AARD
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
Allergy Asthma Respir Dis 3(3):219-223, May 2015 http://dx.doi.org/10.4168/aard.2015.3.3.219
CASE REPORT

홍삼 제품 내 식물 성분 의존성 운동유발성 아나필락시스 1예

최진화[1], 이정옥[2], 최재희[1,2], 한영신[1,2], 김지현[1,2], 안강모[1,2]
[1]성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, [2]삼성서울병원 아토피 환경보건센터

Mixed plant extract-dependent exercise-induced anaphylaxis

Jin Wha Choi[1], Jeong Ok Lee[2], Jaehee Choi[1,2], Youngshin Han[1,2], Jihyun Kim[1,2], Kangmo Ahn[1,2]
[1]Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; [2]Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is a potentially life-threatening clinical reaction in which anaphylaxis develops when physical activity occurs within a few hours after ingesting a specific food. An 18-year-old girl experienced generalized urticaria, periorbital swelling, and dyspnea repeatedly by exercise after intake of a red ginseng health supplement. A confirmed diagnosis was established in this case by using an exercise challenge test after ingesting mixed-plant extract containing red ginseng health supplement. To the best of our knowledge, this is the first case of FDEIA caused by components in a red ginseng health supplement. *(Allergy Asthma Respir Dis 2015;3:219-223)*

Keywords: Panax ginseng, Exercise, Anaphylaxis

서 론

아나필락시스는 원인 알레르겐에 노출된 후, 갑자기 발생하는 심각하고 치명적인 전신적 알레르기 반응으로 사망에까지 이를 수 있다.[1] 이 중 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스는 식품 섭취나 운동 단독으로는 임상 증상이 발생하지 않고 특정 식품을 섭취하고 운동을 한 후에 발생하는 아나필락시스를 일컫는다.[2] 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스를 유발하는 식품은 밀이 가장 흔하지만, 이외에도 곡류, 갑각류, 조개류, 과일, 견과류, 대두 등이 가능하며, 드물게는 계란, 생선, 쇠고기 등도 원인이 될 수 있다.[3] 식품 섭취와 운동 사이의 간격은 대부분 30분–4시간이고, 2시간 이내인 경우가 흔하다.

인삼(*Panax ginseng*)은 항염증, 항산화, 항암 효과 등이 알려져 있어, 흔하게 복용하는 건강보조식품 중 하나이다.[4] 가공법에 따라 수삼, 백삼, 홍삼으로 분류하는데, 이 중 홍삼은 껍질을 벗기지 않고 98°C 증기로 2–3회 찐 상태를 말한다. 최근 인삼 제품의 복용 증가와 함께 이들이 알레르기 원인이 될 수 있다는 보고가 있었으나, 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스에 대한 연구는 없었다. 또한 가공 식품의 경우 주재료 이외의 식품이나 첨가물에 의한 반응이 가능하므로 이에 대한 확인이 필요하다.

저자들은 홍삼이 포함된 건강보조식품을 섭취하고 운동을 한 후 발생한 아나필락시스 1예를 경험하고 유발검사로 그 원인을 확인하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 18세, 여자, 김OO

주소: 홍삼이 포함된 건강보조식품 복용 후 발생한 두드러기, 얼굴 부종, 호흡곤란

현병력: 환자는 홍삼이 포함된 건강보조식품 복용 30분 후 길을 걷던 중 얼굴 부종, 전신 두드러기와 함께 호흡곤란이 발생하여 응급실에서 에피네프린, 항히스타민제, 스테로이드 주사제를 투여 받은 후 증상이 호전되어 귀가하였으며, 이후 정확한 원인 검사를 위하여 내원하였다. 내원 2년 전에는 동일한 제품 복용 20분 후 줄넘기를 하다가 얼굴 부종, 호흡곤란, 기침, 청색증이 발생하였고, 내원 3년 전에도 같은 제품을 복용하고 30분이 지나 길을 걷던 중 입과

Correspondence to: Jihyun Kim
Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-1035, Fax: +82-2-3410-0805, E-mail: jhlovechild@gmail.com
Received: November 17, 2014 Revised: March 19, 2015 Accepted: March 30, 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/).

눈주위 부종, 복통, 구토, 호흡곤란이 발생하여 응급실에서 치료를 받은 후 호전이 되었다.

