

혈청병 양상을 나타낸 벌독 알레르기 2예

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

배인규·정용근·마정은·이승준·김현욱·김동욱·박진웅·조유지·박동준·정이영

Two Cases of Serum Sickness Reaction Induced by Bee Stings

In-Gyu Bae, Yong Geun Jeong, Jeong Eun Ma, Seung Jun Lee, Hyun Ok Kim, Dong Wook Kim, Jin Yong Park, Yu Ji Cho, Dong Jun Park and Yi Yeong Jeong

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

The usual reactions after an insect sting are mild redness and swelling at the stinging site, and the most serious reaction is anaphylaxis. There have been isolated reports of late-onset reactions, such as vasculitis, nephritis, neuritis, and serum sickness, occurring in association with an insect sting. Late-onset reactions, including serum sickness, occur much less frequently. We report 2 individuals who developed serum sickness reaction after bee stings. A 35-year-old male, a family member of beekeeper, had stung frequently. About 10 days after bee stings, he complained of fever,

migratory polyarthralgia, erythematous skin rash, and myalgia. High levels of specific IgE to bee venom were detected by the radioallergosorbent test (RAST). The other patient was a 25-year-old male who presented with urticaria, angioedema, arthralgia, myalgia, fever, and skin rash about 7 days after a bee sting. He also had high titers of specific IgE to bee venom. We here report two cases of serum sickness reaction caused by bee stings. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2006;26:254-258)

Key words: Serum sickness, Bee venom, Specific IgE, Insect sting

서 론

벌에 의한 자상 후의 벌독 알레르기 증상은 즉시형 반응(4시간 이내)과 지연형 반응(4시간 이후)으로 구분할 수 있으며 각각 자상 부위의 국소적 반응과 심한 전신적 염증반응으로 나타난다.¹⁾ 국소적 반응은 자상 부위의 부종, 동통, 발적으로 대부분의 환자에서 나타나며 전신적 반응은 호흡기계, 심혈관계를 침범할 수 있는 아나필락시스로 지역간, 계절별, 정보수집방법, 벌독에의 자상 정도에 따라 차이가 있으나 유럽에서는 0.5~3.3%, 미국과 호주의 응급실 방문환자 연구보고에서는 각각 15%, 17.5%의 빈도로 나타난다고 한다.²⁾ 벌독 알레르기의 유병률은 0.15%에서 3.9%까지 다양하게 보고되고 있다.³⁻⁵⁾ 국내의 경우 1998년 Kim 등⁶⁾이 제주도 농촌 지역에 거주하고 있는 소아와 성인을 대상으로

벌독 알레르기 유병률을 조사한 결과 5.8%로 도시 지역보다 높은 유병률을 보고하였다. 벌독 알레르기 증상으로 아나필락시스와 같은 즉시 반응 외에 드물게는 수 시간, 수 일이 경과한 이후 나타나는 지연형 반응으로 신우신염, 신경염, 심근염, 혈관염,⁷⁾ 혈청병⁸⁾ 등이 있다. 혈청병은 비단백질성 약물, 곤충 독, 알레르겐 추출물, 호르몬 등에 의해 발생하며 일반적으로 자상 후 약 7~14일경에 발열, 전신 쇠약감, 피부 발진, 관절통, 근육통, 위장관 장애, 전신적 림프절염 등의 임상증상을 나타낸다. 이전에 감작이 되어 있었던 경우에는 수일 이내에도 발생할 수 있다. 벌독에 의한 혈청병은 흔하지 않으며, 국내에서는 2002년도에 첫 번째 증례 보고가 있었다.⁹⁾ 이에 저자들은 벌에 의한 자상 후 전형적인 혈청병 증상을 나타낸 벌독 알레르기 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 자: 김○○, 35세, 남자

주 소: 피부발진, 발열, 다발성 관절통

책임저자: 정이영, 경남 진주시 칠암동 90
경상대학교 의학전문대학원 내과학교실, 우: 660-702
Tel: 055) 750-8826, Fax: 055) 758-9122
E-mail: dr202202@yahoo.co.kr
접수: 2006년 7월 26일, 통과: 2006년 9월 7일

현병력: 평소 건강하던 환자가 10일 전에 꿀벌에 의해 무릎과 얼굴에 4군데 자상을 당한 후 내원 당일에 미만성 홍반성 피부발진, 발열, 다발성 관절통, 전신 쇠약감과 근육통을 주소로 내원하였다.

