

# 한국 성인의 벌독으로 인한 아나필락시스: 국내 다기관 후향적 연구

이수경<sup>1</sup>, 예영민<sup>2</sup>, 박해심<sup>2</sup>, 장광천<sup>3</sup>, 지영구<sup>4</sup>, 박혜경<sup>5</sup>, 고영일<sup>6</sup>, 김주희<sup>7</sup>, 김철우<sup>8</sup>, 허규영<sup>9</sup>, 김미경<sup>10</sup>, 김태범<sup>11</sup>, 최길순<sup>12</sup>, 김상헌<sup>13</sup>, 손성욱<sup>1</sup>; 대한천식알레르기학회 두드러기/혈관부종/아나필락시스 워킹그룹

<sup>1</sup>동국대학교일산병원 내과, <sup>2</sup>아주대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup>국민건강보험 일산병원 소아청소년과, <sup>4</sup>단국대학교 의과대학 내과학교실, <sup>5</sup>부산대학교 의학전문대학원 내과학교실, <sup>6</sup>전남대학교 의과대학 내과학교실, <sup>7</sup>한림대학교 의과대학 내과학교실, <sup>8</sup>인하대학교 의과대학 내과학교실, <sup>9</sup>고려대학교 의과대학 내과학교실, <sup>10</sup>충북대학교 의과대학 내과학교실, <sup>11</sup>울산대학교 의과대학 내과학교실, <sup>12</sup>고신대학교 의과대학 내과학교실, <sup>13</sup>한양대학교 의과대학 내과학교실

## Hymenoptera venom anaphylaxis in adult Korean: a multicenter retrospective case study

Su-Kyoung Lee<sup>1</sup>, Young-Min Ye<sup>2</sup>, Hae-Sim Park<sup>2</sup>, Gwang Cheon Jang<sup>3</sup>, Young-Koo Jee<sup>4</sup>, Hye-Kyung Park<sup>5</sup>, Young-Il Koh<sup>6</sup>, Joo-Hee Kim<sup>7</sup>, Cheol-Woo Kim<sup>8</sup>, Gyu-Young Hur<sup>9</sup>, Mi Kyoung Kim<sup>10</sup>, Tae-Bum Kim<sup>11</sup>, Gil-Soon Choi<sup>12</sup>, Sang-Heon Kim<sup>13</sup>, Seong-Wook Sohn<sup>1</sup>; KAAACI Work Group for Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis

Department of Internal Medicine, <sup>1</sup>Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang; <sup>2</sup>Ajou University School of Medicine, Suwon; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang; Department of Internal Medicine, <sup>4</sup>Dankook University College of Medicine, Cheonan; <sup>5</sup>Pusan National University School of Medicine, Busan; <sup>6</sup>Chonnam National University Medical School, Gwangju; <sup>7</sup>Hallym University College of Medicine, Chuncheon; <sup>8</sup>Inha University College of Medicine, Incheon; <sup>9</sup>Korea University College of Medicine, Seoul; <sup>10</sup>Chungbuk National University, Cheongju; <sup>11</sup>University of Ulsan College of Medicine, Seoul; <sup>12</sup>Kosin University College of Medicine, Busan; <sup>13</sup>Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** We investigated the causes, clinical features, and risk factors of bee venom anaphylaxis in Korea.

**Methods:** The medical records of the diagnosis of anaphylaxis during a 5-year period from the 14 hospitals in Korea have been retrospectively reviewed. Cases of bee venom anaphylaxis were identified among anaphylaxis patients, and subgroup analyses were done.

**Results:** A total of 291 patients were included. The common cause of bee species was vespid (24.6%) in bee venom anaphylaxis, followed by honeybee and vespid (8.8%), apitherapy (7.7%), and honeybee (2.0%), although the causative bee species were commonly unknown (56.9%). The severity of anaphylaxis was mostly mild-moderate (72.9%), and common clinical manifestations included cutaneous (80.6%), cardiovascular (39.2%), respiratory (38.1%), and gastrointestinal (13.1%) symptoms. Portable epinephrine auto-injectors were prescribed to 12.1% of the patients. Subject positive to both vespid and honeybee showed more severe symptoms and higher epinephrine use ( $P < 0.05$ ). The severity was significantly associated with older age, but not with gender, underlying allergic disease, or family history. Apitherapy-induced anaphylaxis showed a higher rate of hospitalization and epinephrine use than bee sting anaphylaxis ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Vespid is the most common cause of bee venom anaphylaxis in Korea. It is suggested that positivity to honeybee and vespid may be associated with more severe symptoms. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:344-351)

**Keywords:** Hymenoptera, Bee venoms, Anaphylaxis, Apitherapy

## 서론

아나필락시스는 원인물질 노출 후 수 분에서 수 시간 내에 일어나는 전신적인 알레르기반응으로, 주로 제1형 즉시형 과민반응을 통해 일어나며 약물, 음식물, 벌독 등 항원 자극 외에도 물리적 자

극으로도 유발될 수 있으며, 임상 증상은 피부발진, 두드러기, 설사 등의 가벼운 증상부터 호흡곤란, 부정맥, 저혈압 등의 생명을 위협하는 전신 증상까지 다양하다.<sup>1,2)</sup> 우리나라에서 시행한 한 다기관 연구 결과 아나필락시스의 원인은 약물(47%), 식품(25%), 곤충(16%), 운동(6%) 순으로 나타났으며, 곤충 교상 중에는 벌자상에

Correspondence to: Seong-Wook Sohn  
Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 410-773, Korea  
Tel: +82-31-961-7148, Fax: +82-31-961-8449, E-mail: seongwook@dumc.or.kr  
Received: January 28, 2014 Revised: April 3, 2014 Accepted: May 7, 2014

© 2014 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/>).

