

사과 의존성 운동유발성 아나필락시스 1예

김동현¹, 박경희^{1,2}, 김영주¹, 김준호¹, 한희재², 박혜정^{1,2}, 박중원^{1,2}, 이재현^{1,2}연세대학교 의과대학 ¹내과학교실 알레르기내과, ²알레르기연구소

Apple-dependent exercise-induced anaphylaxis

Dong Hyun Kim¹, Kyung Hee Park^{1,2}, Young Joo Kim¹, Jun Ho Kim¹, Hee Jae Han², Hye Jung Park^{1,2}, Jung-Won Park^{1,2}, Jae-Hyun Lee^{1,2}¹Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is a specific variant of anaphylaxis that requires both vigorous physical activity and the ingestion of specific causative foods. In particular, occurrence for FDEIA is rarely associated with apples. A 17-year-old male experienced generalized urticaria, dyspnea, headache, vomiting, and presyncope after ingestion of an apple and then 2 hours of exercise. The skin prick test showed a strong positive reaction to apple crude allergen extract, whereas the results of an open food challenge and exercise provocation tests were negative. However, the exercise test after apple consumption provoked a positive reaction with generalized urticaria, dyspnea, and presyncope. We detected 17 kD IgE-reactive protein band in immunoblotting assay with apple crude extract and patient's serum. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:224-227)

Keywords: Anaphylaxis, Food hypersensitivity, Immunoblotting

서 론

아나필락시스는 원인 물질에 노출된 직후 급격하게 일어나는 전신 알레르기반응으로 약물, 벌독, 식품 등의 항원성 자극과 다양한 물리적 자극에 의해 발생한다.¹⁾

식품 의존성 운동유발성 아나필락시스(food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)는 특정 혹은 비특정 식품을 섭취하고 나서 2시간에서 4시간 이내 운동을 한 경우에 발생하는 아나필락시스이며, 식품 섭취 단독 혹은 운동 단독으로는 임상 증상이 발생하지 않는 경우를 말한다.²⁾ 이는 식품알레르기의 일종으로, 성인에서 운동과 관련하여 나타나는 아나필락시스의 가장 흔한 형태의 하나로 진단이 어려운 아나필락시스의 종류이다.³⁾

한편 아나필락시스는 생명을 위협하는 중증의 알레르기 응급 질환으로 점차 발생 빈도가 증가하고 있으며, 이로 인하여 사망하는 예도 증가하고 있다.⁴⁾ 그러나 FDEIA는 다른 아나필락시스와 달리 정확한 진단을 한 후 교육을 시행하면 충분히 재발을 방지할 수 있는 질환이다.

국내에서는 FDEIA의 원인 식품으로 밀, 보리 등의 곡류, 감각류

와 조개류, 토마토, 딸기, 복숭아 등을 포함한 40여 종의 과일들, 땅콩, 아몬드, 대두 등의 식물성 식품, 기타 식품으로 계란, 생선, 쇠고기 등이 보고된 바 있으나 사과가 원인인 FDEIA는 드물었다.⁵⁾

우리나라에서 보고된 증례 보고 12예 중 8예가 밀가루에 의해 발생하였으며, 1예는 단호박, 1예는 돼지고기, 1예는 사과, 1예는 파슬리에 의해 발생하였다. 특히 사과가 FDEIA의 원인으로 밝혀진 경우는 전 세계적으로도 5예 정도로 드물게 보고 되었으며, 특히 국내에서는 2006년에 보고된 1예뿐이다.⁶⁾

이에 저자들은 사과 섭취 후 시행한 운동으로 유발된 FDEIA 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 17세, 남자**주소:** 1개월 전에 경험한 전실신

현병력: 환자는 내원 1개월 전 학교에서 점심 식사 후 체육 시간에 30분간 농구를 하던 중에 두드러기, 호흡곤란, 어지러움, 두통, 구토를 보이는 전실신으로 인근 병원을 방문하였고 당시 저혈압

(89/54 mmHg) 소견 보여 에피네프린, 항히스타민제, 스테로이드 주사제 근주 후 증상이 호전되어 귀가한 경험이 있으며, 정확한 원인 인 검사를 위하여 내원하였다. 당시 급식에 쌀밥, 설령탕, 깍두기, 계란찜, 통사과가 나왔으며, 당시 약은 먹지 않았으며 밀가루 음식은 평소 잘 먹는 편이었다.