과거력: 환자는 부모님이 양봉업을 하고 있어 평소에 꿀벌에 쏘인 경험이 있으나 벌에 쏘인 부위에 국소적인 발적 및 부종 외에 특이 소견 없이 자연 소실된 경력이 있다. 그 외 천식, 비염, 아토피 피부염과 같은 알레르기 질환의 과거력이나, 음식 및 약물 알레르기의 병력은 없었다.

사회력, 가족력: 20갑년의 흡연력이 있었고, 화물차 운송업에 종사하였으며, 특이할 만한 알레르기 질환의 가족력은 없었다.

이학적 소견: 환자는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 혈압 130/90 mmHg, 호흡수 24회/분, 맥박수 84회/분, 체온 39.5°C였다. 미만성 홍반성 피부발진(Fig. 1)과 다발성 관절통이 관찰되었으며, 급성 염증을 일으킬 만한 감염 질환은 발견되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 도말 검사에서 백혈구 수는 9,500/ μ L이었고 호산구 수는 760/ μ L(총 백혈구수의 8%)로 증가되었으나, ESR과 CRP의 수치는 모두 정상이었다. 간기능 검사는 정상소견을 보였고, 요검사에서 단백뇨나 혈뇨는 없었다. 보체 수치 측정에서 C3와 C4는 각각 161 mg/dL와 38.9 mg/dL로 정상수치였고, 혈청 총 IgE치는 1,000 IU/mL 이상(nL: 1~183)으로 증가되었다. Radioallergosorbent test (RAST)로 검사한 꿀벌(honey bee)에 대한 특이 IgE치는 14.81 PRU/mL로 증가되었으나, 말벌(yellow hornet)에 대한 특이 IgE치는 0.21 PRU/mL로 정상이었다.

조직학적 소견: 오른쪽 발목 피부발진 부위 피부조직 검사에서 표재성 소정맥 주위 림프구 침윤이 보였고, 면역형광 염색 결과에서 면역복합체, 보체 침착은 관찰되지 않았다.

임상경과 및 치료: 상기의 특징적인 임상 양상으로 벌독에 의한 혈청병으로 진단하여 치료를 하였다. 항히스타민제와 경구 스테로이드제로 10일간 복합치료를 시행한 후 증상은 완전히 소실되었고, 향후 벌독에 대한 면역치료를



Fig. 1. (A, B) Generalized skin rashes affecting palms and both lower legs were observed.

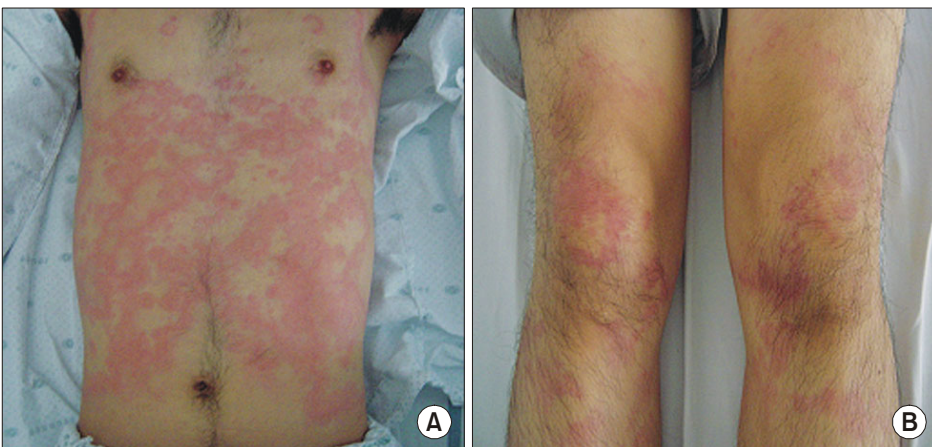


Fig. 2. (A, B) Urticarias around knee joints and trunk were noted.

권유받고 퇴원하였다.

증례 2

환 자: 강○○, 25세, 남자

주 소: 피부발진, 두드러기, 발열, 다발성 관절통

현병력: 상기 환자는 내원 1주일 전에 우측 발목관절부위를 벌에 쏘인 후 국소 발적, 부종, 통증이 있다가 자연 소실되었으나, 내원 하루 전부터 눈과 입 주위, 양측 슬관절 부위에 두드러기, 발적, 부종이 나타나고 전신근육통, 관절통, 발열, 전신적인 피부발진이 있어서 내원하였다.