과거력: 평소 게를 먹으면 두드러기가 발생하여 제한하고 지냈음

가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 이상 소견 없음

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액 도말검사에서 혈색소 12.7 g/dL, 백혈구 4,140/μL (중성구 51.1%, 림프구 40.3%, 단핵구 4.3%, 호산구 3.6%, 호염기구 0.7%), 혈소판 198,000/μL였고, 혈액화학검사에서 간기능검사는 정상이었다. 혈청 총 IgE 항체는 295 IU/mL이었다.

피부단자시험: 음식 항원 33종, 홍삼 제품, 홍삼 제품에 포함된 홍삼 원액과 식물성분 혼합농축액(황기, 당귀, 복령, 대추, 대나무 잎)으로 피부단자시험을 시행하였다. 팽진의 평균 크기가 히스타민에 대한 반응 이상인 항목은 없었다(Table 1).

Table 1. Results of skin prick test

Antigens	A/H ratio, wheal (mm)	Antigens	A/H ratio, wheal (mm)
Positive control	5×5	Negative control	0×0
Rice	1+, 3×3	Corn flour	1+, 3×2
Cod	1+, 3×2	Sea Eel	1+, 3×2
Plaice	1+, 3×2	Crab	1+, 3×3
Shrimp	1+, 3×2	Asparagus	1+, 3×3
Field pea	1+, 3×2	Beans-Mix	1+, 3×3
Cauliflower	1+, 3×2	Almond	1+, 3×3
Mixed-plants extract	1+, 2×1	Red ginseng powder	Negative, 0×0
Red ginseng health supplement	Negative, 0×0	Cow's milk	Negative, 0×0
Hen's egg (white)	Negative, 0×0	Yolk (yellow)	Negative, 0×0
Wheat flour	Negative, 0×0	Peanut	Negative, 0×0
Nuts-mix	Negative, 0×0	Walnut	Negative, 0×0
Shrimp	Negative, 0×0	Lobster	Negative, 0×0
Salmon	Negative, 0×0	Soybean	Negative, 0×0

A/H, ratio of the size of the wheal induced by allergen on skin-prick test to that induced by histamine.

운동유발검사: 음식물을 섭취하지 않은 상태에서 30분 동안 답차를 이용하여 운동유발검사를 시행하였으며 임상 증상과 폐기능 및 생체 징후에 이상 소견을 보이지 않았다.

식품유발검사: 밀 100 g으로 제조한 밀 전병, 홍삼 제품 50 mL, 홍삼 제품 50 mL에 포함된 용량인 홍삼 원액 3.5 g과 식물성분 혼합농축액 4.3 g으로 개방형 경구유발검사를 시행하였을 때, 이상 소견을 보이지 않았다.

식품 운동유발검사: 밀 100 g으로 제조한 밀전병을 섭취하고 30분 경과 후 운동유발검사를 시행하였으며, 임상 증상과 폐기능 및 생체징후에 이상 소견을 보이지 않았다. 홍삼 제품을 아나필락시스가 발생했을 당시만큼 50 mL 먹인 후 30분이 경과하여 운동유발검사를 시행하였다. 8분이 경과하자 1초간노력성 호기용적이 2.96 L에서 2.1 L로 의미 있게 감소하였으며, 두드러기와 눈 부종이 발생하였다. 혈압이 108 에서 85 mmHg로 감소하였으며, 전폐야에서 천명음이 들렸다(Table 2). 홍삼 원액 3.5 g을 먹인 후 시행한 운동유발검사에서 이상을 보이지 않았다. 식물성분 혼합농축액 4.3 g을 복용한 후 운동을 시행하였을 때 10분이 경과한 후 두드러기가 발생하였지만 1초간노력성 호기용적의 변화는 없었다(Table 3).

면역효소법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 통한 혈청 특이 IgE 측정: 기존의 보고된 방법에 따라[5] 수삼, 홍삼, 홍삼 제품에 대한 혈청 특이 IgE를 측정하여 알레르기 질환 및 아토피가 없는 정상인과 비교했을 때 차이가 없었다(Fig. 1).

Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis를 통한 수삼 및 홍삼 제품의 단백질 확인: 기존의 보고된 방법에 따라[5] 수삼과 홍삼, 홍삼 제품의 단백질을 분석하였다. 수삼에서만 다양한 크기의 단백질이 확인되었으며 장시간의 열처리를 한 홍삼 제품 및 소량의 홍삼이 함유된 건강보조식품에서는 단백질 밴드가 확인되지 않았다(Fig. 2).

