

특발성 아나필락시스 환자에서 오말리주맙의 치료 효과

반가영, 양은미, 김지혜, 신유섭, 예영민, 남동호, 박해심

아주대학교병원 알레르기내과

Favorable outcome of omalizumab treatment in a patient with idiopathic anaphylaxis

Ga-Young Ban, Eun-Mi Yang, Ji-Hye Kim, Yoo-Seob Shin, Young-Min Ye, Dong-Ho Nahm, Hae-Sim Park

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

Anaphylaxis is a severe and life-threatening systemic reaction. Despite the extensive evaluation to determine the cause, 30%–60% of cases of anaphylaxis in adults remain idiopathic. Recently, omalizumab treatment has been postulated to treat refractory idiopathic anaphylaxis. We report a case of idiopathic anaphylaxis treated with omalizumab and investigated its pharmacological mechanism. A 66-year-old female presented to our clinic with recurrent anaphylaxis. She suffered from anaphylaxis 2–3 times a month for 6 months. She had past medical history of nonallergic bronchial asthma. History was carefully undertaken and anaphylaxis was not related to any specific foods, drugs, exercise, and insect bites. Serum specific IgE antibodies to common food allergens showed negative results. Oral provocation tests to food additives revealed to be negative. To screen systemic mastocytosis and mast cell activating syndrome, baseline tryptase level was checked, and it was within normal range. From comprehensive evaluation, she was diagnosed as having idiopathic anaphylaxis. She could not tolerate oral medications due to gastrointestinal discomfort, therefore, omalizumab treatment (150 mg, monthly) was started. After 6 months of treatment, anaphylaxis did not occur with complete remission status. To evaluate the pharmacological mechanism of omalizumab treatment, basophil histamine releasability test was performed. Histamine releasability induced by anti-IgE did not change after 6 months of treatment, while that induced by calcium ionophore decreased. Omalizumab treatment can induce remission or favorable effects on idiopathic anaphylaxis, which may be derived from increased threshold of mast cell degranulation. Long-term studies in a larger cohort will be needed to confirm its efficacy. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:380-383)

Keywords: Anaphylaxis, Idiopathic, Omalizumab treatment

서론

아나필락시스는 원인 알레르겐에 노출 후 급성으로 발생하는 중증 전신 알레르기 반응이다. 최근 미국 전역에서 시행된 횡단면 조사에 의하면 아나필락시스의 발생 빈도는 7.7%로 보고되었으며,¹⁾ 전 세계적으로 아나필락시스 유병률은 증가하고 있다. 국내 15개 기관의 성인 아나필락시스 유병률 조사 자료에서도 병원에 내원한 환자 100,000명당 2007년에 7.74명에서 2011년에 13.32명으로, 그 유병률이 5년 사이에 약 두 배 증가하였다.²⁾ 상기 두 연구에서 아나필락시스의 가장 흔한 원인으로 약물, 음식, 곤충자상을 꼽았으며,

원인을 밝히지 못한 경우는 7%–11%로 보고하였다.^{1,2)}

특발성 아나필락시스(idiopathic anaphylaxis)는 특정 원인 없이 발생한 아나필락시스로, 진단은 자세한 병력 청취와 다양한 검사를 통하여 아나필락시스의 모든 원인을 배제한 후 가능하다.^{3,4)} 최근 발표된 종설에 따르면, 아나필락시스로 응급실을 방문한 환자의 6%–31%, 외래를 방문한 환자의 31%–59%가 특발성 아나필락시스였다.¹⁾ 특발성 아나필락시스 환자는 아나필락시스의 발생 원인을 알 수 없기 때문에, 다시 언제든 아나필락시스를 경험할 수 있다는 불안감을 갖게 되어 삶의 질이 현격히 저하된다. 따라서 유지 약물 치료가 권고되고 있으며, 대표적인 요법이 스테로이드와 항히

Correspondence to: Hae-Sim Park  <http://orcid.org/0000-0003-2614-0303>

Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5150, Fax: +82-31-219-5154, E-mail: hspark@ajou.ac.kr

• This study was supported by a grant from the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, ROK (H14C2628).

Received: July 7, 2015 Revised: July 8, 2015 Accepted: July 8, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

스타민제 병합요법이다. 하지만 이러한 일반적인 약물 치료에 불응하거나, 심한 부작용이 야기된 환자들에게 오말리주맙 치료가 시도되고 있고, 세계적으로도 드물게 보고되었다.⁵⁻⁷⁾ 국내에서는 특발성 아나필락시스 증례는 보고되어 있지만⁸⁾ 오말리주맙 치료 효과에 대한 보고는 없다.