과거력: 2002년부터 우울, 불안장애로 정신과 진료를 받고 있었으며, 그 외 특이한 알레르기 질환의 과거력이나, 음식 및 약물 알레르기의 소견은 없었다.

사회력, 가족력: 담배는 피우지 않았으며, 회사원이었고, 그 외 특이할 만한 알레르기 질환의 가족력은 없었다.

이학적 소견: 환자는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 혈압 100/60 mmHg, 호흡수 18회/분, 맥박수 96회/분, 체온 38.4°C였다. 두드러기, 전신적 피부발진(Fig. 2)과 다발성 관절통이 관찰되었으며, 다른 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 수는 8,300/μL였고 호산구 수는 164/μL (총 백혈구수의 2%)로 정상 수치였고, ESR과 CRP 수치도 정상이었다. 간기능 검사에서 이상 소견은 없었고, 요검사에서 단백뇨나 혈뇨도 없었다. 보체수치는 C3: 97.7 mg/dL, C4: 25.5 mg/dL, CH50: 36.8 g/L (nL: 23~46)로 모두 정상 수치였다. 혈청 총 IgE치는 280 IU/mL (nL: 1~183)로 증가되었고, RAST로 검사한 꿀벌(honey bee)에 대한 특이 IgE치는 10.03 PRU/mL로 증가되었으나, 말벌(yellow hornet)에 대한 특이 IgE치는 0.28 PRU/mL로 정상이었다.

임상경과 및 치료: 벌독에 의한 혈청병으로 진단하여 13일간의 스테로이드 치료와 항히스타민제 복합 투여 후 증상이 완전히 소실되었고, 향후 벌독에 대한 면역치료를 권유받고 퇴원하였다.

고 찰

곤충에 의한 알레르기 반응은 주로 막시류목(Hymenoptera)에 의하며, 그 종류는 대단히 많아서 전세계적으로 대략 12만종이 있으며 우리나라에서도 46과에 1,000여 종이 서식하고 있다. 이 중에서 꿀벌과(Adipoidea)의 양봉 꿀벌(honey bee), 말벌과(Vespoidea)의 땅벌(yellow jacket), 말벌(yellow hornet), 쌍살벌(wasp) 등이 가장 흔한 벌독 알레르기의 원인 곤충으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 벌독은 주로 아민(amine), 펩티드(peptide), 단백질(protein) 등의 복합체이다. 히스타민, 카테콜아민 등의 아민은 혈관확장 및 혈관투과성을 증가시켜 통증,

국소 부종을 유발하고, 펩티드와 포스포리파아제(phospholipase) 등의 단백질은 세포독성 및 신경독성 가지며, 히알루론산분해효소(hyaluronidase)는 조직 내 벌독 침투를 쉽게 한다. 벌독에 의한 알레르기 반응은 고분자량의 단백질에 의해 매개되며 꿀벌과에서는 포스포리파아제 A2, 히알루론산분해효소, 산성 인산분해효소(acid phosphatase), 말벌과에서는 포스포리파아제 A1/B, 히알루론산분해효소, 산성 인산분해효소, 항원 5 (antigen 5) 등이 중요하다. 동일한 과내의 곤충 독 교차 반응성은 매우 강하나 다른 과내의 단백질 교차 항원성은 미미하다. 꿀벌독과 땅벌독의 교차반응성은 히알루론산분해효소 성분에 의한 것으로 보고되었고, 그 외 대부분의 벌 종류간의 교차반응성도 포스포리파아제나 히알루론산분해효소, 항원 5에 의한다.¹¹⁾