치료 및 경과: 홍삼 제품에 포함된 홍삼 이외의 성분에 의한 것으로 판단되는 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스로 진단하고 에피네프린, 항히스타민제, 스테로이드 전신 투여 후 증상이 호전되어 귀가하였다. 이후 동일한 제품과 한약 성분을 섭취한 후에

Table 2. Results of exercise challenge test after ingestion of red ginseng product

Exercise time (min)	FVC (L)	FEV_1 (L)	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (/min)	SpO_2 (%)	Symptoms
Baseline	3.22	2.96	108/68	88	98	No symptoms
0	3.08	2.74	119/70	204	95	No symptoms
5	2.73	2.1	111/52	162	94	No symptoms
8			85/55		88	Urticaria, periorbital swelling,wheezing
10*			107/64		94	Subsided symptoms
15*			103/60		94	Subsided symptoms
30*			107/58		94	Subsided symptoms

FVC, forced vital capacity; FEV_1, forced expiratory volume in one second.
*After treatment.

Table 3. Results of exercise challenge test after ingestion of mixed plants extract

Exercise time (min)	FVC (L)	FEV_1 (L)	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (/min)	SpO_2 (%)	Symptoms
Baseline	3.16	2.68	92/58	76	96	No symptoms
0	2.63	2.42	121/68	192	96	No symptoms
5	2.95	2.67	112/65	121	97	No symptoms
10	3.00	2.63	105/71	122	96	Urticaria
15*	2.84	2.56	101/64	124	97	Subsided symptoms
30*	3.01	2.72	106/64	117	96	Subsided symptoms

FVC, forced vital capacity; FEV_1, forced expiratory volume in one second.
*After treatment.

Fig. 1. Specific IgE was not detected in the patient and normal control by enzyme-linked immunosorbent assay.

는 운동을 제한하도록 하였고, 에피네프린 자가주사약을 처방하고 사용 방법을 교육하였다.

고 찰

인삼은 오가피과의 약용식물로 현재 가장 널리 애용되는 건강보조식품 중 하나이며, 가공 방법에 따라 크게 수삼, 백삼, 홍삼 등 3종류로 나뉜다.[4] 최근 인삼 제품의 복용 증가와 함께 인삼이 알레르기 질환의 원인이 될 수 있다는 보고가 있었으며 국내의 보고에 의하면 경구유발검사를 통해 확진 된 인삼 아나필락시스가 3예 있었고, 이 중 1예는 홍삼에 의한 것이었다.[6]

음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스는 Maulitz 등[7]이 1979년에 처음 소개한 증례 이후 이에 대한 보고가 꾸준히 늘고 있고 국내에서도 마찬가지이나 아직 소아까지 포함된 유병률에 대한 정확한 통계는 없다. 다만 일본 학생들을 대상으로 한 연구에 따르면 0.012%의 유병률을 보였고 우리나라의 한 보고에 따르면 임상 양상은 두드러기(86.4%), 혈관부종(40.0%), 호흡기 증상(64.5%) 심혈관계 증상(61.3%), 의식소실 또는 저하(24.2%), 위장관 증상(9.7%)의 순으로 관찰되었다. 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스의 기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않지만 운동유발검사 시 혈장 내 히스타민 농도가 증가하는 것이 보고되었고[8] 피부단자검사와 radioallergosorbent test에서 원인 식품에 대한 IgE 항체가 존재함을 증명할 수 있어 원인 식품에 의해 일차적으로 비만 세포가 활성화된 상태에서 운동에 의해 비만 세포의 탈과립이 강화된 것이라고 추정하고 있다. 다른 가설로는 밀가루 의존성 운동유발성 아나필락시스 환자에서 식품 운동유발검사 후 밀가루의 gliadin의 흡수가 증가하는 것이 실험적 증명되어 식품의 단백 항원이 순환계로 들어가는 것을 운동이 증가시켜 아나필락시스가 발생한다는 주장도 있다.[9] 또는 비만세포의 감작이 쉽게 일어나는 피부나 근육으로 운동 중 혈액의 재분포가 이루어져 증상을 유도한다는 가설도 있고[10,11] 그 외 혈장 삼투압의 변화,[12] 혈액 pH의 변화[13] interleukin-6