의한 아나필락시스가 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>3)</sup>

벌독은 생체아민, 기본 펩타이드, 고분자량 단백질, 효소 등의 복합체로 구성되며, 주요 항원 성분은 히알루론산분해효소(hyaluronidase), 인지질분해효소(phospholipase A1, phospholipase A2), 인산분해효소(acid phosphatase), 메리틴(mellitin) 등이다.<sup>4)</sup> 이 중 생체아민에 속하는 히스타민, 세로토닌, 카테콜아민 등은 그 자체로 혈관 확장 및 혈관 투과성을 증가시켜 통증과 국소부종을 유발할 수 있으며, 벌독 알레르기가 있는 환자는 벌독 항원에 대한 알레르기 면역반응에 의해 소양감, 부종뿐 아니라 간질로 체액 이동이 심해지면서 저혈압이 유발되고 혈관 확장에 의해 쇼크까지 발생할 수 있다.<sup>5)</sup> 벌독 항원 간의 교차반응도 있어서 말벌 항원 간에는 강한 교차반응을 보이나, 말벌과 꿀벌 항원 간에는 교차반응이 상대적으로 낮다.<sup>6)</sup> 따라서 벌독 알레르기 환자에게 피부단자시험을 하면 여러 종류의 벌독에 양성반응을 보이는 경우가 있는데 이는 각각의 벌독에 감작되었을 수도 있지만, 여러 벌독 단백질에 대한 교차항원성도 고려해야 한다. 교차반응은 주로 히알루론산분해효소나 antigen 5, 인지질분해효소 성분에 의한다.<sup>5)</sup>

미국의 경우 전체 인구의 9.3%~28.7%에서 막시류목(Hymenoptera)에 속하는 벌독에 피부단자시험상 양성 소견을 보이거나 혈중 벌독 특이 IgE가 증가되어 있다는 보고가 있으며, 벌독에 의한 아나필락시스가 0.5%~5%의 빈도로 발생하고 이로 인한 사망률은 매년 백만 명당 0.4명으로 보고하고 있다.<sup>7,10)</sup> 국내 연구로는 Kang 등<sup>11)</sup>이 경기도 농촌지역 아동 및 청소년을 대상으로 한 연구에서 벌자상 경험이 있는 816명 중 64명(7.8%)에서 전신성 아나필락시스 반응을 보였다고 보고하였고 Kim 등<sup>12)</sup>은 제주도 지역에서 벌에 쏘인 적이 있는 564명 중 2.0%가 아나필락시스를 경험하였음을 보고하였으나, 국내에서 벌독에 의한 아나필락시스의 임상적 특징이나 원인별 및 치료 현황에 대한 연구는 아직 드문 실정이다. 이에 본 연구에서는 우리나라 14개 종합병원에서 2007년 이후 진단된 아나필락시스 환자들에 대한 특성을 연구하는 다기관 연구 자료 중 벌독 아나필락시스 자료를 분석하여 우리나라의 벌독 아나필락시스 실태 및 환자들의 임상 양상 및 중증도와 연관된 요인을 파악하고자 하였다.<sup>3,13)</sup>

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2007년 1월부터 2011년 12월까지 국내 14개 종합병원의 외래 또는 응급실을 방문하였거나 입원한 16세 이상 환자들 중 아나필락시스로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 전자의무기록을 검색하여 International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10)에 따라 “anaphylactic shock due to adverse food reaction (T78.0),” “anaphylactic shock, unspecified (T78.2),” “anaphylactic

shock due to serum (T80.5),” “anaphylactic shock due to adverse effect of correct drug or medication properly administered (T88.6)” 및 “bee sting anaphylaxis (T63.4)”로 등록된 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였고, 임상적으로 아나필락시스에 합당한 환자를 선정하여 이들의 임상적 특성 및 경과를 확인하는 다기관 연구를 진행하였다. 여기서 확보한 자료 중 벌독에 의한 아나필락시스에 합당한 환자를 선별하여 추가분석을 시행하였다.

### 2. 연구 방법

벌독 아나필락시스로 진단된 환자의 나이, 성별과 같은 인구학적 정보를 확인하였으며, 의무기록을 통해서 알레르기질환의 과거력 및 가족력 유무, 아나필락시스 증상 및 중증도, 원인벌의 종류, 치료 방법, 입원 여부 등에 대한 자료를 후향적으로 수집하였다. 원인벌의 종류는 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스인 경우는 병력을 바탕으로 따로 분류하였으며, 벌자상의 경우는 ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden) 검사의 꿀벌 1종(I1: 꿀벌, honeybee), 말벌 4종(I2: 흰얼굴호박벌, white faced hornet; I3: 땅벌, yellow jacket; I4: 쌍살벌, paper wasp; I5: 노랑호박벌, yellow hornet)을 사용하여 혈청 특이 IgE를 측정하여 원인 벌독 알레르기를 분류하였다.

아나필락시스의 중증도는 Brown<sup>14)</sup>이 제안한 방법으로 구분하였다. 즉 경증(grade 1)은 피부와 피하조직에 국한된 상태로 가려움증, 피부발적, 두드러기, 눈 주위 부종 또는 혈관부종이 나타난 경우로 정의하였으며, 중등증(grade 2)은 호흡기, 심혈관, 위장관 증상이 동반되는 경우로 호흡곤란, 그렁거림(협착음), 천명, 오심, 구토, 어지러움, 발한, 가슴이나 목의 조이는 느낌, 또는 복통이 있는 경우로 정의하였다. 중증(grade 3)은 경증 및 중등증에 나타나는 임상뿐 아니라 저산소증, 저혈압 또는 신경학적 증상이 보이는 경우로 동맥혈 산소포화도 92% 이하, 90 mmHg 이하의 수축기 혈압, 혼돈, 실신, 의식소실 또는 실금 등이 있는 경우로 정의하였다. 본 연구는 참여한 각 기관별 연구윤리심의위원회의 승인을 받아 진행되었다.