과거력: 1년에 3-4회 전신 두드러기가 발생하여 2차례 응급실을 방문하였고, 당시에는 복숭아를 먹고 입술이 부었던 것으로 기억하였고, 그 밖의 다른 원인 식품은 기억하지 못하였으며, 아나필락시스의 임상 양상을 보인 적은 없었다. 현재 복용 중인 약물은 없었으며, 흡연과 음주는 하지 않았다.

가족력: 특이 사항 없음

사회력: 특이 사항 없음

진찰 소견: 아나필락시스로 타 병원 내원 당시 혈압 85/64 mmHg, 맥박 수 146 beats/min, 호흡 수 34 breaths/min, 체온 36.9°C였고, 얼굴 및 전신에 두드러기가 있었으며 호기 때 천명음이 청진되었다.

검사실 소견: 본원 내원 때 시행한 말초혈액검사에서 혈색소 14.5 g/dL, 백혈구 8,620/μL (호중구 69.6%, 림프구 20.8%, 호산구 0.12%), 혈소판 309,000/μL였다. 혈청 생화학검사는 모두 정상 범위였다. Immuno CAP system (Pharmacia AB, Uppsala, Sweden)으로 측정된 혈청 총 IgE 항체는 97.8 kU/L였으며, 사과 특이 IgE 항체는 1.16 kU/L였다. 그 밖에, 계 특이 IgE 항체는 0.05 kU/L, 새우 특이 IgE 항체는 0.08 kU/L, 대두 특이 IgE 항체는 0.19 kU/L, 밀가루 특이 IgE 항체는 0.02 kU/L였다.

피부단자시험: 53종의 식품 항원을 이용하여 시험을 시행하였으며, 히스타민은 3 mm×3 mm의 팽진을 보였고, 사과 6 mm×5 mm, 대두 4 mm×2 mm의 팽진을 보였다(Table 1). 문진상 환자는 대두 복용 때에 증상은 없었다.

운동유발시험: 공복 상태로 땀이 날 정도로 10분간 treadmill을

이용하여 운동유발시험을 시행하였으며 운동 후 30분까지 폐기능을 측정하였으나 특이 징후나 증상 호소는 없었다.

경구 식품유발시험: 검사 전 환자에게 2주간 사과 섭취를 금하였고, 아침 공복 상태에서 사과(껍질 포함) 200 g을 섭취하게 한 후 증상을 관찰하였으나 특이 소견은 보이지 않았다.

사과 섭취 후 운동유발시험: 환자에게 사과(껍질 포함) 200 g을 섭취시키고 30분 경과 후, treadmill을 이용하여 이전 운동유발시험 때와 동일하게 시험을 시행하였다. 운동 종료 5분 후 얼굴, 몸통에 두드러기 발생하였고 호흡곤란을 호소하였으며, 혈압이 106/64 mmHg에서 83/52 mmHg로 감소하였으며, 전폐야에서 천명음이 들렸다. 환자의 기저 1초간노력성호기용적은 4.00 L였으며, 당시 호흡곤란이 심하여 폐기능을 측정하지 못했다.

에피네프린 0.3 mg 근주, 페니라민 4 mg 근주, 텍사메타손 5 mg 근주 후 혈압 124/74 mmHg로 생체징후 안정화되었으며 호흡곤란과 두드러기 증상은 호전되었다.

