Causes	Sting sites	Time (min)*	Signs and symptoms	Severity
1	HO	Hand	5	UA, RS, CVS, GIS	S
2	HO	Scalp, Thigh	5	UA, RS, CVS	S
3	YJ	Hand	30	UA, RS, CVS	S
4	HO, YJ	Chest	30	UA, RS, CVS	S
5	YJ	Hand	20	UA, RS, CVS, GIS	M
6	HB	Hand	5	UA, CVS, NS	S
7	YJ	Scalp	60	UA, CVS	S
8	HO	Scalp, Nose	10	UA, RS, NS	S
9	HO	Neck	10	UA, RS, GIS	S

*Means the elapsed time between bee-sting and onset of anaphylactic signs and symptoms. HO = yellow hornet or White-faced hornet; YJ = yellow jacket; HB = honeybee; UA = urticaria and angioedema; RS = respiratory symptoms; CVS = cardiovascular symptoms; GIS = gastrointestinal symptoms; NS = neurological symptoms; M = mild to moderate; S = severe.

2. 아나필락시스의 임상 양상

환자 또는 보호자의 기억과 판단에 근거하여 말벌에 쏘인 경우가 5예(56%), 땅벌에 4예(44%), 꿀벌에 1예(11%)가 있었으며, 벌에 쏘인 신체부위는 손이 4예(44%), 얼굴 및 목이 4예(44%), 가슴 1예(11%), 다리 1예(11%)였다. 벌에 쏘인 후 증상 발현까지 걸린 시간은 5~60분으로 모두 1시간 이내였고, 평균 19±6분을 나타냈다. 아나필락시스 증상은 두드러기, 혈관 부종 등 피부증상이 9예(100%) 모두에서 관찰되었고, 호흡곤란, 후두부종 등 호흡기증상이 7예(78%), 저혈압, 쇼크 등 심혈관증상이 7예(78%), 오심, 구토, 복통 등 위장관증상이 3예(33%), 의식소실 같은 신경계증상이 2예(22%)에서 관찰되었다. 증상의 중증도는 경증 및 중등도 1예(11%), 중증은 8예(89%)였다(Table 2). 시기별로는 8월이 5예(56%), 9월이 2예(22%), 3월과 4월이 각 1예(11%)씩 빈도를 보였고, 관련된 작업 또는 환경은 벌초가 3예(33%), 등산이 3예(33%), 논일 또는 밭일이 2예(22%), 한봉 작업이 1예(11%)이었다.

3. 과거 벌독 알레르기반응 및 이와 관련된 아나필락시스 임상 분석

과거 벌에 쏘였던 병력을 가진 환자는 전체 9예 중 7예(78%)였고, 벌에 쏘인 후 10년이 지나지 않은 경우는 3예(43%)였으며, 4예(57%)는 10년 이상이 지났다. 2예(증례 3과 4)는 과거 벌에 쏘인 과거력이 없다고 하였다. 벌에 쏘인 과거력이 있는 7예 중 꿀벌에만 쏘인 경우는 2예, 말벌에만 쏘인 경우는 2예, 땅벌에만 쏘인 경우는 2예, 말벌, 땅벌, 꿀벌 모두에 쏘인 경우가 1예 있었다. 현재 아나필락시스를 일으킨 벌 종류와 동일한 벌에 쏘였던 경우는 증례 2, 5, 6, 7, 8이었고, 증례 9는 과거에는 땅벌에 쏘였고 현재 말벌에 쏘였으나 땅벌과 말벌 간 교차반응성을 고려하여¹⁴⁾ 동일한 벌로 판단하여 총 6예로 간주하였다. 이들 중 과거 벌에 쏘인 후 증상으로는 국소적 반응만을 경험하였던 2예(33%)였고, 피부 전신반응만을 경험하였던 환자는 2예(33%), 아나필락시스를 경험하였던 경우는 1예(17%)에서 관찰되었고, 나머지 1예는 벌에 쏘인 기억은 있지만 반응양상을 기억하지 못하였다. 따라서 동일한 벌에 반복 노출되고 과거 벌독 알레르기 양상을

확인할 수 있었던 5예 중 4예(증례 2, 7, 8, 9)에서 과거 국소적 반응 또는 피부 전신반응만을 경험하였다고 반복 노출시 아나필락시스가 발생되었다. 이들 4예 중 3예(75%)는 과거 벌에 쏘인 후 10년 이상이 지난 상태에서도 발생하였다(Table 3).