이에 저자들은 특발성 아나필락시스를 오말리주맙으로 치료하여 호전된 1예를 경험하고 항오말리주맙의 약리학적 역할을 규명하기 위한 기전 연구를 시행하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 66세, 여자

주소: 6개월 전부터 반복적으로 발생하는 전신 두드러기, 호흡 곤란, 저혈압과 의식 소실

현병력: 환자는 2013년 12월부터 7개월 동안 6차례 특정 음식, 약물, 운동, 곤충 자상 및 계절과 상관없이 반복적으로 발생한 전신 두드러기, 호흡 곤란과 의식 소실로 응급실에서 치료를 받았다. 2014년 6월 한 달 동안에는 3차례 원인을 알 수 없이 발생한 전신 두드러기, 복부 통증 및 어지러움증으로 경기의료원 파주 병원 응급실을 방문하고 에피네프린, 프레드니손, 항히스타민제로 치료 후 호전되어 퇴원하였다. 항히스타민제와 경구용 스테로이드 치료를 유지하였으며 응급 상황을 대비하여 자가용 에피네프린을 소지하고 지냈다. 환자는 일관된 원인 없이 재발하는 아나필락시스 원인을 알아보기 위해 본원 알레르기내과에 내원하였다.

과거력: 당뇨, 결핵, 간염 등의 과거력은 없었고, 고혈압으로 베타 길항제를 복용하고 있었다. 15년 전 머리 염색약에 대한 접촉성 피부염 과거력과 한랭 두드러기가 있었다. 7년 전 천식 및 비염을 진단 받고 salmeterol-fluticasone 복합 흡입제를 사용하다가 현재는 호전되어 치료 없이 지내고 있었다. 이외에 음식이나 약에 대한 알레르기 과거력은 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

사회력: 특이사항 없었다.

진찰 소견: 키는 151 cm였으며, 몸무게는 45.2 kg이었다. 아나필락시스로 타 병원 내원 당시 혈압 42/31 mmHg, 맥박 수 분당 62회, 호흡수 분당 20회, 체온 35.1°C였다. 전신에 두드러기가 있었으며 흉부 청진에서 호기 시 천명음은 들리지 않았다.

검사실 소견: 본원 내원하여 시행한 말초혈액검사에서 혈색소 14.1 g/dL, 백혈구 7,000/μL (호중구 52.9%, 호산구 1.1%), 혈소판 245,000/μL였다. 혈청생화학검사와 C4 수치도 모두 정상범위였다. 흔한 흡입 알레르겐 55종으로 시행한 피부단자 검사에서(Bencard, Bretford, UK) 모두 음성이었다. 혈청 총 IgE 항체는 925 kU/mL였고, 집먼지진드기, 쌀, 밀가루, 새우, 계, 돼지고기, 닭고기, 소고기에 대해 시행한 ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden) 검사는 모

두 음성이었다. 아나필락시스로부터 호전된 한 달 뒤 측정된 tryptase 기저치는 4.63 μg/L (참고치: 0–11.4 μg/L)였다.

얼음 조각 검사(ice cube test): 얼음 조각을 전완부에 5분간 올려놓고 10분 뒤 판독하였으며, 5 cm × 6 cm의 팽진을 보였다.

메타콜린 기관지유발검사: 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second) 예측치 기저값은 117%였으며 메타콜린 기관지유발검사 결과는 음성이었다.

식품 첨가제 경구 유발검사: 대표적인 식품 첨가제인 salicylates와 sulfites에 대한 반응을 확인하기 위해 aspirin 500 mg 또는 sodium metabisulfite (Na₂S₂O₅, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) 200 mg을 복용한 후 2시간 동안 피부, 호흡기, 복부 증상을 관찰하고 30분 간격으로 활력징후를 측정하였으나 모두 음성이었다.

경과 및 치료: 환자는 항고혈압 약제로 아나필락시스의 중증도를 높일 수 있는 베타 길항제를 복용하고 있었기 때문에 칼슘채널 길항제로 대체 처방하였다. 본원 외래에 내원하기 전 2개월 동안 지속적인 스테로이드 치료에도 불구하고 아나필락시스가 재발하였고, 또한 장기간 스테로이드 복용으로 위장 장애가 발생하였다. 따라서 매달 150 mg의 오말리주맙 피하 주사 치료를 시작하였다. 6개월간 매달 오말리주맙 치료를 하면서 단 한번의 아나필락시스도 발생하지 않았으며, 이후부터 6주 간격으로 150 mg의 오말리주맙 치료를 지속하고 있다. 오말리주맙 치료를 시작한지 1년이 지난 현재까지 관해 상태를 유지하고 있다.