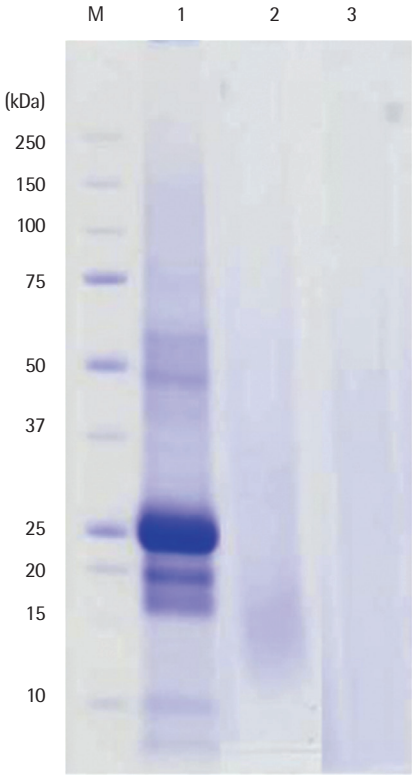

Fig. 2. Different sized protein bands were shown in fresh ginseng by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. On the other hand, protein bands were not identified in red ginseng powder and health product. M, marker: 1, fresh ginseng powder; 2, red ginseng powder: 3, red ginseng product.

와 조직 transglutaminase의 변화로 설명하기도 한다.[14,15]

상기 환자는 홍삼 제품 의존성 운동유발성 아나필락시스 유발 검사에서 두드러기, 눈 부종, 기관지 수축에 의한 폐기능의 감소 및 호흡곤란을 경험하였고 이는 아나필락시스에 합당하였다. 아나필락시스를 일으켰던 건강보조식품의 주재료가 홍삼이므로, 홍삼 알레르기를 의심하였지만 실제로는 홍삼 원액을 이용한 운동유발 검사에서 이상이 없었고 또한 인삼을 열처리 한 후에도 단백질 밴드가 확인되지 않았으므로 홍삼 자체에 의한 알레르기반응이 아닐 가능성이 높고 식품-운동유발검사에서 두드러기를 나타내었던 식물성분 혼합농축액에 의한 아나필락시스로 추정할 수 있겠다. 음식(양, 종류, 조합), 운동(강도, 종류, 기간), 전신 상태(피로, 수면부족, 감기, 스트레스, 월경), 약물(아스피린, 비스테로이드성 항염증제), 음주 등이 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스를 유발하는 요인으로 작용함이 알려져 있다.[16] 본 증례에서 홍삼 제품과 그 구성 성분인 식물성분 혼합농축액을 섭취 후 시행한 운동유발 검사에서 아나필락시스의 중등도 차이가 발생하였던 것은 바로 이러한 유발 요인에 기인한 것으로 보인다.

음식 알레르기 원인 물질 규명에 피부단자시험, 혈청 특이 IgE 측정검사가 도움이 되나 본 증례에서는 홍삼 제품에 대한 피부단자시험과 혈청 특이 IgE 검사에서 음성 결과가 나왔고 식품 운동유발 검사에서는 아나필락시스 반응이 나타나 이를 진단할 수 있었다. 이는 2014년 Kleiman 등[17]이 보고하였던 쿠키에 의한 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스의 증례에서도 확인할 수 있었던 것으로 이는 음식물 의존성 운동유발성 아나필락시스의 확진을 위한 식품 운동유발검사의 중요성을 시사하고 있다.

점차 건강보조식품에 대한 소비의 증가와 더불어 이로 인한 알레르기반응의 빈도도 늘고 있으나 주성분 이외의 성분 및 첨가물에 의한 알레르기반응의 보고는 드물며 연구 사례가 적다.[18] 하지만 본 증례에서와 같이 알레르기반응을 주소로 환자가 내원하였을 때 가공품에 포함된 주성분 이외의 원료에 대해서도 주의를 기울이며 이에 대한 관심과 교육이 필요하다. 원재료 함량표시에 대해 우리나라에서는 가장 중요한 원재료 성분의 이름은 물론, 그 외 최소한 4가지의 주요 성분을 중량 백분율 내림차순으로 표시하도록 하고 있으며 알레르기를 유발하는 것으로 알려져 있는 난류, 우유, 메밀, 땅콩, 대두, 밀, 고등어, 게, 돼지고기, 복숭아, 토마토를 함유하거나 이들 식품으로부터 추출 등의 방법으로 얻은 성분을 원료로 사용하였을 때 표기하도록 규정하고 있다.[19]

