

전신 알레르기 반응으로 응급실에 내원한 환자에서 혈중 tryptase 측정

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스 내과

이승원 · 예영민 · 최정희 · 김상하 · 서창희 · 남동호 · 박해심

=Abstract=

Measurement of serum tryptase in the diagnosis of systemic allergic reactions

Seung Won Lee, M.D., Young Min Ye, M.D., Jeong Hee Choi, M.D.,
Sang Ha Kim, M.D., Chang Hee Suh, M.D.,
Dong Ho Nahm, M.D. and Hae Sim Park, M.D.

*Department of Allergy and Rheumatology,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Background : Mast cell plays a central role in the allergic responses, in which chemical mediators are released by allergen and IgE binding on the surface, and direct liberating agents including opiates, aspirin, salicylate, and foods. Among chemical mediators, tryptase is a tetrameric serine protease released only from mast cells, and therefore serum tryptase level has been used as a marker for systemic mast cell degranulation. The aim of this study was to evaluate clinical significance of serum tryptase level for identifying episodes of anaphylaxis in patients attending emergency room with clinical signs of generalized allergic reactions.

Methods : Eighty three patients with symptoms of immediate allergic reactions who visited the emergency room for one year were enrolled. They were classified into three groups: Group I includes the patient presenting anaphylaxis at initial visit (n=19, 22.9%). Group II includes respiratory symptoms, generalized urticaria and angioedema (n=21, 25.3%). Group III includes generalized urticaria and angioedema (n=43, 51.8%) without major organ symptoms. The serum tryptase level was measured by CAP system (Pharmacia, Sweden).

Results : Tryptase levels of group I were significantly higher than those of group II and III ($p<0.05$ respectively). The significantly increased level of tryptase ($13.5 \mu\text{g/L}$) was noted in 63% of group I compared to 28% of group II, 11% of group III with statistical significant differences ($p<0.05$). The major causes to induce systemic allergic symptoms were drugs (43%), foods (38%) and bee stings (8%), which were similar in three groups.

Conclusion : Measurement of serum tryptase during symptom development can be used as a marker to represent systemic allergic response in this country.(Korean J Med 67:185-189, 2004)

Key Words : Mast cell, Tryptase, Anaphylaxis

• 접수 : 2004년 4월 12일

• 통과 : 2004년 6월 7일

• 교신저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지, 아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과(443-721)

E-mail : hspark@ajou.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업(01-PJ10-PG6-01GN04-0007)에 의하여 이루어진 것임.

서 론

항원과 특이 IgE 항체간의 결합은 비만 세포로부터 히스타민 등의 화학매체를 방출하고, 이로 인하여 다양한 알레르기 반응과 증상들이 나타난다¹⁾. 그러나 IgE 항체와 관계없이 직접 비만 세포의 자극에 의해서도 화학매체가 유리되어 전신 알레르기 반응들이 일어날 수 있다^{2,3)}. Tryptase는 비만 세포에서만 유리되는 물질로 protease의 일종이며, 아나필락시스 반응 후 1시간 이내에 증가하기 시작하여 4~6시간까지 지속적으로 상승한다⁴⁻⁶⁾. 다수의 비만 세포로부터 tryptase가 유리되어야 비로소 혈중에서 측정되며, 따라서 혈중 tryptase 측정은 전신 아나필락시스 환자의 진단뿐 아니라 급성 사망 환자의 사후 원인 판정에 도움이 된다³⁾. 국내에서도 최근 계절에 따라 다르지만 다양한 원인에 의한 아나필락시스로 응급실을 방문하는 환자수가 증가하는 추세에 있다. 이에 전신 알레르기 반응을 주소로 1년간 단일 3차 의료 기관 응급실을 내원한 환자들에서 내원 즉시 혈중 tryptase를 측정하여 이의 진단적 유용성을 평가하고자 하였으며, 또한 환자들의 원인 물질 및 임상적 특성을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 8월부터 2003년 7월까지 다양한 원인들에 의한 전신 알레르기 반응을 주소로 본원 응급실에 내원한 83명을 대상으로 하였다. 각 환자들은 전신 알레르기 증상뿐 아니라 아나필락시스를 동반하며 내원시 수축기 혈압이 80 mmHg 이하로 관찰된 환자군(I군, 19명, 전체 대상군의 22.9%), 혈압 강하는 측정되지 않았으나 전신