### 3. 통계 분석

결과 분석을 위하여 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며 결과값은 평균±표준편차 및 백분율로 기술하였다. 검사항목 비교를 위하여 연속변수는 Student t-test, 비연속변수는 chi-square test를 이용하여 검정하였고 P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

다기관 연구에 참여한 14개 기관 중 추가 분석에 참여를 동의한 13개 기관에서 벌독 아나필락시스로 진단된 환자는 총 291명으로

각각의 특성을 분석하였다(Table 1). 남자 202명(69.4%), 여자 89명(30.6%)이었으며, 평균 연령은 48.0 ± 14.12세였다. 환자들의 연령 분포는 16-19세 6명(2.1%), 20대 24명(8.2%), 30대 44명(15.1%), 40대 82명(28.2%), 50대 75명(25.8%), 60대 44명(15.1%), 70대 이상 16명(5.5%)로 40-50대의 중-장년층에서 54%의 환자가 발생하였다. 천식의 과거력 유무가 확인된 환자 237명 중 10명(4.2%)에서 천식의 과거력이 있었으며, 알레르기비염 유무가 확인된 239명 중 22명(9.2%)에서 비염의 과거력이 있었다. 아토피피부염의 과거력 유무가 확인된 환자 235명 중 4명(1.7%), 만성두드러기 과거력 유무가 확인된 환자 236명 중 7명(3.0%), 음식알레르기 과거력 유무가 확인된 환자 236명 중 12명(5.1%), 약물알레르기 과거력 유무가 확인된 환자 236명 중 18명(7.3%)에서 각각 아토피피부염, 만성두드러기, 음식알레르기, 약물알레르기의 과거력이 있었다. 89명의 환자 중 14명(15.7%)에서 천식, 알레르기비염, 아토피피부염, 아나필락시스 등과 같은 알레르기질환의 가족력이 있었다.

이전에 별자상이 있었던 과거력을 확인한 결과, 256명 중 54명(21.1%)은 이전 노출 과거력이 없었으나 67명(26.2%)은 이전 벌독 알레르기를 경험하였던 과거력이 있는 것으로 나타났다. 나머지 135명(52.7%)은 과거력이 조사자료에서 확인되지 않았다.

**Table 1.** Clinical characteristics of subjects (n = 291)

Characteristic	Value
Sex	
Male	202 (69.4)
Female	89 (30.6)
Age (yr, mean ± SD)	48.00 ± 14.12
16-19	6 (2.1)
20-29	24 (8.2)
30-39	44 (15.1)
40-49	82 (28.2)
50-59	75 (25.8)
60-69	44 (15.1)
>70	16 (5.5)
Past history of allergic disease	
Asthma	10/237 (4.2)
Allergic rhinitis	22/239 (9.2)
Atopic dermatitis	4/235 (1.7)
Chronic urticaria	7/236 (3.0)
Food allergy	12/236 (5.1)
Drug allergy	18/246 (7.3)
Family history of allergic diseases	14/89 (15.7)
History of previous exposure	
None	54/256 (21.1)
Yes	67/256 (26.2)
Uncertain	135/256 (52.7)

Values are presented as number of subjects (%) unless otherwise indicated. Denominators are number of patients from which data collection was available. SD, standard deviation.

## 2. 임상 양상

벌독 아나필락시스의 임상 양상을 중증도, 증상 발생 시간, 입원 여부, 사용 약제 등으로 분석하였다(Table 2). 중증도는 경증 120명(42.3%), 중등증 87명(30.6%) 및 중증 77명(27.1%)으로 대부분 경증-중등증 증상을 보였다. 가장 많이 발현한 증상은 피부 증상으로 233명(80.6%)이었고, 다음으로 심혈관 증상이 114명(39.2%), 호흡기 증상이 111명(38.1%), 위장관 증상이 38명(13.1%)의 빈도로 나타났다. 불안, 허약감 등과 같은 일반적 증상은 29명(10.0%)에서 관찰되었다.

벌독 노출 이후 증상 발현까지의 시간은 노출 이후 바로 증상이 나타난 1분 이내부터 2일 뒤까지 평균 82.41 ± 345.61분이었으며, 증상 발현부터 병원에서의 치료받기까지의 시간은 평균 26.37 ± 13.38분이었다. 병원을 방문하여 벌독 아나필락시스로 진단된 후 응급실 치료 후 귀가한 경우는 180명(62.3%), 일반병실 입원이 24명(8.3%), 중환자실 입원이 10명(3.5%)이었으며, 증상 발생 후 진단을 위해 외래를 방문한 환자는 75명(26.0%)이었다. 내원한 환자 중 122명(44.0%)에서 에피네프린 주사 치료를 받았으며 전신 스테로이드제는 178명(69.3%), H<sub>1</sub> 수용체 차단제는 243명(93.8%)에서 사용하였다. 퇴원 시 2차 예방을 위하여 휴대용 에피네프린 자가주사기를 처방 받은 환자는 처방 여부가 확인된 282명 중 34명(12.1%)이었다.

**Table 2.** Clinical manifestation of bee venom anaphylaxis

Variable	Value
Severity grade	
Mild	120/284 (42.3)
Moderate	87/284 (30.6)
Severe	77/284 (27.1)
Latent period (min), mean ± SD/No.	82.41 ± 345.61/73
Mean arrival time (min), mean ± SD/No.	26.37 ± 13.38/121
Symptom manifestation	
Cutaneous	233/289 (80.6)
Respiratory	111/291 (38.1)
Cardiovascular	114/291 (39.2)
Gastrointestinal	38/291 (13.1)
General	29/291 (10.0)
Admission	
OPD	75/289 (26.0)
ER	180/289 (62.3)
Ward	24/289 (8.3)
ICU	10/289 (3.5)
Treatment with	
Epinephrine use	122/277 (44.0)
Systemic steroid	178/257 (69.3)
H <sub>1</sub> receptor antagonist	243/259 (93.8)
H <sub>2</sub> receptor antagonist	163/257 (63.4)
Bronchodilator	18/251 (7.2)
Prescription of self-injectable epinephrine	34/282 (12.1)

Values are presented as number of subjects (%) unless otherwise indicated. Denominators are number of patients from which data collection was available. SD, standard deviation; OPD, outpatient department; ER, emergency room; ICU, intensive care unit.

