

민트에 의한 아나필락시스 1례

아주의대 알레르기-면역내과

서유진 · 김선신 · 임홍석 · 이수결 · 이영목 · 남동호 · 박해심

A case of mint flavor-induced anaphylaxis in an asthmatic patient

Yu-Jin Suh, Sun-Sin Kim, Hong-Suk Lim, Soo-Keul Lee, Young-Mok Lee,

Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

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

There are few reports on aggravation of asthma by mint flavor although it is a common ingredient of many products. A 40-year-old male patient with aspirin-sensitive asthma experienced anaphylaxis after using a gargle that contained mint flavor. Skin prick tests and ELISA for serum specific IgE to mint showed negative responses. Challenge tests with mint oil and menthol were positive and the immediate bronchoconstriction was completely inhibited by premedication with cromolyn sodium. These findings suggest that mast cells may be involved in the pathogenesis of mint-induced asthma or anaphylaxis. To our knowledge, this is the first case of mint-induced anaphylaxis. It is important to alert physicians to the possibility of aggravation of asthmatic symptoms or the development of anaphylaxis by mint flavor. (**J Asthma Allergy Clin Immunol 22: 137-41, 2002**)

Key words : anaphylaxis, asthma, mint flavor

서 론

민트 또는 페퍼민트(*Mentha piperata*)는 음식, 사탕, 치약 등에서 향료로 흔히 사용되는 재료로 소화불량, 근육통 및 비염 등에 민간요법으로도 사용된다. 민트가 포함된 치약을 사용한 후 호흡곤란이 악화된 환자의 보고는 있었으나 현재까지 민트에 의한 아나필락시스의 보고는 없었다. 저자들은 아스피린 과민성 기관지천식으로 진단된 환자가 민트를 포함한 가글린을 사용한 후 호흡곤란 및 아나필락시스가 발생한 증례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 40세, 남자, 이OO

주 소 : 호흡곤란

현병력 : 내원 5년 전부터 시작된 호흡곤란이 악화되어 응급실을 경유하여 내원하였다. 환자는 2년 전에 기관지천식으로 진단 후 지속적인 약물치료에도 불구하고 호흡곤란으로 수 차례 입원 치료를 받았다. 과거력상 민트향이 포함된 치약으로 이를 닦을 때 또는 껌을 씹거나 사탕을 먹을 때 호흡곤란을 경험하였다. 환자는 본원에서 아스피린 과민성 천식으로 진단 후 외래에서 추

통신저자 : 아주의대 알레르기-면역내과 박해심

경기도 수원시 팔달구 원천동 산5 (☎ 442-721)

e-mail : hspark@madang.ajou.ac.kr

접수 : 2001년 10월 12일, 통과 : 2001년 12월 3일

적관찰 중이었으며 흡입용 스테로이드 (budesonide 800 $\mu\text{g}/\text{일}$), 흡입용 기관지 확장제, 경구용 테오필린으로 치료 받았으나 간헐적인 천식 발작을 경험하였다. 응급실 내원 40분전 가그린으로 입안을 헹군 후 심한 호흡곤란과 의식소실로 응급실에 내원하였다.

과거력 : 부비동 수술외 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

직업력 : 기계제작소에서 컴퓨터 부품 등을 조립.

이학적 소견 : 양측 폐야에 천명음이 청진되었음.

검사실 소견 : 내원시 응급실에서 시행한 생체징후상 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 96 회/분, 호흡은 32 회/분, 체온은 37.4°C이었다. 말초혈액내 백혈구는 6,300/ mm^3 이었고, 이중 호산구는 567/ mm^3 이었으며, radiomunoassay 법으로 측정된 혈청 총 IgE치는 229 IU/ml이었다. 흉부 X-선 검사상 정상 소견이었고 부비동 사진상 범부비동염 소견이 관찰되었다. 내원시 시행한 80종 알레르겐에 대한 피부단자시험상 *D. pteronyssinus*에 양성 소견(3+)을 보였으나 RAST 검사상 특이 IgE항체는 음성 소견을 보였다.

폐기능검사 및 기도가역성 검사 : 기도가역성을 증명하기 위해 기관지 확장제, 항히스타민제 등 검사에 영향을 줄 수 있는 모든 약물을 검사 시작 24시간 전부터 중단하였고 salbutamol (200 μg) 흡입 전후의 폐기능을 측정하였다. Salbutamol 흡입 전 FEV₁이 2.98 L에서 흡입 후 3.60 L로 20.5% 증가하여 가역적인 기도폐쇄소견을 보였다.