두드러기와 함께 혈관부종 및 호흡기 증상(호흡곤란, 천명음)이 관찰된 군(II군, 21명, 25.3%), 전신 두드러기 및 혈관부종만 나타난 군(III군, 43명, 51.8%)으로 나누었다.

2. 방법

모든 환자들에서 친식을 포함한 알레르기 질환에 대한 과거력을 조사하였고, 병력을 통하여 원인 물질을 규명하였다. 약제의 경우 확실한 병력이 있는 경우로 한정하였고, 음식물의 경우 확실한 병력과 함께 혈청 특이 IgE 항체치를 CAP으로 측정하여 확인하였다. 모든 환자에서 알레르기 피부 단자 시험(allergic skin test)을 시행하였고, 그 결과에 따라 아토피 유무를 판정하였다. 아토피의 기준은 흔한 흡입성 항원으로 피부 단자 시험을 시행하였을 때, 1개 이상의 흡입성 항원에 양성 반응을 보이는 경우로 정의하였다. 혈중 tryptase치는 환자들의 응급실 내원 당시에 채혈한 후 CAP system (Pharmacia, Sweden)으로 측정하였고, 회사에서 제시한 기준치에 따라 양성 반응을 정하였다.

3. 통계 분석

Statistical Package for Social Science (version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 대상비교는 Unpaired sample *t*-test, Chi-square analysis 및 ANOVA 분석을 하였고, *p* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특징(표 1)

전체 대상 환자는 83명으로 남녀비는 43/40이었고, 평

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects

	Group I	Group II	Group III	Total
Patients	19	21	43	83
Sex (M/F)	12/7	11/10	19/24	43/40
Age	41.6±6.7	34.0±7.3	43.1±6.1	40.4±6.9
Atopy	8 (42%)	11 (52%)	12 (27%)	31 (37%)
History of allergic diseases	6 (31%)	4 (19%)	12 (27%)	22 (26%)
Etiology				
Drug	8 (43%)	9 (43%)	19 (44%)	36 (43%)
Food	5 (26%)	8 (38%)	16 (37%)	29 (38%)
Bee sting	2 (10%)	4 (19%)	1 (2%)	7 (8%)
Others	4 (21%)	0	7 (17%)	11 (11%)

평균 나이는 40.4±6.9세, 피부반응도에 기준환 아토피는 31명(37%)에서 관찰되었다. 대상 환자들의 알레르기 질환에 대한 과거력은 22명(26.5%)에서 관찰되었으며, 아토피 병력과 알레르기질환의 과거력은 세 군간의 유의한 차이가 없었다. 각 군에서 조사된 원인 물질은 약물이 36예(43%)로 가장 많았고, 이들 중 흔한 약제는 NSAIDs가 24예(28%), 항생제는 5예(6%)였다. 다음은 음식물로 29예(38%)였으며, 이들 중 새우 등의 갑각류가 7예(8%)로 가장 흔하였고, 이외 해산물, 회, 밀가루 등이 골고루 분포하였다. 약물, 음식물 다음으로 벌독이 7예(8%)에서 관찰되었다. 세 군 모두에서 주요 원인물질의 순서는 동일하였다. 기타 원인으로 조영제(2명), 운동(2명) 등이 있었다. 계절별 원인 분포를 살펴보면 약물과 음식물은 주로 봄(각각 19%, 15%)과 겨울(각각 15%, 9%)철에 흔하고 벌독은 늦여름과 초가을에서만 발생하였다(그림 1).