4. 벌독-특이 IgE 반응 및 임상 분석

벌독-특이 IgE는 6예에서 측정되었고, 모두에서 꿀벌과 (Apidae) 또는 말벌과(Vespidae)에 양성을 보였다. 증례 1은 현재 말벌에 쏘인 후 아나필락시스가 발생하였지만 말벌-특이 IgE 검사에는 음성이고, 꿀벌, 땅벌, 쌍살벌 등에는 양성을 보였다. 과거력상 꿀벌에 쏘인 적이 있었다. 증례 2는 현재 말벌에 쏘였고 말벌-특이 IgE에 양성을 보이고, 꿀벌, 땅벌, 쌍살벌에도 양성을 보였다. 과거에도 말벌에 쏘인 적이 있었다. 증례 3은 현재 땅벌에 쏘였으나 땅벌-특이 IgE에는 음성이고, 말벌과 꿀벌에 양성을 보였다. 과거에 벌에 쏘인 적은 없었다. 증례 4는 현재 말벌과 땅벌에 동시에 쏘였고 말벌-특이 IgE와 땅벌-특이 IgE에 모두 양성을 보이고, 꿀벌과 쌍살벌에도 양성을 보였다. 과거에 벌에 쏘인 적이 없었다. 증례

5는 현재 땅벌에 쏘이고 땅벌-특이 IgE에 양성을 보였고, 말벌, 쌍살벌, 꿀벌에도 양성을 보였다. 과거에 말벌, 땅벌, 꿀벌에 쏘인 적이 있었다. 증례 6는 현재 꿀벌에 쏘이고 꿀벌-특이 IgE에 양성을 보이고, 땅벌, 말벌, 쌍살벌에도 양성을 보였다. 과거에 꿀벌에 쏘인 적이 있었다. 따라서 최근 아나필락시스를 일으킨 벌 종류와 일치하는 벌독-특이 IgE를 가지고 있는 경우는 6예 중 4예(증례 2, 4, 5, 6; 67%)이었다(Table 2, 4). 이들 4예 중 1예(증례 4)에서는 과거 원인 벌에 노출된 적이 없었다(Table 3, 4). 총 6예 중 2예(33%, 증례 1과 3)에서 현재 쏘인 벌에 대한 특이 IgE가 없는 경우에도 아나필락시스가 발생하였다(Table 2, 4). 증례 5를 제외한 5예(83%)에서 병력상 벌에 노출된 적이 없었으나 벌독-특이 IgE는 양성이었다(Table 2~4).

과거 벌독 알레르기반응 유무와 특이 IgE 유무를 근거로 판단하여 볼 때 증례 1과 3은 현재 아나필락시스 원인벌에 대해 과거에 노출된 적도 없고 원인 벌독-특이 IgE에도 음성을 보인 환자들이었다. 말벌에 쏘여 아나필락시스를 일으킨 증례 1은 땅벌-특이 IgE에 양성을 보이고, 땅벌에 쏘여 아나필락시스를 보인 증례 3은 말벌에 양성을 보였다(Table 2~4).

5. 치료 및 추적관찰

9예 중 7예는 본원 응급실로 바로 내원하여 아나필락시스 치료를 받았고 모두 에피네프린, 항히스타민제, 전신성 스테로이드를 투여 받았다. 응급실로 내원한 7예 중 호전된 후 타병원으로 전원된 1예를 제외하고 6예는 모두 응급치료로 호전되어 퇴원하였으며, 응급실 재원시간은 평균 22±3시간이었다. 모든 환자에서 향후 아나필락시스 발생 시 사용할 수 있도록 예방 목적으로 휴대용 에피네프린을 처방하였고 사용방법에 대해서 교육을 받았다. 2예는 인근 병원에 내원하여 응급치료를 받고 본원 알레르기내과 외래로 내원하였고, 이들에게도 휴대용 에피네프린이 처방되었다. 벌독-특이 면역주사요법은 특이-IgE가 측정된 6예 환자 중 증례 2, 4, 5, 6에서 가능하다고 판단하였고, 증례 5와 6에게 추천하였으나 필요성을 인식하지 못하고 거부하였다. 그러나 다시 벌독