아스피린 기관지유발시험 : 먼저 생리식염수를 흡입시킨 3분 후 폐기능 검사를 시행하여 이때의 FEV₁을 기준으로 하였다. 검사시약으로는 lysine-aspirin을 (영진제약, 서울) 50 mg/ml, 75 mg/ml, 150 mg/ml, 300 mg/ml의 농도로 준비하여 낮은 농도에서부터 dosimeter (Devilbiss Co. Somerset, Penn.)를 이용하여 평

상 호흡으로 5회 흡입시킨 3분 후 폐기능 검사를 시행하였다. 환자는 50 mg/ml의 농도를 흡입한 5분 후 FEV₁이 2.48 L에서 2.25 L (33.8%)로 감소하는 심한 천식 반응을 보였다. 설파이트, 소듐 벤조에이트, 및 타트라진 경구 유발시험 : 음식 첨가물에 대한 과민성을 증명하기 위해 sodium metabisulfite 40 mg, 100 mg을 준비하여 낮은 용량에서부터 투여하고 30분, 60분, 90분, 120분에서 폐기능 검사를 하여 투여전과 비교하였다. 100 mg 투여 30분 후 FEV₁이 투여전 3.36 L에서 2.49 L (25.9%)로 감소한 양성 반응을 보였다. 한편, benzoate (400 mg)와 tartrazine (50 mg) 투여후에는 폐기능소견상 뚜렷한 변화가 없었다.

항료 추출물의 제조 : 환자의 병력상 증상과 연관성이 높은 건조된 페퍼민트 (Lavendar, UK)를 잘게 자르고 갈아서 증류수 (1:10 w/v)와 혼합하여 24시간 동안 4°C에서 원심분리하였다. 원심분리후 얻은 상층액을 분리하여 4°C에서 phosphate buffer solution으로 48시간 동안 투석시키고 Nalgen syringe filter (Rochester, New York, NY)로 여과과정을 거친 후 분리된 용액을 유발시험에 사용하였다.

페퍼민트 추출물을 이용한 혈청 특이 IgE의 측정 : 특이 IgE항체는 민트 추출물을 이용하여 면역효소법으로 측정하였다. 항원의 농도는 예비실험을 통하여 정한 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 하였고 96-well assay plate (Corning, New York, NY, USA)를 이용하여 well당 각 100 μl 씩 투여하여 상온에서 12시간 작용시킨 후, 이를 PBST (phosphate buffered saline and 0.1% Tween 20)로 3회 세척하고, 비특이적 결합을 방지하기 위하여 3% BSA-PBST (bovine serum albumin tween phosphate buffered saline)를 각 well당 350 μl 씩 넣어 2시간 작용시켰다. PBST로 3회 세척 후 여기에 환자의 혈청을 3% BSA-PBST로 1:5 v/v으로 희석 후, well당 50 μl 씩 상온에서 3시간 작용시켰다. 다시

PBST로 세척 후 biotin-labelled goat anti-human IgE 항체 (Vector Lab, Burlingame, CA, USA) 1:1000 v/v 희석액을 well당 50 μ l씩 넣고 1시간 30분간 작용시킨 후 3회 세척하였다. 여기에 1:1000 v/v으로 희석시킨 streptavidin-peroxidase (Sigma, St. Louis, MO, USA)를 각 well당 50 μ l씩 투여하여 30분간 작용시킨 후 5회 세척하였다. 발색제 (TMB : 3-3'-5-5'-tetramethylbenzidine 1 tablet, phosphate citrate buffer 10ml, 30% H₂O₂ 2 μ l)를 각 well당 100 μ l씩 넣고 상온에서 10분간 발색 후 동량의 H₂SO₄로 발색을 중지시키고 plate reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 음성 대조군의 평균 흡광도에 2배의 표준편차치를 더하여 양성 반응의 cut-off치를 산출하여, 그 이상인 경우를 양성 반응으로 간주하였다.

페퍼민트 추출물을 이용한 피부단자시험 및 항원 특이 유발시험 : 피부단자시험 및 유발시험에 영향을 줄 수 있는 모든 약물을 검사 시작 24시간 전부터 중단하고 페퍼민트 추출액 (1: 10 w/v)과 양성 대조액 (0.1% 히스타민), 음성 대조액(생리식염수)을 사용하여 피부시험을 시행하였다. 피부단자시험상 페퍼민트의 농도를 1:1, 1:10, 1:100, 1:1000으로 하였을 때 모두 음성이었으나 피내시험상 페퍼민트의 농도가 1:1에서 10 $\times$ 8/ 37 $\times$ 30 mm으로 양성 반응을 보였다(히스타민 반응 : 16 $\times$ 10/ 52 $\times$ 37 mm).