사과 조항원을 이용한 IgE immunoblotting

사과 조항원 제조: 국내에서 시판되고 있는 가공되지 않은 사과를 구입하여 사과의 단백 항원 농도를 높이기 위하여 사과 껍질만을 얇게 분리하여 액체 질소로 급속 냉동하여 잘게 갈아 가루로 만들었다. 사과 가루와 phosphate buffered saline (pH 7.4)를 1:10의 비율로 혼합하여 4°C에서 24시간 동안 추출하였다. 오염물을 제거하기 위하여 추출 용액을 4°C에서 12,000 rpm으로 20분간 원심분리를 시행하였다. 원심분리 후 상층액을 따로 분리하여 투석막을 이용하여 48시간 동안 투석하였다. 투석과정 후 4°C에서 12,000 rpm으로 20분간 다시 원심 분리하여 여과시킨 후, 여과된 추출 용액을 0.2 μm syringe filter를 사용하여 무균 처리한 후 Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) 및 IgE immunoblotting에 사용하였다.

SDS-PAGE 및 IgE immunoblotting: 사과 조항원을 80 μg/mL 농도로 하여 sample buffer에 희석하였다. 표지자와 사과 항원을 tris-glycine gel (Novex, Invitrogen, San Diego, CA, USA)에서 50 V, 2시간 동안 전기영동하였다. 비특이적 결합을 방지하기 위하여 3% skim milk-TBST (tris buffered saline-tween 20)를 이용하여 1시간 동안 처리한 후, 환자 및 비아토피 대조군 2명, 그리고 사과 특이 IgE 항체 양성인 구강알레르기증후군 환자 3명의 혈청으로 15시간 동안(overnight) 4°C에서 반응시켰다. TBST로 3회 세척하고 2차로 alkaline phosphatase-conjugated goat antihuman IgE 항체 (Sigma Co., St. Louis, MO, USA)를 3% skim milk-TBST를 이용하여 1:1,000 vol/vol로 희석하여 상온에서 1시간 반응시켰다. TBST로 3회 세척한 후 BCIP/NBT alkaline phosphatase substrate (Sigma Co.) 용액에 넣고 단백대(coloring product)를 생성하였다.

Table 1. Skin prick test results of multiple food allergens

Allergen	Wheal (mm)	Erythema (mm)
Milk	0	0
Egg. whole	0	0
Shrimp	0	0
Soybean whole	4×2	5×5
Peanut	0	0
Wheat flour	0	0
Chicken	0	0
Pork	0	0
Beef	0	0
Apple	6×5	8×8
Peach	0	0
Histamine	3×3	3×4
Saline (0.9%)	0	0

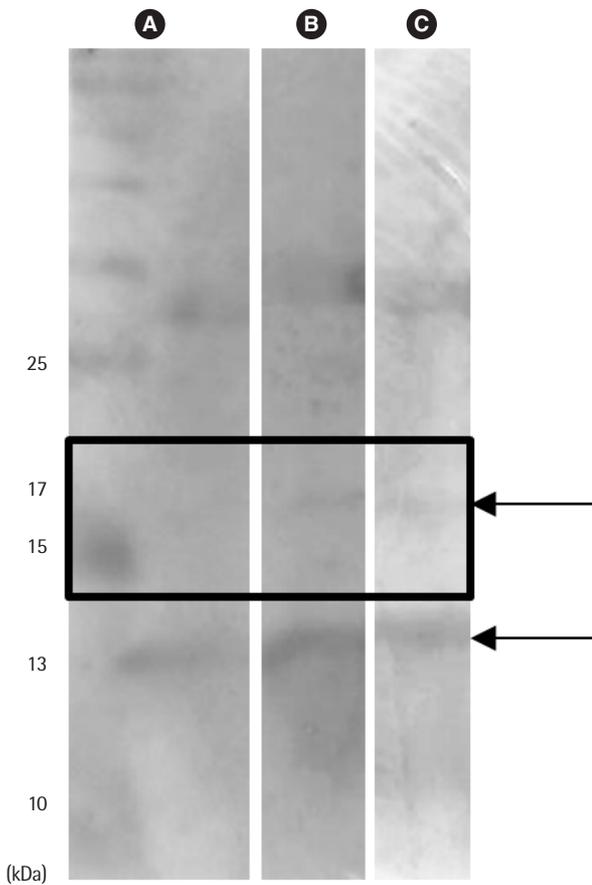


Fig. 1. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis and IgE immunoblotting of apple antigen. (A) Negative control, (B) apple allergy patient, and (C) apple dependent exercise induced anaphylaxis patient.