Table 3. Clinical features of the previous sting reactions

Patient No.	Causes	Sting reactions	Elapsed time since the sting
1	HB	Large local reaction	<10 years
2	HO	Large local reaction	>10 years
3	-	-	-
4	-	-	-
5	HB, HO, YJ	Not available	>10 years
6	HB	Anaphylaxis	<10 years
7	YJ	Cutaneous systemic reaction	>10 years
8	HO	Cutaneous systemic reaction	<10 years
9	YJ	Large local reaction	>10 years

HO = yellow hornet or White-faced hornet; YJ = yellow jacket; HB = honeybee. Patients 3 and 4 had no previous bee sting histories.

Table 4. Venom-specific serum IgE levels of 6 patients

Patient No.	Yellow hornet	White-faced hornet	Yellow jacket	Paper wasp	Honeybee
1	<0.35	<0.35	0.44	0.73	0.67
2	3.84	13.00	16.90	38.00	1.05
3	<0.35	1.22	<0.35	<0.35	0.38
4	22.40	13.00	11.60	0.79	0.41
5	41.90	29.90	32.20	10.90	26.10
6	<0.35	0.39	0.73	0.55	68.20

IgE levels are expressed as kU/L (reference range <0.35).

알레르기반응이 발생하면 면역요법을 고려해 볼 수 있다고 대답하였다. 추적관찰에서 모든 환자들은 최근 1~2년 동안 벌에 쏘인 적이 없다고 대답하였다.

고 찰

본 연구는 성인 벌독 아나필락시스 환자에서 과거 벌독에 국소적 반응 또는 피부전신반응 만을 경험하였더라도 반복하여 동일 벌독에 노출되었을 때 심한 아나필락시스가 발생하고, 더구나 이러한 중증 전신적 반응은 벌에 쏘인 후 10년이 경과한 후에도 가능함을 보여주었다. 따라서 벌독 알레르기 증상으로 국소적 반응 또는 피부전신증상 만을 보인 경우라도 향후 벌독 회피를 포함하여 벌독 알레르기반응에 대한 예방적 요법을 고려하는 것이 안전할 것으로 생각된다.

동일 벌에 반복하여 쏘였을 때 나타나는 전신적 반응의 정도는 과거 알레르기반응의 정도에 따라 다르게 나타날 수 있다. 과거 반응 정도가 심할수록 전신적 반응이 발생할 가능성이 높아진다. 성인의 경우 과거 국소적 반응 만을 보인 경우에 10%에서, 피부전신반응 만을 보인 경우는 10~20%, 아나필락시스 반응을 경험한 경우는 40~60%에서 전신적 반응을 나타내는 것으로 보고되어 있다.¹⁴⁾ 그러나 본 연구에서는 동일한 벌에 반복 노출되고 과거 벌독 알레르기 임상 양상을 확인할 수 있었던 아나필락시스 환자의 80%에서 과거 벌독 알레르기반응이 국소적 반응 또는 피부전신반응 만을 경험했던 것으로 확인되었다. 더구나 증례 3과 4에서는 과거 벌독 알레르기반응을 경험한 적이 없었지만, 감작된 벌에 쏘여 아나필락시스가 발생하기도 하였다.

본 연구는 대상 환자수가 적고 아나필락시스 환자만을 대상으로 후향적으로 과거 알레르기반응 양상을 분석하였기 때문에, 과거 반응 양상에 따른 아나필락시스 발생률을 정확히 예측하기가 어려울 수 있다. 벌독에 국소적 반응 또는 피부전신반응만을 경험한 환자를 대상으로 전향적으로 장기간 추적 관찰을 하여 아나필락시스 발생률을 분석하거나 봉침으로 유발검사를 시행하여 아나필락시스 발생을 분석해 본다면, 과거 반응 양상에 따른 아나필락시스 발생률을 정확히 측정할 수 있을 것이다. 그러나 본 연구를 보면 과거 벌독에 대한 반응이 국소적 반응 또는 가벼운 전신 반응이었다 하더라도 동일 벌에 반복하여 쏘였을 때 아나필락시스가 발생할 가능성이 낮지 않음을 알 수 있다. 과거 벌독 알레르기반응 없이 감작만 되어 있는 정상인에서도 벌에 쏘였을 때 17% 정도는 전신적 반응을 나타낸다.¹⁹⁾ 한편 피부전신반응과 아나필락시스를 포함한 모든 전신적 반응의 정도는 과거 반응이 심할수록 잘 발생한다고 하더라도 중증 전신반응인 아나필락시스의 발생률은 본 연구의 결과에서처럼 과거 국소적