**Table 3.** Comparison of clinical parameters between the causes in bee venom anaphylaxis

Variable	Unknown (n=169)	Honeybee (n=6)	Vespid (n=73)	Honeybee+vespid (n=26)	Apitherapy (n=23)	P-value*
Severity grade						
Mild	86/159 (54.1)	2 (33.3)	25/71 (35.2)	1/25 (4.0)	6 (26.1)	0.012
Moderate	46/159 (28.9)	1 (16.7)	21/71 (29.6)	9/25 (36.0)	10 (43.5)	
Severe	27/159 (17.0)	3 (50.0)	25/71 (35.2)	15/25 (60.0)	7 (30.4)	
History of previous exposure	16/133 (12.0)	5 (83.3)	18/69 (26.1)	17/25 (68.0)	11 (47.8)	0.000
Latent period (min), mean±SD/No.	186.30±591.159/23	20.00±14.72/4	48.96±142.873/26	14.63±20.708/8	21.75±46.67/12	
Symptom manifestation						
Cutaneous	127/161 (78.9)	6 (100)	61 (83.6)	20 (76.9)	19 (82.6)	0.540
Respiratory	50/163 (30.7)	4 (66.7)	32 (43.8)	15 (57.7)	10 (43.5)	0.362
Cardiovascular	45/163 (27.6)	4 (66.7)	37 (50.7)	18 (69.2)	10 (43.5)	0.230
Gastrointestinal	18/163 (11.0)	1 (16.7)	10 (13.7)	3 (11.5)	6 (26.1)	1.000
General	12/163 (7.4)	2 (33.3)	6 (8.2)	6 (23.1)	3 (13.0)	0.042
Admission						
OPD	37/162 (22.8)	4 (66.7)	16/72 (22.2)	12 (46.2)	6 (26.1)	
ER	112/162 (69.1)	1 (16.7)	49/72 (68.1)	7 (26.9)	11 (47.8)	
Ward	11/162 (6.8)	0 (0)	5/72 (6.9)	4 (15.4)	4 (17.4)	
ICU	2/162 (1.2)	1 (16.7)	2/72 (2.8)	3 (11.5)	2 (8.7)	
Epinephrine use	45/156 (28.8)	3 (50.0)	39/69 (56.5)	20/23 (87.0)	15 (65.2)	0.015
Prescription of self-injectable epinephrine	5/161 (3.1)	3 (50.0)	10/68 (14.7)	12/24 (50.0)	4 (17.4)	0.001

Values are presented as number of subjects (%) unless otherwise indicated. Denominators are number of patients from which data collection was available.

SD, standard deviation; OPD, outpatient department; ER, emergency room; ICU, intensive care unit.

\*P-value is compared among Honeybee, Vespid, and Honeybee+vespid groups.

### 3. 벌독 아나필락시스의 원인 및 중증도

원인 파악을 위하여 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스인 경우는 병력을 바탕으로 연관성 여부를 확인하였으며 벌자상의 경우는 혈청 특이 IgE를 측정하여 원인 벌독 알레르기를 확인하였고, 원인에 따른 중증도를 분석하였다(Table 3). 원인벌을 모르는 경우 및 혈청 특이 IgE를 확인하지 못하였거나 확인하였더라도 의미 있는 값이 나오지 않은 경우가 169명(56.9%)으로 가장 많았으며, 다음으로 말벌에 양성인 경우가 73명(24.6%), 말벌, 꿀벌 모두에서 양성을 보인 경우가 26명(8.8%), 꿀벌에 양성인 경우가 6명(2.0%)이었으며, 벌자상에 의한 아나필락시스 이외에 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스가 23명(7.7%)이었다.

벌독 노출 후 각 임상 양상의 중증도를 확인하였을 시 grade 3의 심한 중증도를 보인 경우가 말벌과 꿀벌 모두 양성이 확인된 군에서 25명 중 15명(60.0%), 꿀벌의 경우 6명 중 3명(50.0%), 말벌의 경우 71명 중 25명(35.2%), 봉침에 의한 경우 23명 중 7명(30.4%), 원인벌을 모르는 경우는 전체 159명 중 27명(17.0%)이었다. 그 중 벌자상 중 원인벌이 확인된 경우만 다시 비교하였을 시 말벌과 꿀벌 모두 양성이 확인된 군에서 경증보다 중증 및 중등증의 심한 증상 발현의 소견을 보였다( $P=0.012$ ). 진단 후 치료로 에피네프린 사용을 보면 꿀벌과 말벌 모두 양성이 확인된 군의 경우 23명 중 20명(87.0%), 봉침에 의한 경우 23명 중 15명(65.2%), 말벌의 경우 69명 중 39명(56.5%), 꿀벌의 경우 6명 중 3명(50.0%), 원인벌을 모르는 경우는 45명(28.8%)에서 에피네프린을 사용하여 치료하였으며, 벌자상 중 원인벌이 확인된 경우만 다시 비교하였을 시 꿀벌과 말벌 모두 양성이

확인된 군에서 다른 군에 비하여 에피네프린 사용이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 확인되었다( $P=0.015$ ).

ImmunoCAP 검사에서 말벌 각각의 양성률을 비교하였을 때 말벌에만 양성을 보인 군은 땅벌 36.7%, 흰얼굴호박벌 30.0%, 노랑호박벌 23.3%, 쌍살벌 10.0%의 순이었고, 꿀벌과 말벌 모두에서 양성이 확인된 군은 땅벌 51.7%, 흰얼굴호박벌 29.3%, 노랑호박벌 13.8%, 쌍살벌 5.2%의 순으로 두 군 모두 땅벌에 의한 양성률이 높게 관찰되었다(data not shown).