그 결과, 사과 구강 알레르기 환자에서와 동일하게 사과 의존성 음식물 유발 아나필락시스 환자에서 17 kDa 크기의 단백대를 형성하는 것이 관찰되었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 사과 의존 운동유발 아나필락시스로 진단하고 외래 추적 관찰 중으로, 현재까지 사과 섭취 후에도 두드러기나 아나필락시스는 생기지 않았다. 환자에게 사과 섭취 후 2-3시간 동안은 운동을 금할 것을 교육하였으며, 응급 상황에 대처할 수 있도록 휴대용 에피네프린 자가주사를 처방하고 사용 방법을 교육하였다.

고 찰

원인 식품을 섭취 후 2-4시간 내에 운동할 때 발생하는 FDEIA는 독특한 임상적 특징을 갖는 아나필락시스로, 운동유발성 아나필락시스의 아형으로 분류되는 경우도 있으나 식품에 의한 IgE 매개성 반응이라는 것이 알려져 있다.⁷⁾

1979년, Maulitz 등⁸⁾이 조개류를 섭취한 수 시간 후 달리기를 하다가 아나필락시스가 발생한 증례를 처음 보고한 이후 보고가 꾸준히 있으나 유병률에 대한 정확한 통계는 없으며, 특히 사과에 의한

아나필락시스는 보고된 바가 적었다. 하지만 최근 여러 연구에 의하면 FDEIA를 비롯한 아나필락시스 발생 빈도가 증가하고 있다.⁹⁾

FDEIA의 경우, 62명의 운동유발성 아나필락시스 환자를 대상으로 한 국내 다기관 후향적 연구에서, 밀가루가 43명(69.3%)으로 가장 흔한 원인이었으며, 육류 5명(8.1%), 해산물 4명(6.5%), 사과를 포함하는 과일/야채 4명(6.5%) 순서를 보였다.²⁾

사과의 주 알레르겐은 크게 네 가지로 알려져 있는데, 자작나무의 주 항원이 되는 Bet v 1의 동종인 Mal d 1 (17.5 kDa), thaumatin-like protein인 Mal d 2 (23 kDa), lipid transfer protein (LTP)인 Mal d 3 (9 kDa)와 profilin인 Mal d 4 (14 kDa)이다.¹⁰⁾ 국내 사과 알레르기 환자 10명에 대한 최근 연구를 보면, 10명 중 9명의 환자에서 17.5 kDa 크기의 주 알레르겐에 감작되어 있었으며, 이는 친수성 항원이다.

FDEIA에서 아직까지 밀가루의 omega-5 gliadin 외에 밝혀진 특정 알레르겐은 없어, 본 연구에서는 사과의 항원성을 나타내는 단백질 성분을 규명하고자 immunoblot을 시행하였다.

본 증례 환자의 IgE immunoblotting 결과, 사과구강알레르기증후군 환자와 동일한 17 kDa 크기의 Mal d 1으로 생각되는 단백질대가 관찰되었다. Mal d 1을 사과에 의한 FDEIA의 원인 알레르겐으로 생각해 볼 수 있기는 하지만, 연구자들이 immunoblotting 때에 사용한 조항원은 그 정제 과정에서 수용성 단백질만 포함하고 있을 가능성이 높기 때문에 사과에 의한 FDEIA의 원인 알레르겐 단백질이 비수용성 성질을 가지고 있다면 관찰되지 않았을 가능성도 배제할 수 없다. 또한 사과에서 단백질 항원 추출 시 단백질의 농도가 낮았거나 gel 상에서 염색이 잘 되지 않았을 가능성, 열이나 변성에 의해 관찰되지 않았을 가능성도 생각해 볼 수 있다.

또한 13 kDa 크기의 단백질대가 대조군과 사과구강알레르기증후군 환자, 본 증례의 FDEIA 환자에서 모두 관찰되었다. 이는 Mal d 3 (LTP)으로 생각되며 대조군은 무증상 감작체(asymptomatic sensitizer)로 생각된다. 항원성은 지역이나 개인에 따라서 다르며 나타나는 임상 증상도 다를 수 있다. 이는 주된 항원성을 나타내는 단백질이 다르기 때문일 수도 있으며 다른 항원과의 교차반응의 결과일 수도 있다.