또는 가벼운 전신적 반응을 보인 경우에 더 잘 발생할 가능성도 있다. 최근 한 연구에서 과거 덜 심한 전신 반응을 보인 경우에 중증 아나필락시스가 더 잘 일어나는 것으로 보고되었다.¹⁰⁾ Lockey 등¹¹⁾과 Solley 등¹²⁾도 과거 반응이 덜 심한 경우 생명을 위협할 정도의 아나필락시스가 나타날 가능성이 높다고 하였다. 또한 벌독 아나필락시스로 사망한 환자들 중 반 수는 과거 벌독에 대한 알레르기반응을 경험하지 않은 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 이러한 현상을 설명할 수 있는 가설로는 “booster 효과”를 생각해 볼 수 있다. 즉 처음 벌독에 노출시에는 특이 IgE 반응이 없거나 약하지만, 반복하여 벌독에 노출되면 점차적으로 특이 IgE 반응이 강해져서²⁰⁾ 중증 전신반응을 나타낼 수 있을 것이다. 그러나 정확한 기전을 알기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

본 연구의 대상 환자들이 아나필락시스 발생이 증가할 수 있는 다른 위험 인자들을 가지고 있어, 과거 국소적 반응 또는 가벼운 전신 증상 만을 경험했더라도 심한 아나필락시스를 나타냈을 가능성도 생각해 볼 수 있다. 최근 한 보고는 기저치의 혈청 트립신분해효소(trypsinase) 수치가 높으면 중증 아나필락시스가 잘 발생하는 것으로 보고하였다.¹⁰⁾ 과거 벌독에 국소적 반응 또는 가벼운 전신 증상 만을 보였던 경우라도 만약 기저치의 혈청 트립신분해효소가 증가되어 있으면 아나필락시스가 잘 발생할 수 있을 지도 모른다. 이외에도 말벌과에 쏘였거나, 고령, 남성, 안지오텐신전환효소억제제 복용 등이 중증 아나필락시스 위험성을 증가시키는 것으로 보고되었다.¹⁰⁾ 과거 국소적 반응 또는 가벼운 전신증상 만을 보이고 최근 아나필락시스를 경험한 환자들은 모두 말벌과 땅벌 등의 말벌과에 쏘였고, 연령은 49~60년이었으며, 대부분 남성이었고(75%), 안지오텐신 전환효소억제제 약물을 복용하고 있는 경우도 1예에서 관찰되었다.

본 연구에서는 과거 국소적 반응 또는 가벼운 전신증상 만을 보인 환자 중 75%는 벌에 쏘인 후 10년 이상이 지난 상태에서 발생하였다. 일반적으로 과거 반응 이후 시간이 지남에 따라 전신적 반응의 발생률은 점차적으로 감소한다. 즉 벌독 피부반응시험 또는 혈청 특이 IgE 검사를 통해 감작율을 분석하여 보면 10년 정도 지나면 환자의 25~50% 정도에서 음성으로 전환되고,¹⁴⁾ 벌에 쏘인 후 전신적 반응은 과거 반응 이후 7~10년 정도 지나면 25% 정도에서 발생한다.²¹⁾ 시간이 지남에 따라 전신적 반응의 발생 빈도 수가 감소한다 하더라도, 본 연구를 보면 적지 않은 수에서 장기간이 지나도 벌독 아나필락시스 반응이 발생할 수 있음을 알 수 있다.