### 4. 아나필락시스의 중증도에 따른 구분 및 예측 인자

벌자상 아나필락시스의 임상적 특성 및 위험 인자를 확인하기 위하여 중증도에 따른 임상적 차이를 비교하였다(Table 4). 성별은 중증, 경증-중등증 모두 남성이 59명(76.6%), 139명(67.1%)으로 여성보다 높은 비율을 나타냈으며, 중증 환자군(77명)의 평균 연령은  $50.0 \pm 14.0$ 세로 경증-중등증 환자군(207명)의  $46.88 \pm 13.57$ 세보다 통계적으로 유의하게 높았다. 벌자상 후 증상 발현까지의 시간은 중증군에서 평균  $11.74 \pm 14.84$ 분으로 경증-중등증보다 더 짧은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

증상 발현을 보았을 시 피부 증상은 경증-중등증군이 중증군보다 유의하게 높았으나, 그 외 호흡기(59.7%), 심혈관(98.7%), 소화기(22.1%) 및 일반적인 증상 모두 중증군이 경증-중등증군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다( $P<0.05$ ).

치료 중 에피네프린 사용률은 중증군에서 64명(84.2%)으로 경증-중등증군 57명(29.4%)에 비해 높았으며( $P<0.05$ ), 병동이나 중

**Table 4.** Comparison of clinical parameters between severe and mild-moderate bee venom anaphylaxis

Variable	Severe (n=77)	Nonsevere (n=207)	P-value
Age (yr)	50±14.00	46.88±13.57	0.038
Gender			0.122
Male	59 (76.6)	139 (67.1)	
Female	18 (23.4)	68 (32.9)	
Latent period (min)	11.74±14.84/35	151.53±485.26/36	0.093
Total IgE	5.18±1.1/33	4.91±1.09/37	0.300
Symptom manifestation			
Cutaneous	48 (62.3)	185/205 (90.2)	0.000
Respiratory	46 (59.7)	65/207 (31.4)	0.000
Cardiovascular	76 (98.7)	38/207 (18.4)	0.000
Gastrointestinal	17 (22.1)	21/207 (10.1)	0.009
General	18 (23.4)	11/207 (5.3)	0.000
Admission			0.000
OPD	18 (23.4)	55/205 (26.8)	
ER	36 (46.8)	139/205 (67.8)	
Ward	13 (16.9)	11/205 (5.4)	
ICU	10 (12.9)	0/205 (0)	
Epinephrine use	64/76 (84.2)	57/194 (29.4)	0.000
Prescription of self-injectable epinephrine	19/74 (25.7)	14/201 (6.9)	0.000

Values are presented as mean±standard deviation/number or number of subjects (%). Denominators are number of patients from which data collection was available. OPD, outpatient department; ER, emergency room; ICU, intensive care unit.

환자실로 입원하는 비율 및 퇴원 이후 자가 에피네프린 처방률도 중증군이 경증-중등증군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

기저 알레르기 유무에 따른 벌독 아나필락시스의 중증도 차이를 비교하기 위하여 환자의 알레르기병력 및 알레르기가족력을 확인하였다. 병력이 확인된 환자들 중 천식이 있는 경우는 그렇지 않은 군에 비해 중증으로 임상 증상이 나타나는 경향이 있었으나 통계적인 유의성은 없었고, 알레르기비염, 아토피피부염, 만성 두드러기, 음식 알레르기가 있는 경우에는 그렇지 않은 군과 비슷한 중증도를 보였으며 통계적인 유의성은 없었다(data not shown).

### 5. 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스

벌독 아나필락시스의 원인 중 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스를 그 외의 벌자상 아나필락시스와 비교를 하였다(Table 5). 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스의 경우에는 중증일 경우가 23명 중 7명(30.4%), 중등증의 경우가 10명(43.5%)으로 벌자상 아나필락시스에 비해 높은 비율로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었으며 ( $P = 0.223$ ), 피부 이외에 호흡기, 심혈관, 소화기 등 다른 기관의 이상을 보이는 중등증 및 중증군을 경증군과 비교하였을 시에도 23명 중 17명(73.9%)으로 벌자상 아나필락시스(56.3%)에 비해 심한 증상을 보이는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ( $P = 0.076$ ).

**Table 5.** Comparison of clinical parameters between bee sting anaphylaxis and apitherapy

Variable	Bee sting (n=268)	Apitherapy (n=23)	P-value
Severity grade			
Mild	114/261 (43.7)	6 (26.1)	0.223
Moderate	77/261 (29.5)	10 (43.5)	
Severe	70/261 (26.8)	7 (30.4)	
History of previous exposure	56/233 (24.0)	11 (47.8)	
Latent period (min)	94.34±376.90/61	21.75±46.67/12	0.493
Mean arrival time (min)	26.56±13.49/113	23.75±12.17/8	0.568
Symptom manifestation			
Cutaneous	214/266 (80.5)	19 (82.6)	0.802
Respiratory	101/268 (37.7)	10 (43.5)	0.583
Cardiovascular	104/268 (38.8)	10 (43.5)	0.660
Gastrointestinal	32/268 (11.9)	6 (26.1)	0.053
General	26/268 (9.7)	3 (13.0)	0.608
Admission			0.026
OPD+ER	238/266 (89.5)	17 (73.9)	
Ward+ICU	28/266 (10.5)	6 (26.1)	
Epinephrine use	107/254 (42.1)	15 (65.2)	0.033
Prescription of self-injectable epinephrine	30/259 (11.6)	4 (17.4)	0.412

Values are presented as number of subjects (%) or mean±standard deviation/number. Denominators are number of patients from which data collection was available. OPD, outpatient department; ER, emergency room; ICU, intensive care unit.

노출 후 증상 발현까지의 시간도 평균 21.75±46.67분으로 짧았으나 통계적 유의성은 없었다. 입원 비율 및 에피네프린 사용률은 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스의 경우 벌자상 아나필락시스보다 통계적으로 유의하게 높았다( $P = 0.026$ ,  $P = 0.033$ ).