FDEIA의 기전은 아직 확립된 것이 없지만 조금씩 발전을 보이고 있다. 밀가루 의존성 운동유발성 아나필락시스에서 omega-5 gliadin이 중요한 항원인 것으로 알려졌으며, 이는 진단에 있어서도 상당히 유용할 것으로 생각된다.¹¹⁾

하지만 그 외의 가설은 단지 운동에 의해서 활성화된 비만 세포에서 분비된 여러 화학매체들에 의해서 발생한다고 알려져 있다. 이는 운동 중에 혈중 히스타민의 농도가 증가하고 동시에 피부 비만 세포의 탈과립이 관찰된다는 사실 등을 그 근거로 하고 있으며 실제로 FDEIA 환자들에서 유발시험 때 증상의 발생과 함께 혈중 히스타민의 농도가 증가한다는 보고들이 있다.¹²⁾ 다른 가설로, 식품 속에 포함된 특정 항원의 흡수와 분포가 운동에 의해 촉진되고,

운동에 의하여 소화기관 점막의 투과성이 증가되어 정상 상태에서는 흡수되지 않는 항원 성분이 운동 후에는 흡수되어 증상을 발생시킨다는 것 등이 제기되고 있다.¹³⁾ 그밖에, 운동 때 위산의 변화로 인해 단백질의 불완전한 소화로 분해되지 않은 단백질의 노출이 아나필락시스를 유발한다는 가설이 있고,¹⁴⁾ 항원항체복합체에 의해 활성화된 면역 세포들이 장 내에서 아무런 반응 없이 있다가, 운동 때 혈류를 타고 전신으로 확산되어, 아나필락시스가 발생한다는 주장도 있다.¹⁵⁾

상기 환자는 사과 의존 운동유발 아나필락시스 유발시험에서 두드러기, 기관지 수축에 의한 호흡곤란을 경험하였고, 혈압 감소 소견을 보여 사과에 의한 FDEIA에 해당하였다.

본 증례는 국내에서 보고가 드문 사과 의존 운동유발 아나필락시스 환자를 보고하였다. 또한 환자에서의 IgE 반응 단백질 Mal d 1 임을 immunoblotting을 통해 확인하였다.

REFERENCES

1. Sharma R, Sinha R, Menon PS, Sirohi D. Management protocol for anaphylaxis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:855-62.
2. Im JH, Kwon HY, Ye YM, Park HS, Kim TB, Choi GS, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Korea: a multicenter retrospective case study. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:203-10.
3. Soyer OU, Sekerel BE. Food dependent exercise induced anaphylaxis or exercise induced anaphylaxis? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:242-3.
4. Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Holzhauser T, Poulsen LK, Gowland MH, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guide-

- lines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs. *Allergy* 2014;69:1464-72.
5. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:455-63.
6. Kaneko M, Yagi H, Koyama H, Nakajima N, Muramatu R, Takizawa T, et al. A case of apple allergy with initial symptoms like food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Arerugi* 2013;62:698-703.
7. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
8. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433-4.
9. Yang MS. Epidemiologic study on food-dependent exercise induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:179-80.
10. Cho HJ, Kim JH, Choi GS, Kim JE, Ye YM, Park HS. Clinical features of patients with apple allergy and identification of IgE-binding components of apple. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:116-22.
11. Gordins P, McLean-Tooke A, Spickett GP. The role of omega-5 gliadin-specific IgE test in diagnosing exercise-induced wheat allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:93-4.
12. Yang MS, Lee SH, Kim KM, Kwon HS, Kim DI, Park CH, et al. A case report of food-dependent exercise-induced anaphylaxis to apples. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:242-5.
13. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:977-84.e4.
14. Lemon-Mule H, Nowak-Wegrzyn A, Berin C, Knight AK. Pathophysiology of food-induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:201-8.
15. Wong GK, Krishna MT. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: is wheat unique? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:639-44.