특이 기관지유발시험 : 특이 기관지유발시험은 Subiza 등²⁴⁾이 보고한 방법에 따라서 시행하였다. 첫째날, 위약을 흡입한 결과 두드러기, 비염, 호흡곤란 등의 증상 및 혈압 변화는 없었으며, 폐기능검사상 기도폐쇄 소견도 없었다. 복용했던 약물을 24시간 중단한 후 둘째날, 페퍼민트로 유발시험을 시행하였다. 치약의 2 mg에 포함된 페퍼민트 오일 (100% essential oil, Ashleigh and Bunwood, England) 8 ml과 멘톨 11

mg은 불수용성이므로 50% 알코올 2 ml에 녹였다. 기본적인 폐기능검사 후 페퍼민트 8 ml로 입안을 행구게 한 후 5분, 10분, 그리고 1시간 간격으로 5회 폐기능 검사를 하였다. 8 ml에 반응을 보이지 않았으나 16 ml로 입안을 행구 10분 후 FEV₁이 2.96 L에서 2.24 L (24.3%)로 감소하여 조기 천식 반응을 보였으나, 두드러기, 비염, 호흡곤란 등의 증상 및 혈압의 강하는 없었으며, 유발시험 후 5시간까지 관찰하였으나 더 이상 폐기능 감소는 관찰되지 않았다.

셋째날에 멘톨을 11 mg을 투여했을 때 반응이 없었으나, 22 mg 투여 5분 후 FEV₁이 3.04 L에서 2.21 L (27.3%)로 감소하여 조기 기관지수축반응을 보였으나 두드러기, 비염, 호흡곤란 등의 증상 및 혈압의 변화는 없었으며, 유발시험 후 5시간까지 관찰하였으나 폐기능의 변화는 관찰되지 않았다.

Cromolyn 투여 후 멘톨에 의한 항원 특이 유발시험 : 넷째날, 멘톨이 기관지천식 또는 아나필락시스를 악화시키는 병인기전 중 비반세포가 관여하는지를 관찰하기 위해 멘톨로 유발검사를 시행하기 30분 전 cromolyn sodium (Intal[®])을 2회 (10 mg) 흡입하였다. FEV₁이 3.39 L에서 최대 3.02 L (10.9%)까지 감소하여 조기 기관

Table 1. Constituents of Garglinmint

Sodium fluoride	20mg
Polyoxylhydrogenated 40 castor oil (Glycerol polyethylene glycol oxystearate)	300mg
Sodium lauryl sulfate	100mg
Citric acid	3mg
1,2-benzisothiazol-3(2H)-one 11-dioxide	20mg
Methyl hydroxybenzoate	34mg
Propylhydroxybenzoate	17mg
Zinc chloride	10mg
Mint flavor	trace
Blue dye	trace
Distilled water	trace

지 수축 반응이 완전히 억제되는 현상을 보였다.

치료 및 경과 : 적극적인 회피요법과 흡입용 부신 피질 스테로이드, 흡입용 기관지 확장제 및 흡입용 크로몰린제를 포함한 지속적인 투약으로 현재 천식 증상없이 외래에서 추적관찰 중이다.

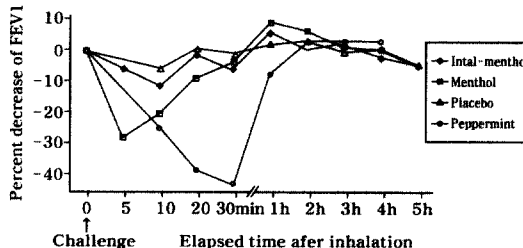


Fig 1. Percent decrease of FEV₁ after inhalation challenges with placebo, peppermint, menthol, and pre-treatment with cromolyn sodium before menthol.