## 고찰

아나필락시스를 유발하는 벌의 종류는 벌목(Hymenoptera)으로 분류되는 꿀벌상과(Apoidea)의 양봉꿀벌(honey bee)과 말벌상과(Vespoidea)의 땅벌(yellow jacket), 썩살벌(paper wasp), 노랑호박벌(yellow hornet), 흰얼굴호박벌(white faced hornet) 등이 있다.<sup>9)</sup> 그 외에 벌자상에 의한 아나필락시스는 아니지만, 대체의학의 일종인 봉침요법(apitherapy)으로 류마티스 관절염, 골관절염 환자의 치료를 위하여 벌독을 이용한 침술요법을 시행 후 0.4%~3%에서 급성 알레르기반응 및 아나필락시스 발생이 보고되었다.<sup>15)</sup>

벌독에 의한 알레르기반응 및 아나필락시스의 유발에는 여러 인자가 관여한다. 이전 벌자상에 의한 알레르기의 과거력이 있거나 40세 이상의 연령 및 여성보다는 남성에서 아나필락시스 위험성이 높은 것으로 알려져 있으며, 벌에 쏘인 자상 위치가 머리카락에 있을 경우나 심혈관계와 관련된 기저질환 및 미반세포관련 질환이 있을 시, 벌독에 노출 후 병원을 늦게 방문하였거나 에피네프린을 사용하지 않은 경우에도 위험성이 높다고 보고되었다.<sup>4)</sup> 그 외에도 환

자의 혈청 내 기저 트립신분해효소(tryptase) 수치가 높을 경우 아나필락시스와 같은 중증 알레르기반응의 위험성이 크다고 알려져 있으며 특히 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor)를 복용하는 경우 벌자상이나 면역 치료를 받는 중 아나필락시스를 포함한 심한 알레르기반응을 보일 위험성이 크다고 알려져 있다.<sup>16-18)</sup>

연령에 따른 벌독 알레르기의 발생을 보면 소아의 60%는 전신반응이 경미하거나 피부에 한정되어 나타나나 어른의 경우는 호흡기나 심혈관계 증상이 나타날 경우가 70%로 어른일수록 심한 반응을 보이고, 고령자일수록 중증반응이 더 자주 발생하며 사망률 또한 높다.<sup>6)</sup> 본 연구에서는 16세 이상을 대상으로 하여 소아는 제외되었으나, 아나필락시스 중증군이 경중-중등증보다 나이가 많은 것으로 나타났으며 이는 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 성별에 따른 차이도 남성이 69.4%, 여성이 30.6%로 남성에서 더 높은 유병률을 보였다.

벌자상 후 아나필락시스 증상 발현까지의 시간은 매우 빠른 것으로 알려져 있으며 Kim 등<sup>19)</sup>의 연구에서 노출 후 증상 발현까지의 시간을 평균 11분으로 보고하였다. 본 연구에서는 평균 82분으로 다른 연구보다 길었으나 중증 아나필락시스의 경우만 비교하였을 경우 평균 11.74분으로 유사한 결과를 보였다. 본 연구에서 경중 또는 원인이 불분명한 아나필락시스의 경우 증상 발현까지의 기간이 평균 150-180분으로 길었는데 이는 본 연구의 진단 기준이 당시 환자를 진료한 의사의 진단에 따른 것으로 두 군에서 명확한 아나필락시스보다는 심한 피부 증상 환자가 포함되었을 가능성도 있다.

아나필락시스는 여러 계통의 증상 및 증후가 일어날 수 있지만 대부분 피부 증상과 호흡기 증상을 주로 보이고 순환기나 소화기 증상은 상대적으로 낮은 빈도로 나타나는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 피부 증상이 80.6%로 가장 많은 임상 증상이었고, 순환기(39.2%), 호흡기(38.1%), 소화기(13.1%) 순으로 증상이 나타났다.<sup>2)</sup>

벌독 아나필락시스의 경과를 보면 아나필락시스의 이상성 반응(biphasic anaphylactic reaction)의 발생은 1%-20%로 논문마다 그 발생률의 차이를 보여주고 있으나 흔하게 발생하지는 않는 것으로 알려져 있다.<sup>20)</sup> 과거 벌자상에서 증상이 심할수록 다음 벌자상에 증상이 나빠질 수 있는데, 이전 벌자상에서 큰 국소반응(large local sting reaction)이 있었던 환자의 5%-15%는 다음 벌자상 시 전신반응으로 발전한다는 보고가 있으며 전신반응의 재발 위험은 이전 반응의 중등도에 따라 처음 반응이 심할수록 재발의 위험성은 더 큰 것으로 보고되었다.<sup>21)</sup> 벌자상의 발생 간격에 따른 차이를 보면 발생 간격이 짧을수록 전신반응이 일어날 가능성이 높은 것으로 알려져 있으며 간격이 길어질수록 위험성은 줄어들지만 10년이 지나도 20%-30%의 위험성은 있는 것으로 보고되었다.<sup>6)</sup> 한 연구에 의하면 벌자상의 과거력이 없어도 무증상의 벌독 감각(ven-

om sensitization)이 된 성인의 경우 피부반응검사서 음성이 확인된 성인과 비교하여 나중에 벌독에 노출 되었을 시 아나필락시스가 일어날 위험성이 17%로 피부반응검사 음성의 경우 0%에 비해 높은 것으로 보고하고 있어 벌독 알레르기에 감각된 상태에서 재노출될 시 아나필락시스가 발생할 가능성이 크다.<sup>7)</sup>

벌독에 의한 아나필락시스와 기저 알레르기질환과의 연관성을 보면, 아토피 환자 등 알레르기 환자에서 더 심한 반응이 일어날 것이라는 근거는 아직 부족하다.<sup>22)</sup> 본 연구에서도 환자의 알레르기질환과 벌독 아나필락시스와의 통계적 유의성은 없었고, 알레르기질환의 가족력과도 유의한 상관 관계를 보이지 않았다.