본 논문에서 증례 1과 3은 병력상 과거에 원인 벌에 노출된 적도 없고 원인 벌독-특이 IgE가 음성임에도 불구하고 아나필락시스가 발생하였다. 과거 벌독 알레르기의 기왕력 정보는 환자의 기억에 의존하여 얻은 것이기 때문에 정확하지

않을 수 있다. 특히 너무 어린 시절 벌에 쏘인 경우는 성인이 되면 본인은 기억할 수 없지만, 부모님에 의해 벌에 쏘인 것이 알려진 경우도 있다.¹⁵⁾ 또한 환자가 쏘인 벌의 종류를 명확하게 식별하지 못했을 가능성도 있다. 환자가 말벌이라고 말하였지만 말벌이 아닐 수도 있고, 반대의 경우도 가능할 것이다. 따라서 환자의 병력만으로 얻는 정보는 한계가 있어 과거에 아나필락시스를 일으키는 원인 벌에 쏘인 적이 없다고 하더라도 실제로는 쏘였을 수도 있다. 그리고 혈청에서 원인 벌독-특이 IgE가 음성인 경우라도 피내검사에서 양성일 수 있다. 혈액 특이 IgE 검사는 피부시험 결과보다 민감도가 낮아 실제로는 원인 벌에 감작되어 있더라도 위음성으로 나올 가능성이 있다.¹³⁾ 한편 벌독 아나필락시스는 벌독에 대한 감작 없이도 즉 IgE 매개성이 아닌 비면역학적인 기전에 의해 발생할 수도 있다.¹³⁾ 무증상 비만세포증(subclinical mastocytosis)에서는 벌침에 의한 비특이적 자극만으로도 비만세포에서 다량의 히스타민 등이 분비되어 아나필락시스를 나타낼 수 있다.^{22,23)} 본 연구에서는 기저치의 혈청 트립신분해효소를 측정하지 않았지만, 벌독에 감작이 되어 있지 않는 경우 기저치 혈청 트립신분해효소를 측정하여 전신비만세포증의 가능성을 점검하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

반대로 병력상 벌독에 노출된 적이 없더라도 특이 IgE에 양성을 보인 경우도 있었다. 사람의 기억에 한계가 있기 때문에 벌에 쏘였더라도 환자가 기억을 못하는 경우도 있을 수 있다.¹⁵⁾ 실제로 벌에 노출이 되지 않았다면 교차반응성을 생각해 볼 수 있다. 즉 벌독-특이 IgE는 흡입성 또는 식물성 관련 등의 식물성 항원 또는 탄수화물 결정기(carbohydrate determinants) 등과 교차 반응이 가능한 것으로도 보고되어 있다.^{24,25)} 또한 벌독 사이의 교차반응성도 고려해 볼 수 있다.¹⁴⁾ 말벌과 땅벌 간 교차반응성의 존재를 고려한다면 예를 들어 과거에 말벌에는 쏘이지 않고 땅벌에만 쏘인 경우라도 땅벌 뿐 만 아니라 말벌에도 특이 IgE가 양성으로 나타날 수 있다. 꿀벌과 말벌 간에도 약 10% 정도에서는 교차반응이 가능하고, 말벌과 쌍살벌 간에 50% 정도는 교차반응성이 존재하는 것으로 알려져 있다. 과거 벌독 알레르기반응이 없더라도 성인의 20% 이상에서 벌독에 대해 감작이 존재하는 것으로 보고되어 있다.¹⁵⁾

본 연구에서 벌독 아나필락시스는 8~9월에 주로 발생하였고, 벌에 쏘인 부위는 손, 얼굴, 목 등이 많았다. 대상 환자들이 벌초, 등산, 논밭 작업 중에 말벌 또는 땅벌에 쏘였기 때문에 늦여름 및 가을철에 손, 얼굴, 목 등의 신체 부위가 쉽게 벌에 노출되었을 가능성이 높아 보인다.

벌독 아나필락시스는 향후 예방이 매우 중요하다. 특히 여름과 가을에 야외 활동시 벌에 쏘이지 않도록 특히 얼굴, 목, 손 등이 노출되지 않도록 신경을 써야 한다. 본 연구의 대상