고 찰

페퍼민트 (이하 민트)는 spearmint와 wintergreen의 hybrid으로 서구에서는 경증 천식의 민간요법으로 사용되어지고 있으나, 저자들은 민트를 포함한 치약과 가그린을 사용했을 때 기관지천식 및 아나필락시스가 발생한 증례를 경험하고 이를 보고하고자 한다. 지금까지 치약에 포함된 민트향에 의해 기관지천식이 악화되는 증례의 보고는 드물며 민트향에 의해 아나필락시스가 유발된 증례는 국내외에 없었다. 본 증례의 경우 환자가 응급실에 내원하기 전에 사용한 가그린에 민트 (소량)가 포함되어 있었고 과거력상 민트를 함유한 제품 (치약, 껌, 사탕)을 사용했을 때 기관지천식 증상이 악화된 병력이 있어, 본 연구자들은 민트와 민트의 구성성분 중 하나인 멘톨로 유발시험을 시행하였다. 유발시험 방법은 의심되는 물질로 입안을 행구었는데, 민트 오일 및 멘톨이 불수용성이므로 50% 에탄올에 혼합하여 사용하였다. 입안을 행구 후 5분, 10분, 5시간까지 1시간마다 폐기능 검사를 시행하였으며 민트 오일 및 멘톨 모두에 초기 기관지수축반응이 관찰되었다. 이러한 사실은 민트향이 천식 증상

악화를 유발할 수 있음을 나타낸다.

민트에 의해 유발된 기관지천식은 1990년 치약 사용 후 기관지천식 증상이 악화된 여자 환자에 대한 보고가 있었다¹⁾. 환자는 페퍼민트를 포함한 껌을 씹거나 치약을 사용하면 호흡곤란을 호소하였으며, 치약을 이용하여 유발시험을 시행했을 때 기관지수축반응이 관찰되었고, 민트가 포함되지 않은 치약으로 동일하게 기관지유발시험을 했을 때에는 기관지수축반응이 관찰되지 않았다. Subiza 등²⁾은 치약의 향을 내는 구성성분 중 anethole, eucalyptol, spearmint oil과 peppermint oil 등이 기관지수축반응을 유발하는지 이중맹검시험을 시행하였다. 이 보고서에서도 spearmint oil, peppermint oil과 멘톨로 입안을 행구는 유발시험을 시행하여 유의한 기관지수축반응을 관찰하였다. 이를 다시 크로몰린으로 전처치한 후 동일한 방법으로 멘톨로 유발시험을 시행하였을 때, 초기 기관지수축반응이 완전히 억제되었으며, 후기 반응은 관찰되지 않았다. 이때, spearmint oil, peppermint oil과 멘톨로 시행한 피부단자시험은 음성 반응을 보였으며, ELISA로 측정된 특이 IgE항체는 검출되지 않았다.

한편 Kawane 등^{3,4)}은 민트에 의해 증상이 악화된 기관지천식 환자 3명 모두가 아스피린 과민성 천식 환자이었음을 보고하면서 이들의 관련성에 대해 아스피린, 벤조에이트, paraben 등은 멘톨의 화학구조와 유사하여 아스피린 과민성 기관지천식 환자에서 민트 과민성이 높다고 주장하였다. 본 증례도 아스피린 과민성 천식 환자에서 민트 과민증이 발생하였다. 현재까지 민트에 의해 악화된 기관지천식 환자에 대한 보고가 적어 아스피린 과민성 기관지천식 환자에서 민트 과민성이 더 흔한지에 관해서는 결론짓기 어려우며, 더 많은 증례의 축적이 필요하다고 생각한다.

민트에 의해 유발된 기관지천식과 아나필락시스에 대한 병인기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 본 증례 및 다른 보고에서²⁾, cromolyn 흡입제

로 전처치 후 멘톨로 유발시험을 시행했을 때, 조기 기관지수축반응이 완전히 억제되는 결과로 미루어 볼 때, 비반세포가 병인기전에 관여할 것이라 생각된다. 그러나 피부단자시험 및 본 연구실에서 시행한 여러 차례의 ELISA에는 혈청 특이 IgE 항체가 검출되지 않아 IgE-매개 반응의 가능성은 낮을 것으로 생각된다. 향후 그 병인기전에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

민트는 특유한 향이 있어 많은 제품의 첨가물로 사용되어지고 있는데 기관지천식 환자가 원인 없이 증상 악화가 심한 경우 악화의 원인 물질을 검색할 때 본 증례와 같이 민트를 포함한 제품의 사용을 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 이는 기관지천식 뿐 아니라 아나필락시스의

유발 물질이 될 수 있음을 고려해야 할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Spurlock BW, Dailey TM: Shortness of (fresh) breath: toothpaste-induced bronchospasm. N Engl J Med 323: 1845-6, 1990
- 2) Subiza J, Subiza JL, Valdivieso R et al: Toothpaste flavor-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 90: 1004-06, 1992
- 3) Kawane H: Toothpaste-induced bronchospasm [letter]. N Engl J Med 324: 1515, 1991
- 4) Kawane H: Aspirin-induced asthma and artificial flavors. Chest 106: 654-5, 1994