벌의 종류에 따른 아나필락시스 발생을 보면 말벌에 의한 경우가 꿀벌에 의한 경우보다 아나필락시스 등 중증 알레르기 발생의 위험이 더 큰 것으로 보고되었는데, 본 연구에서도 혈청 특이 IgE를 이용한 원인별 검사에서 말벌이 73명(24.6%), 꿀벌과 말벌에 동시에 양성을 보인 경우가 26명(8.8%), 꿀벌이 6명(2%)으로 말벌에 의해 발생한 경우가 더 많았다. 아나필락시스의 중증도는 말벌과 꿀벌 모두 양성을 보인 군에서 25명 중 15명(60.0%), 꿀벌이 6명 중 3명(50.0%), 말벌이 71명 중 25명(35.2%)의 순으로 중증 아나필락시스 소견을 보였다. 이는 혈청 특이 IgE가 말벌과 꿀벌에 모두 양성일 경우 벌자상 시 심한 증상을 유발할 가능성을 제시한다고 생각되며, 상기의 경우 두 벌 종류에 모두 아나필락시스가 발생하였을 수도 있으나 감각도가 심하거나 교차반응성이 높을 경우 심한 증상이 발생할 가능성을 제시한다고 생각된다. 본 연구에서 꿀벌이 중증 증상을 다수 유발하는 것으로 나타났으나, 이는 꿀벌에 의한 경우가 6명으로 발생 환자 수가 적음을 고려하여야 하겠다. 그 외에 봉침요법 중 발생한 아나필락시스의 발생이 23명(8%)에서 보고되었다. 봉침요법은 주로 꿀벌 독을 사용하며 소염과 진통 효과를 기대하는 것으로 우리나라에서는 특히 한의학 분야에서 만성 관절염 등에서 임상적으로 적용되고 있으며 시행방법으로는 꿀벌을 잡아 피부에 올려놓고 직접 찌르게 하는 방법, 핀셋으로 벌의 침을 미리 뽑아 시술자가 피부에 살짝 찌르거나 봉독만을 채취하여 주사로 놓는 법, 최근에는 알리젠으로 작용하는 인지질분해효소 A2, 히스타민 등을 제거하고 벌독의 주성분인 멜리틴만을 정제한 봉독을 적용하는 법 등 다양한 방법이 시행되고 있다.<sup>23)</sup> 아나필락시스의 발생은 여러 번의 봉침 치료 과정 중 사용한 벌독에 감각되어 아나필락시스가 발생할 수 있으며, 벌에 직접 쏘이는 경우에는 첫 회 치료 시에도 발생이 보고되고 있다. 본 연구에서는 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스를 벌자상에 의해 발생한 경우와 비교하였는데 병동, 중환자실 입원율과 에피네프린 사용이 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스에서 통계적으로 유의하게 높았다. 또한 봉침 치료 후 발생한 아나필락시스가 통계적으로 유의하지는 않았으나 호흡기, 심혈관, 소화기 증상이 발생하는 중등증 및 중증일 경우가 73.9%로 벌자상에 의한 경우(56.3%)보다 높은 비율로 나타나 심한 증상

발현의 경향을 보였고 노출 후 증상 발현까지의 시간도 평균 21분으로 짧았다. 하지만 이는 피부 증상만 발생한 경증 환자의 경우 봉침 치료를 시행한 기관에서 일차적으로 치료되어 이번 조사를 시행한 의료기관으로 의뢰되지 않아 상대적으로 중증의 환자가 주로 연구 대상이 되었을 가능성을 고려해야겠다. 봉침 치료는 벌에 쏘였을 때와 동일한 증상이 나타날 수 있으며 아나필락시스 발생 등의 위험성이 있으나, 대부분 이에 대한 의학적인 지식이 없는 비의료인에 의해 시행되거나 증상 발생 시 모니터링이 어렵고 및 응급약제가 갖춰지지 않은 한의원 등에서 시행되고 있다는 것이 큰 문제점이라 생각된다. 국내에서 봉침요법 후 발생한 아나필락시스에 대한 사례 보고가 있었으나 현황에 대한 자료는 부족한 실정으로, 본 연구는 처음으로 봉침요법과 벌자상에 의한 아나필락시스의 자료를 제시하고 이를 비교하였다는 점에서 의의가 있다고 생각된다.<sup>24)</sup>

벌독 아나필락시스의 치료는 다른 원인에 의한 아나필락시스의 치료와 같다. 중증의 경우 에피네프린을 사용하여야 하며 전신 스테로이드, 항히스타민제 등을 사용할 수 있다. 이번 연구에서 내원한 환자의 44.0%에서 에피네프린을 사용하였으며 전신 스테로이드는 69.3%, 항히스타민제는 93.8%에서 사용하였고 치료 후 자가 에피네프린 주사기를 처방 받은 경우는 12.1%였다. 에피네프린은 아나필락시스의 치료와 이로 인한 합병증을 줄이는 데 유용한 약제이나 다른 약제의 사용률보다 낮으며 자가 에피네프린 처방률도 낮았다는 데에 주목할 필요가 있다. 이는 미국에서 시행한 multicenter study에서도 지적하고 있는 부분으로 아나필락시스가 있는 13%의 환자만이 에피네프린 치료를 받았으며, 전신반응을 경험한 환자의 27%만이 자가 에피네프린 주사기를 처방 받았고 아나필락시스를 겪은 20%만이 알레르기전문의에게 의뢰되는 것으로 보고하였다.<sup>25)</sup> 벌독 아나필락시스에 대한 의료진의 적절한 치료 및 이에 대한 교육이 필요할 것으로 생각된다. 벌독 알레르기에 의한 전신 알레르기반응 및 아나필락시스는 에피네프린 및 신속한 수액요법과 항히스타민제를 포함한 보존 치료로 대부분 호전되나 과거에 벌에 쏘인 환자가 다시 벌에 쏘일 경우 11%에서 처음보다 심한 반응을 보이며, 벌에 쏘인 후 중증의 아나필락시스 과거력이 있는 환자에서 피부단자시험 또는 벌독 특이 IgE가 증명된 경우 다시 벌에 쏘였을 때 20%–60%에서 알레르기 증상이 유발된다는 점을 고려하였을 시 재발 예방이 중요하다.<sup>26,27)</sup> 이를 위해서는 발생 원인인 벌에 쏘이지 않도록 주의해야 하는 것이 중요하지만 대부분 우연하게 일어나게 되는 경우가 많고, 특히 양봉가와 같이 직업 상 노출의 기회가 많은 환자에 대해서는 중증 아나필락시스 발생 가능성을 고려하여 자가 에피네프린 주사기 처방 및 교육이 시행되어야 하고, 이를 위해서는 알레르기 전문의에게 의뢰하는 것이 필요하겠다. 벌독 아나필락시스의 예방에는 알레르기 면역요법이 추천되며 예방 효과도 95%–98% 이상으로 보고되고 있다.<sup>28)</sup> 면역요법의 기간에 대해서는 3년 이상이 이상적이며, 치료 전 증가된 벌독 특이 IgE가 치