벌독에 의한 전신적 알레르기 반응의 전형적인 임상증상은 벌에 쏘인 뒤 수 분 내에 일어나는 두드러기, 혈관 부종, 호흡곤란, 저혈압 등이며, 이는 벌독에 대한 혈청 내 특이 IgE 항체의 증가와 벌독에 대한 피부반응시험으로 확인할 수 있는 전형적인 IgE 매개 반응이다. 벌독 알레르기에 의한 지연반응은 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으며 혈청병, 신경 이상 질환, 신장 이상 질환, 심근염 등이 보고된 바 있다.¹²⁾ 혈청병은 특징적으로 벌에 쏘인 후 약 7일 경에 두드러기, 관절통, 전신 쇠약감과 발열, 피부 발진이 생기는 질환으로 간간히 즉시형 반응인 아나필락시스가 같이 나타나기도 한다. Lichtenstein과 Golden¹³⁾은 꿀벌에 여러 군데 자상 후 8일 뒤 두드러기, 발열, 관절통, 근육통 증상을 보인 환자를 보고한 바 있고, Reisman 등¹⁴⁾은 곤충 자상 후 7~14일 뒤 전신적인 알레르기 반응을 보인 10명 중 4명에서 발열, 근육통, 관절통과 같은 혈청병 증상을 나타낸 것을 보고하였다. 본 증례 1에서는 평소에 꿀벌에 자주 쏘였으나 벌에 쏘인 부위의 국소적인 발적, 부종 외에 특이 소견 없이 자연 소실된 경력이 있는 환자로 내원 10일 전 꿀벌에 의해 여러 군데 자상 후 내원 당일 발생한 미만성 홍반성 피부발진, 발열, 다발성 관절통, 전신 쇠약감, 그리고 근육통으로 내원하였다. 증례 2에서는 내원 1주 전 우측 발목관절부위를 꿀벌에 쏘인 후 국소 발적, 부종, 통증이 있다가 자연 소실되었으나, 내원 하루 전부터 눈과 입 주위, 양측 슬관절 부위에 두드러기가 나타나고 근육통, 관절통, 발열, 그리고 전신적인 피부발진이 생겨서 내원하였다. 상기 두 증례 모두 이전 보고들과 유사한 전형적인 혈청병의 임상 증상을 나타낸 증례이다. 말벌에 의한 알레르기 반응은 2~3회 쏘이는 경우에도 알레르기 증상이 나타날 수 있지만, 꿀벌에 의한 경우에는 수십 번 쏘인 후에야 알레르기 증상이 나타난다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 그러나 꿀벌에 의한 경우에도 벌침 치료에 의한 아나필락시스 예와 같이 벌침이 깊게 들어가

면 여러 번 쏘이지 않아도 다량의 항원에 노출되어 알레르기 반응이 일어날 수 있다고 한다.¹⁶⁾ 특히 증례 2에서 내원 일주일 전 우측 발목관절부위 한 곳에만 뚜렷한 양봉 꿀벌에 의한 자상이 있었고 그 이후로는 자상이 없었지만 혈청병과 같은 지연 알레르기 증상이 나타난 것은 위의 연구 보고와 같이 다량의 항원 노출에 의한 것으로 짐작된다.

벌독에 의한 지연 알레르기 반응 중의 하나인 혈청병의 병태 생리 기전은 확실치는 않다. Cochrane 등¹⁷⁾은 항원 특이 IgG 항체와 IgE 항체 모두가 관여할 것이라고 주장하였고, Lawley 등¹⁸⁾은 벌독과 벌독 특이 IgE 항체 매개 반응의 결과로 히스타민과 비반세포 및 호염기구의 세포막으로부터 새로 합성된 류코트리엔, 프로스타글란딘 등의 화학매체가 국소적인 조직손상을 일으켜 항원과 항원 특이 IgG 면역 복합체의 침착을 유도하여 증상을 유발한다고 생각하였다. 하지만 최근에 IgE 항체 매개 반응이 더 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀지고 있다. Lichtenstein과 Golden¹³⁾은 벌에 의한 자상 후 7일 뒤 임상적으로 전형적인 혈청병을 보인 증례 환자에서 면역학적 기전을 연구한 결과 벌 자상 후의 벌독 양이 면역 복합체를 형성하여 혈청병을 일으킬 만큼 충분한 양이 되지 못하기 때문에 벌독 특이 IgE를 혈청병의 주요한 면역반응 유발인자로 제시하였고, 이 환자의 벌독 특이 IgG 항체의 수치는 낮았다고 보고하였다. Reisman 등¹⁴⁾은 지연성 벌독 알레르기 환자 10명의 혈청 모두에서 벌독 특이 IgE 항체가 증가 되었지만, 벌독 특이 IgG 항체는 이들 중 4명의 환자에서만 증가된 소견을 보고하였다. 또 지연성 전신반응이 나타나기 전 자상 부위의 두드러기, 발적, 부종이 있었던 점도 혈청병의 병태생리기전으로 IgE 항체 매개 반응이 관여함을 시사한다. Lazoglu 등¹⁹⁾은 벌침 자상 후 혈청병 증상을 보인 환자에서 벌독 특이 IgE 항체와 IgG 항체의 변화를 지속적으로 관찰한 결과 IgE 항체의 역가는 급격한 감소 소견을 보이나, IgG 항체의 역가는 유의한 변화가 없다고 보고하였다. 상기 연구들에서 혈청병의 병태생리 기전에 IgE 항체 매개 반응이 중요한 기전으로 관여함이 밝혀져 있고, 또 혈청병의 병력이 있는 환자는 같은 벌에 다시 쏘이면 급성 아나필락시스의 발생 위험이 있기 때문에 혈청병이 있으면서 특히 벌독 특이 IgE 항체가 있는 경우에는 면역치료의 적응증이 될 수 있다.