2. 혈중 tryptase치의 비교

혈중 tryptase의 양성 판정 기준(cutoff value)을 제조

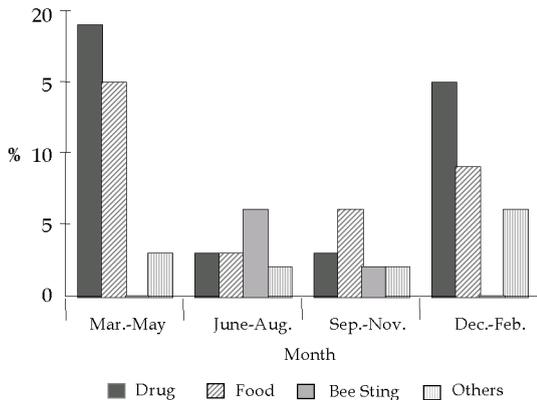


Figure 1. Seasonal variations of etiologic agents.

Table 2. Serum tryptase levels (ug/L) of the each group

Tryptase (µg/L)	Group I (n=19)	Group II (n=21)	Group III (n=43)
Mean±S.D.	23.0±31.6*	10.14±7.33	6.48±7.71
Range	1.0-39.8	1.21-24.6	1.0-22.2
Positive responder (>13.5 µg/L, %)	12 (63%)*	6 (28%)	5 (11%)

*p value<0.05, compared to group II and III

회사의 기준으로 13.5 µg/L로 정했을 때 각 군에서 양성 반응을 나타낸 환자의 빈도는, I군에서 12명(63%)으로 II군의 6명(28%), III군 5명(11%)보다 유의하게 높았다($p<0.05$)(표 2). 또한 각 군에서 측정된 혈중 tryptase 치(평균치와 표준 편차)를 비교했을 때 I군에서 23.0±31.6 µg/L으로 II군의 10.14±7.33 µg/L, III군의 6.48±7.71 µg/L에 비해 유의하게 높았다(각각 $p=0.49, 0.02$)(표 2).

고 찰

저자들은 1년간 전신 알레르기 반응을 주소로 3차 기관인 대학병원 응급실을 내원한 환자들에서 혈중 tryptase 치와 전신 알레르기 반응 정도와의 관련성을 분석하여 내원 당시 아나필락시스(저혈압이 확인됨)로 진단된 환자에서 tryptase 치가 유의하게 상승되어 있음을 확인하였다. 또한 아나필락시스를 일으키는 원인 물질을 분석한 결과, 약물과 음식물이 주요 원인이었으며, 이는 Enrique 등⁴⁾의 연구 결과와 일치하는 소견이었다. 혈청 tryptase 측정은 채혈에서 결과 확인까지 시간이 소요되고, 또한 고가의 검사이기 때문에 응급실에서의 치료 방침을 정하기 위하여 바로 이용하기는 쉽지 않다. 그러나 다양한 원인에 의한 전신 알레르기 증상을 호소하는 응급 환자들에서 혈압 강하를 포함한 아나필락시스 및 심한 전신 알레르기 반응을 진단하는데 유용하다⁷⁾. 또한 추후 재발방지와 장기적인 치료 방침 결정에도 도움이 된다⁸⁾.

본 연구에서는 병력상 아나필락시스를 경험하였음에도 불구하고 tryptase 치가 정상 범주인 경우도 일부 환자에서 관찰되었다. Enrique 등의 연구에서는 증상 발현부터 채혈까지 6시간 이내인 환자만을 대상으로 하였으므로 시간과 tryptase의 상승 정도와는 상관관계가 없음을 보고하였지만⁴⁾, tryptase의 반감기가 2시간이고 그 작용시간이 수 시간에 불과하고, 본 연구에서 환자들이