본 연구에서는 홍삼 제품의 항원성을 나타내는 단백질 성분을 규명하고자 하였으나 수삼을 제외한 나머지 홍삼 가공품들은 단백질 함량이 매우 낮아 항원-항체 반응을 기초로 하는 ELISA나 immunoblotting으로 확인하는 데 한계가 있었다. 그러므로 이후 환자의 혈액과 수삼 및 홍삼관련 제품을 이용하여 flow cytometry를 통한 호중구 활성화의 정량법인 basophil activation test를 추가로 진행하면 원인 물질 규명에 도움이 될 것이다.[20] 다만 일반적으로 가공 식품에 포함되어 있는 첨가물은 단일 종류가 아니라 복합물로 되어 있어 단일 성분을 찾는 것이 어려우며 이번 연구에서도 식물성분 혼합농축액의 한 성분일 것이라는 추측만 가능하겠다.

치료는 본 증례의 환자에게 교육한 것과 같이, 혼자서 운동하지 않도록 하며 적어도 운동하기 6시간 전부터 원인 음식물을 피하면 아나필락시스를 예방할 수 있다고 알려져 있으므로 이 시간 간격을 지켜야 한다. 제한해야 할 식품을 선별하는 데 있어서도 식품의 원재료만 고려할 것이 아니라 원재료 외에 포함되어 있는 식품항원에 대해서도 주의를 기울이며 응급처치용 에피네프린을 휴대해야 함을 교육해야 한다.[1]

REFERENCES

1. Sharma R, Sinha R, Menon PS, Sirohi D. Management protocol for anaphylaxis. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:855-62.
2. Radlińska A, Barg W, Wolanczyk-Medrala A, Medrala W. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: current concepts in pathogenesis, diagnostics and treatment. Pol Merkur Lekarski 2011;30:49-51.
3. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:455-63.
4. Kiefer D, Pantuso T. Panax ginseng. Am Fam Physician 2003;68:1539-42.
5. Kim YK, Oh SY, Jung JW, Min KU, Kim YY, Cho SH. IgE binding components in Tetranychus urticae and Panonychus ulmi-derived crude extracts and their cross-reactivity with domestic mites. Clin Exp Allergy 2001;31:1457-63.
6. Lee JY, Jin HJ, Park JW, Jung SK, Jang JY, Park HS. A case of korean ginseng-induced anaphylaxis confirmed by open oral challenge and basophil activation test. Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:110-1.
7. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. J Allergy Clin Immunol 1979;63:433-4.
8. Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, Lewis RA, McFadden ER Jr, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. J Allergy Clin Immunol 1985;75:479-84.
9. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2005;35:461-6.
10. Qamar MI, Read AE. Effects of exercise on mesenteric blood flow in man. Gut 1987;28:583-7.
11. Cheng CX, Li YN, Ohno H, Sawanobori K, Li YC, Shimada O, et al. Mast cells appearing in long-term skeletal muscle cell cultures of rat. Anat Rec (Hoboken) 2007;290:1424-30.
12. Wolanczyk-Medrala A, Barg W, Gogolewski G, Panaszek B, Liebhart J, Litwa M, et al. Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c upregulation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Ann Agric Environ Med 2009;16:301-4.
13. Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A, Iwasaki A, Hashimoto K, Akimoto K. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. Ann Allergy 1992;68:184-8.
14. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-in-

duced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1386-92.
15. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. Curr Opin Hematol 2001;8:137-41.
16. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Dermatol Sci 2007;47:109-17.
17. Kleiman J, Ben-Shoshan M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis with negative allergy testing. BMJ Case Rep 2014 Feb 6 [E-pub]. http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-202057.
18. Oh JW. Food additives and allergic diseases in childhood. Hanyang Med Rev 2011;31:261-8.
19. Hawkes C. Nutrition labels and health claims: the global regulatory environment. Geneva: World Health Organization, 2004.
20. Sanz ML, Gamboa PM, De Weck AL. In vitro tests: basophil activation tests. In: Pichler WJ, editor. Drug hypersensitivity. Basel: Karger, 2007: 391-402.