상기 연구^{14,19)}에 보고된 환자들 중 상당수는 면역요법을 받았는데, 면역 치료 기간 동안 특이 부작용은 없었고, 여러 차례 다시 같은 곤충에 자상을 입었으나 전신면역 반응이 발생하지 않아 면역치료가 효과가 있음을 보여 주었다. 본 증례에서도 환자의 혈청검사서 C3와 C4의 감소가 없고, 총 IgE치와 벌독 특이 IgE 항체의 증가를 보여 벌독에 의한 혈청병의 발병에 IgE 항체 매개 반응이 관여함을 알 수 있

었다. 본 증례 1, 2 모두에서 항히스타민제와 스테로이드 치료 후 호전되었으며, 본 증례의 환자에서도 벌독 면역요법을 시행할 예정이다.

결 론

벌독 알레르기 증상으로 아나필락시스 외에 수 시간, 수 일이 경과한 이후 나타나는 지연형 반응이 있다. 지연형 반응 중의 하나인 혈청병은 드물게 발생하며, 벌에 의한 자상 후 7~14일경에 발열, 전신 쇠약감, 피부 발진, 관절통, 근육통, 전신적 림프절염 등의 임상증상을 나타낸다. 저자들은 꿀벌에 의한 자상 후 7~10일 뒤 전신적인 피부발진, 발열, 관절통, 근육통 등 전형적인 혈청병의 양상을 보인 환자에서 항히스타민제와 스테로이드제 투여 후 호전된 벌독에 의한 혈청병 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Annala I. Bee venom allergy. *Clini Exp Allergy* 2000;30:1682-7
- 2) Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:341-6
- 3) Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, Norman E, Sjoberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995;50:800-5
- 4) Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:331-4
- 5) Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szkló M, Valentine MD, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240-4
- 6) 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. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1998;18:451-7
- 7) Calusen RW. Insect stings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:453-5
- 8) Naguwa SM, Nelson BL. Human serum sickness. *Clin Rev Allergy* 1985;3:117-26
- 9) Im SG, Jung JW, Song HJ, Lee YM, Suh YJ, Nahm DH, et al. A case of serum sickness reaction after multiple bee-stings. *Korean J Intern Med* 2002;63:587-90
- 10) Valentine MD. Insect venom allergy: diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:299-305
- 11) Mulfinger LM, Benton AW, Guralnick MW, Wilson RA. A qualitative and quantitative analysis of proteins found in vespidae venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:681-6
- 12) 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
- 13) Lichtenstein LM, Golden DB. postscript to bee stings: delayed serum sickness. *Hosp Pract* 1983;18:36-40
- 14) Reisman RE, Livingstone A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:331-7
- 15) Evan PW. Clinical features, natural history and immunological studies in insect sting allergy. *Quart J Med* 1984;52:542-3
- 16) Song HJ, Suh YJ, Yang YM, Jung JW, Lee YM, Suh CH, et al. Two cases of anaphylaxis due to bee venom acupuncture. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:481-6
- 17) Cochrane CG, Koffler D. Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv Immunol* 1973;16:185-264
- 18) Lawley TJ, Bielory L, Gascon P, Yancey KB, Young NS, Frank MM. Prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness. *N Engl J Med* 1984;311:1407-13
- 19) Lazoglu AH, Boglioli LR, Taff ML, Rosenbluth M, Macris NT. Serum sickness reaction following multiple insect stings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:522-4
-