병력상 증상 발현부터 응급실 도착 시간이 15분에서 24 시간까지로 다양하였기 때문에 증상 발생 후 오랜 시간이 지난 뒤 채혈을 한 결과가 반영된 것일 수 있다. 시간과 tryptase의 상승 정도는 상관관계가 없다고 한 Enrique 등의 연구는 증상발현부터 채혈 시간이 다르다. Tryptase의 반감기가 2시간이고 작용시간이 수 시간에 불과한 점을 고려하면 증상발작이 있는 6시간 후에는 tryptase 치가 정상범위에서 측정될 가능성이 충분히 있다^{7,9}. 또 다른 가능성으로 환자가 초기에 다른 병원에서 치료를 받은 후에 내원하였기 때문일 수도 있다. 초기의 응급처리가 tryptase 수치에 어떤 영향을 미치는지는 아직 밝혀져 있지 않다. 그러나 초기의 응급처리가 아나필락시스의 증상기간을 단축시키기 때문에 응급치료에 의해 tryptase 수치가 정상으로 회복될 가능성이 있다.

한편 아나필락시스가 확인되지 않은 II군과 III군에 속하는 일부 환자들에서도 tryptase 치가 증가된 경우가 있었다. 이러한 결과는 다른 병원에서의 응급치료에 의해 실제로는 혈압강하가 있었는데 기록 또는 측정이 제대로 되지 않았거나 응급 치료에 의해 혈압 강하를 환자가 느끼지 못했기 때문일 수 있으며 또 다른 가능성으로 기저 tryptase 자체가 상승되어 있는 경우를 생각해 볼 수 있다. 본 연구에서는 대상 환자 중 많은 경우 외래 추적관찰이 되지 않아 tryptase의 기저치가 측정되지 않았지만, 개인마다 비반 세포로부터의 tryptase 유리능에 차이가 있다고 가정할 때, 이러한 기저치에 대한 변화 정도를 측정하여 비교하는 것이 좀 더 정확한 평가에 도움이 될 수 있겠다. 즉, tryptase가 상승된 II군과 III군의 일부 환자는 기저 tryptase치가 상승된 경우로 추정해 볼 수 있다.

지금까지 많은 국외 연구에서 혈중 tryptase의 측정은 anaphylaxis를 진단하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있었다^{9,10}. 그러나 본 논문에서 응급실 내원 당시 저혈압이 증명된 제 1군의 경우에는 약 63%의 환자에서만 tryptase의 상승이 관찰되었으며, 반면 주요 장기에 전신 알레르기 반응 뿐 만 아니라 호흡기 증상이 증명되었으나 저혈압이 증명되지 않은 제 2군의 경우에도 약 28%의 환자에서 tryptase의 상승이 있었으며 또한 전신 알레르기 반응만 의심되었던 환자에서도 11%의 상승이 있었다. 이러한 결과는 현재 anaphylaxis의 진단에만 tryptase의 적용이 보고 되어 왔으나 점차 전신 알레르기 반응의 중증도와 tryptase의 상승과는 관련성이 있을

가능성을 제시해준다. 이러한 결과는 앞으로 전신 알레르기를 주소로 응급실을 내원한 환자에서 전신 알레르기 반응의 중증도를 반영하는 지표로 사용 할 수도 있겠으며, 특히 상승이 되어 있는 경우에는 저혈압의 동반 가능성이 매우 높다고 판단하고 이에 따른 장기 치료 계획을 세우는 것이 중요하다는 것을 시사한다.

이번 연구에서 혈중 tryptase 양성 판정을 위해 CAP system 제조사가 제시한 cut-off value 13.50 $\mu\text{g/L}$ 를 사용하였다. 그러나 이 기준을 적용하였을 때는 민감도가 35.29% 특이도가 92.31%로 만족할 수가 없기 때문에 결정값(cut-off value)을 8.23 $\mu\text{g/L}$ 로 낮추었더니 민감도(94.12%)와 특이도(92.31%)가 상승하였다는 보고도 있다⁴. 그러나 본 연구에서는 8.23 $\mu\text{g/L}$ 를 cut-off value로 적용했을 때 양성률에 유의한 차이는 없었다. 앞으로 더 많은 환자수를 대상으로 국내 환자들에 적합한 cut-off value를 정하는 추후 연구도 필요할 것으로 생각한다.