환자들을 추적관찰 하였을 때 퇴원 이후 현재까지는 벌에 쏘이지 않았다고 하였다. 벌독 아나필락시스 환자는 만약 벌에 쏘여 아나필락시스 증상이 나타나면 자가 주사할 수 있도록 휴대용 에피네프린을 처방 받고 사용 방법을 교육 받는 것이 중요하다.¹⁴⁾ 본 연구에서는 모든 증례에서 휴대용 에피네프린을 처방 받았다. 한편 장기적인 관점에서 볼 때 적응증이 되는 경우 벌독-특이 면역주사요법이 벌독 아나필락시스를 예방하는 가장 효과적인 방법이다.^{13,14)} 본 연구에서는 벌독-특이 IgE 검사를 시행한 6예 중 4예가 적응증이 되는 것으로 판단되었고, 이중 2예에서 면역요법을 추천 받았으나 모두 면역요법을 거부하였다. 면역요법의 적응증이 되는 경우는 면역요법의 필요성을 더 적극적으로 설명할 필요가 있을 것으로 생각된다. 특히 본 연구에서처럼 과거 국소적 반응 또는 가벼운 전신 증상만을 경험하였다 하더라도 벌독 알레르기 진단되었을 경우, 특히 중증 아나필락시스를 일으킬 위험 인자를 가지고 있다면 면역요법을 고려해 보는 것도 좋을 것으로 생각된다.

그러나 본 연구는 후향적 연구이면서 대상 환자 수가 9예로 너무 적다는 근본적인 한계점을 가지고 있어서, 본 연구 결과에 대한 신뢰성이나 재현성에 문제가 있을 가능성도 고려해 볼 수 있다. 향후 국내 다기관 공동 연구를 통해 더 많은 벌독 알레르기 환자를 대상으로 벌독 아나필락시스에 대한 임상적 분석 및 위험인자에 대한 연구를 통해 본 연구 결과를 확인할 필요가 있을 것으로 보인다. 벌독 아나필락시스 발생 위험인자에 대한 임상적 연구는 궁극적으로 벌자상에 의한 중증 또는 치명적 아나필락시스의 발생을 예방하는데 도움이 될 것이다.

결 론

과거 벌독에 국소적 반응 또는 피부전신반응만을 경험하였더라도 반복하여 동일 벌에 노출 시 중증 아나필락시스 발생이 가능하며, 더구나 10년이 지난 다음에도 아나필락시스가 발생할 수 있기 때문에, 과거에 벌독에 가벼운 알레르기 증상만을 보였더라도 벌독 알레르기에 대한 예방적 요법을 고려하는 것이 안전할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Biló BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:330-7
- 2) Graft DF. Insect sting allergy. *Med Clin North Am* 2006;90: 211-32
- 3) Kim YK, Jang YS, Jung JW, Lee BJ, Kim HY, Son JW, et al. Prevalence of bee venom allergy in children and adults living in

- rural area of Cheju Island. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1998;18:451-7
- 4) Light WC, Reisman RE, Shimizu M, Arbesman CE. Unusual reactions following insect stings. Clinical features and immunologic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:391-7
 - 5) Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:643-9
 - 6) Lee SH, Kang HR, Kim JH, Park SH, Kim CH, Hwang YI, et al. A fatal case of bee venom anaphylaxis to bee sting after repeated honeybee acupuncture. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:313-6
 - 7) Ahn SG, Kim SS, Kim HY, Nahm DH, Park HS. Clinical features of bee venom anaphylaxis. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:492-7
 - 8) Kim JC, Kim SC, Kim YS, Kim CH, Do HH, Lee BS, et al. Clinical study of anaphylactic patients with bee stings who visited the emergency department. *J Korean Soc Emerg Med* 2005;16:403-9
 - 9) Hur GY, Kim JE, Ye YM, Suh CH, Nahm DH, Park HS. Clinical features of bee venom allergy. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:145-50
 - 10) Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-54
 - 11) Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370-81
 - 12) Solley GO. Stinging and biting insect allergy: an Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:532-7
 - 13) Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:261-72
 - 14) Golden DB: Insect allergy, In Adkinson NF Jr(ed.): Middleton's allergy principles & practice. 7th ed. p 1005-1017, Modby, Philadelphia, 2009
 - 15) Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240-4
 - 16) Annala I. Bee venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1682-7
 - 17) Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-- Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7
 - 18) Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-6
 - 19) Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760-6
 - 20) Okano M, Nishizaki K, Satoskar AR, Yoshino T, Masuda Y, Harn DA, Jr. Involvement of carbohydrate on phospholipase A2, a bee-venom allergen, in in vivo antigen-specific IgE synthesis in mice. *Allergy* 1999;54:811-8
 - 21) Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:831-6
 - 22) Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Muller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11-5
 - 23) Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153-4
 - 24) Aalberse RC, Koshte V, Clemens JG. Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:356-64
 - 25) Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wohrl S, et al. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1045-52