호염기구 히스타민 유리능 검사: 오말리주맙 치료의 약리학적 효과를 평가하기 위해 호염기구 히스타민 유리능 검사를 시행하였다. 치료 전과 치료 6개월 후의 환자 혈액을 채취하여 이전에 보고된 방법으로⁹⁾ 시행하였으며 정상 대조군 2명과 비교하였다(Fig. 1). 환자의 호염기구 히스타민 자연 유리능뿐만 아니라 항IgE 항체나 칼슘 이온 자극에 의한 호염기구 히스타민 유리능은 정상 대조군보다 치료 전후에 모두 높았다. 호염기구 히스타민 자연 유리능과 항IgE 항체 자극에 의한 호염기구 히스타민 유리능은 치료 전과 비

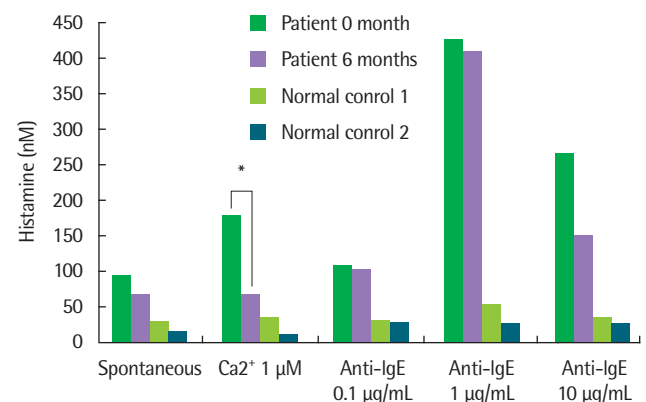


Fig. 1. Basophil histamine releasability of 2 normal controls and the patient before and after anti-IgE treatment. *Indicates histamine decreased by 61.5%.

교하여 6개월 치료 후에 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 칼슘 이온 자극에 의한 호염기구 히스타민 유리능은 치료 전 178.8 nM에서 6개월 치료 후 68.8 nM로 61.5% 감소하였다.

고 찰

아나필락시스는 드물게는 생명까지 위협하는 심각한 알레르기 질환이며, 최근 유병률이 증가하고 있어, 그 임상적 중요성이 대두되고 있다. 하지만 상당한 비율의 아나필락시스 환자에서 명확한 원인을 밝히기 어려운 경우가 있으며, 이러한 경우 특발성 아나필락시스로 분류된다. 특발성 아나필락시스 확진을 위해서는 가능한 모든 아나필락시스의 원인을 배제하여야 한다.^{3,4)} 약물, 음식 또는 곤충자상에 의한 아나필락시스는 자세한 병력 청취, 혈청 특이 IgE 검사 등을 통해 확인할 수 있다. 약물, 음식, 운동 또는 음식의존성 운동유발성 아나필락시스가 의심되는 경우는 경구유발검사를 통해서 진단이나 배제가 가능하다. 이와 같이 아나필락시스의 원인으로 잘 알려져 있는 원인 이외에도 비만세포증이나 비만세포활성화증후군 또한 반복적인 아나필락시스를 야기할 수 있다. 비만세포 관련 질환은 아나필락시스 증상이 소실되고 적어도 24-48시간 이후에 측정된 기저 tryptase 값이 정상보다 증가되어 있는 경우에 의심할 수 있다.¹⁾ 유전성 혈관부종, 공황 장애, 카르시노이드증후군, 크롬친화세포종 등 또한 특발성 아나필락시스의 감별 진단으로 고려되어야 하나, 대부분 두드러기나 혈관부종이 동반되지 않기 때문에 임상 양상으로 비교적 쉽게 배제할 수 있다. 본 증례에서는 약물 복용력, 곤충자상 과거력이나 운동 관련성은 없었기 때문에 이들을 아나필락시스의 원인에서 쉽게 배제할 수 있었다. 평소 한랭 두드러기가 있었던 자로 극심한 추위로 인한 아나필락시스 가능성도 고려하였으나 여름에도 일관된 원인 없이 수차례 반복적으로 발생했다는 점으로 미루어 보아 한랭에 의한 아나필락시스도 배제하였다. 음식 알레르기를 배제하기 위하여 음식물 혈청 특이 IgE 및 첨가물 없이 자가로 시행한 돼지고기, 해산물에 대한 경구유발 검사에서 모두 음성 반응이었다. 외식 후에도 반복적으로 발행하였다는 점을 고려하여 대표적인 음식물 첨가제 salicylates와 sulfites에 대해 시행한 경구유발검사에서도 음성이었다. 비만세포 관련 질환 배제를 위해 확인한 기저 tryptase 수치 또한 정상이었다. 이러한 모든 검사 결과를 종합하여 환자는 특발성 아나필락시스로 진단할 수 있었다.