본 연구 결과는 전신 알레르기 반응을 주소로 응급실을 내원한 환자에서 혈중 tryptase 측정은 아나필락시스 동반 유무를 진단하는 지표가 될 뿐 아니라, 호흡기 증상과 같은 주요 장기를 침범한 전신 알레르기 반응의 진단에도 도움이 된다.

요 약

목적 : Tryptase는 비반 세포에서만 유리되는 물질로 혈중 tryptase 측정은 전신 아나필락시스 환자의 진단에 사용되어 왔다. 이에 본 연구자는 전신 알레르기 반응을 주소로 3차 기관 응급실을 내원한 환자들에서 내원시 혈중 tryptase를 측정하여 그 진단적 유용성을 평가하였다.

방법 : 2002년 8월부터 2003년 7월까지 다양한 원인에 의한 전신 알레르기 반응을 주소로 본원 응급실에 내원한 83명을 대상으로 하였다. 아나필락시스와 호흡기 증상 동반 유무에 따라 세 군(I군, 22.9%, II군, 25.3%, III군, 51.8%)으로 분류하였으며, 혈중 tryptase치는 CAP system (Pharmacia, Sweden)으로 측정하였다.

결과 : 각 군에서 조사된 원인 물질은 약물, 음식물, 벌독 순이었고, 계절적 차이가 있었다. tryptase 양성률은 아나필락시스를 동반한 I군(63%)에서 유의하게 높았고, II군(28%)과 III군(11%)의 일부 환자에서도 양성 반응이 관찰되었다. I군의 혈중 tryptase 절대치도 II군과 III군에 비해 유의하게 높았다.

결론 : 전신 알레르기 반응을 주소로 응급실에 내원

한 환자에서 내원 즉시 시행한 혈청 tryptase치의 측정은 아나필락시스 및 심각한 전신 알레르기 반응의 동반 유무를 진단하는 지표로 이용할 수 있다.

REFERENCES

- 1) Williams CM, Galli SJ. *The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. J Allergy Clin Immunol* 105: 847-859, 2000
- 2) 박해심. 기관지천식에서의 *eosinophil cationic protein* 과 *tryptase*. *알레르기* 16:596-597, 1995
- 3) Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Eauril H, Sullivan T. *Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. N Engl J Med* 316:1622-1626, 1987
- 4) Enrique E, Garcia-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. *Usefulness of UniCAP-Tryptase fluorimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. Allergy* 54:602-606, 1999
- 5) Berger P, N'guyen C, Buckley M, Scotto-Gomez E, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. *Passive sensitization of human airways induces mast cell degranulation and release of tryptase. Allergy* 57:592-599, 2002
- 6) Schwartz HJ. *Anaphylaxis: issues in diagnosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1:357-359, 2001
- 7) Tang AW. *A practical guide to anaphylaxis. Am Fam Physician* 68:1325-1332, 2003
- 8) Newhouse BJ. *Tryptase inhibitors: review of the recent patient literature. IDrugs* 5:682-688, 2002
- 9) Golden DB. *Patterns of anaphylaxis: acute and late phase features allergic reactions. Novartis Found Symp* 257:101-110, 2004
- 10) Edston E, Gidlund E, Wickman M, Ribbing H, van Hage-Hamsten M. *Increased mast cell tryptase in sudden infant death: anaphylaxis, hypoxia of artefact? Clin Exp Allergy* 29:1648-1654, 1999
- 11) 안강모, 김미경, 조상현, 박춘식, 이민걸. 알레르기 염증반응에 관여하는 세포. 천식과 알레르기 질환. 초판 p.32-33, 군자출판사, 2002