료 기간 동안 소실되면 치료를 중단할 수 있다고 하였으나 그 이상의 치료 기간을 요하는 경우도 있어 아직 치료 기간에 대해서는 논란이 있다.<sup>28)</sup> 본 연구에서는 아나필락시스가 발생된 환자에서 면역요법 시행 여부 및 시행 기간, 치료 성공 여부에 대해 추적 관찰을 하지 못하였으며 추후 이에 관련된 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 최근 5년간 우리나라의 14개 의료기관에서 진단된 벌독 아나필락시스의 임상적 특징 및 중증도를 분석한 대규모 연구로서의 그 의미가 있으나 몇 가지 제한점이 있다. 먼저 후향적 의무기록 분석을 통한 다기관 연구로 진행하여 기관별로 시행하는 검사 및 진단적 접근의 차이가 있었다는 점과 의무기록의 충실도 차이 및 검토 과정 중의 누락 등으로 인하여 모든 환자에서 필요한 자료를 다 확보할 수는 없었다는 한계점이 있었으며, 추적 관찰을 시행하여 재노출 시 임상 증상 악화 여부를 확인하는 연구가 이뤄지지 못한 점이다. 본 연구의 아나필락시스의 진단 기준도 당시 환자를 진찰한 의사가 등록한 ICD-10 진단명으로 정하였으므로 진단 기준에 맞지 않은 환자가 포함되었을 가능성도 있다. 또한 일부에서 벌독 알레르기 확진을 위한 피부단자시험이나 벌독 특이 IgE 측정을 시행하지 못하고 병력 청취로 원인 벌독을 추정할 경우도 있으며 벌에 쏘인 경우라 하더라도 벌의 종류를 제대로 확인하기 어려운 경우도 있어 벌독 종류에 따라 분석한 결과에 대한 한계가 있었다고 생각된다. 마지막으로 이전 벌독 노출력에 대한 조사 과정에서 단순 벌자상에 의한 것과 봉독요법에 의한 재노출인지 여부가 명확하게 기술되어 있지 않은 점 또한 제한점으로 생각된다. 하지만 국내에서 벌독 알레르기에 의한 아나필락시스 연구 및 발생 원인으로 봉침 치료에 대한 연구가 적은 상황에서 5년간 14개 다기관에 보고된 벌독 아나필락시스 자료를 분석하였으며, 이를 통한 향후 연구를 위한 기반 자료를 제시하였다는 점에서 의미가 있다고 생각된다.

## REFERENCES

1. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011;66:1-14.
2. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:27-32.
3. Ye YM, Kim MK, Kang HR, Kim TB, Sohn SW, Koh YI, et al. Anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:S226.
4. Clark S, Camargo CA Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:145-63.
5. Lockey RF, Bukantz SC. Allergen immunotherapy. New York: Marcel Dekker, 1991.
6. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenop-

- tera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
7. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(6 Pt 1):760-6.
  8. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
  9. Kim SS, Park HS, Kim HY, Lee SK, Nahm DH. Anaphylaxis caused by the new ant, *Pachycondyla chinensis*: demonstration of specific IgE and IgE-binding components. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:1095-9.
  10. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
  11. Kang S, Chang S, Min K, Moon H, Choi B, Kee M. A survey on the bee venom allergy in children of a rural area. *Allergy* 1987;7:1-7
  12. 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. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1998;18:451-7.
  13. 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.
  14. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
  15. Lee JD, Park HJ, Chae Y, Lim S. An overview of bee venom acupuncture in the treatment of arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:79-84.
  16. Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:337-41.
  17. Rueff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:284-8.
  18. Bilo BM, Bonifazi F. Advances in hymenoptera venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:567-73.
  19. Kim JC, Kim SC, Kim YS, Kim CH, Do HH, Lee BS, et al. Clinical study of anaphylactic patients with bee stings who visited the Emergency Department. *J Korean Soc Emerg Med* 2005;16:403-9.
  20. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:330-7.
  21. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1069-74.
  22. Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, Wiednig M, Groselj-Strele A, Sturm EM, et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2007;62:884-9.
  23. Ali MA. Studies on bee venom and its medical uses. *Int J Adv Res Technol* 2012;1:69-83.
  24. Jung JW, Jeon EJ, Kim JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al. A fatal case of intravascular coagulation after bee sting acupuncture. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:107-9.
  25. Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:643-9.
  26. Park JW, Nahm DH, Hong CS. Detection of honeybee venom specific igE and igG4 in honeybee venom allergy. *Allergy* 1993;13:312-25.
  27. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3 Pt 1):335-9.
  28. Reisman RE, Livingston A. Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1189-95.