일반적으로 원인이 규명된 아나필락시스는 급성기에 에피네프린 처치를 하고 장기적으로는 원인 물질의 회피가 필수적이다. 특발성 아나필락시스는 급성기 치료는 동일하나, 장기적으로 회피해야 하는 원인이 명확하지 않기 때문에 항히스타민제 및 스테로이드 약물 유지가 필요하다. 약물 치료의 기간은 특발성 아나필락시스의 빈도에 따른 분류에 의해 결정된다. 1년에 6회 미만 또는 2달에 2회

미만 발생한 경우를 드문 특발성 아나필락시스(idiopathic anaphylaxis-infrequent), 1년에 6회 이상 발생하거나 2개월에 2회 이상 발생한 경우를 잦은 특발성 아나필락시스(idiopathic anaphylaxis-frequent)로 분류한다.³⁾ 잦은 특발성 아나필락시스 경우에만 스테로이드를 장기간 유지하고, 드문 특발성 아나필락시스는 주로 항히스타민제로 유지하면서 비상약으로 스테로이드를 복용할 것을 권고하고 있다.^{1,3,10)} 본 증례의 경우 2개월에 2회 이상 원인 미상의 아나필락시스가 발생하였기 때문에 잦은 특발성 아나필락시스로 분류되었으며, 장기적인 스테로이드 및 항히스타민제 치료가 요구되었다. 하지만 지속적인 스테로이드 사용으로 심한 위장 장애가 발생하여, 더 이상 약물 치료를 유지할 수 없게 되었고 오말리주맵 치료를 시도하였다.

특발성 아나필락시스에서 오말리주맵의 양호한 치료 성적은 선행 증례 보고를 통해서 이미 알려져 있으나⁵⁻⁷⁾ 주사 용량과 간격에 대한 지침은 없다. 본 증례에서는 환자의 몸무게가 적고 오말리주맵 치료의 비용을 고려하여 150 mg으로 시작하였다. 오말리주맵 주사 후 2주간 경과 관찰을 통해 양호한 임상 경과를 확인하고 1개월에 150 mg 주사요법으로 유지하기로 하였다. 오말리주맵은 중증 천식,¹¹⁾ 만성 부비동염,¹²⁾ 만성 두드러기¹³⁾ 등에서 두드러진 치료 효과를 보인다. 그 기전으로 오말리주맵이 혈중 IgE 농도를 저하시키고 비만세포나 호염기구 표면에 존재하는 FcεRI의 발현을 억제시켜 염증 세포 안정제(stabilizer)로써 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 하지만 특발성 아나필락시스에서 오말리주맵의 치료적 효과에 대한 기전 연구가 보고된 바 없다. 따라서 본 연구에서는 이를 확인하기 위해 오말리주맵 6개월 치료 전후에서 호염기구 히스타민 유리능을 비교하였다. 치료 전후를 비교하였을 때 항IgE 항체 자극에 의한 히스타민 유리능에는 차이가 없었지만 칼슘 이온 자극에 의한 히스타민 유리능은 치료 후에 유의하게 감소하였다. 이를 통해서 오말리주맵은 혈중 IgE에 직접적으로 미친 역할보다 호염기구/비만세포의 안정제 역할을 통해 특발성 아나필락시스 환자의 증상 호전을 유도한 것으로 해석할 수 있다.

결론적으로 저자들은 국내에서 보고가 드문 오말리주맵 치료에 탁월한 반응을 보인 특발성 아나필락시스 1예를 보고하였고, 그 기전으로 호염기구/비만세포 안정제 역할 가능성을 제시한다.

REFERENCES

1. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133: 461-7.
2. Ye YM, Kim MK, Kang HR, Kim TB, Sohn SW, Koh YI, et al. Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7:22-9.

3. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:273-93, vii-viii.
4. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.e1-42.
5. Jones JD, Marney SR Jr, Fahrenholz JM. Idiopathic anaphylaxis successfully treated with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:550-1.
6. Demirturk M, Gelincik A, Colakoglu B, Dal M, Buyukozturk S. Promising option in the prevention of idiopathic anaphylaxis: omalizumab. *J Dermatol* 2012;39:552-4.
7. Warrier P, Casale TB. Omalizumab in idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:257-8.
8. Kim S, Yoon SY, Park SY, Kwon HS, Cho YS, Moon HB, et al. A case of idiopathic anaphylaxis followed by acute liver injury. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:245-7.
9. Hur GY, Sheen SS, Kang YM, Koh DH, Park HJ, Ye YM, et al. Histamine release and inflammatory cell infiltration in airway Mucosa in methylene diphenyl diisocyanate (MDI)-induced occupational asthma. *J Clin Immunol* 2008;28:571-80.
10. Wong S, Yarnold PR, Yango C, Patterson R, Harris KE. Outcome of prophylactic therapy for idiopathic anaphylaxis. *Ann Intern Med* 1991;114:133-6.
11. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
12. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.e1.
13. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
14. Chang TW, Shiung YY. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1203-12.