

아스피린과민성 환자에서 메페리딘에 의해 유발된 알레르기 반응 1예

인제대학교 의과대학 해운대백병원 ¹내과, ²이비인후과, ³마취통증의학과, ⁴인제대학교 일산백병원 내과

서민교¹ · 노태훈¹ · 정희정¹ · 김용완² · 김용한³ · 정재원⁴ · 박찬선¹

Allergic Reaction to Meperidine in a Patient with Aspirin Idiosyncrasy

Min Gyo Seo¹, Tae Hoon No¹, Heui Jeong Jeong¹, Young Wan Kim², Young Han Kim³, Jae Won Jung⁴, and Chan Sun Park¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, and

³Anesthesiology and Pain Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan;

⁴Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

Although narcotic analgesics are potent releasers of histamine, IgE-mediated allergic reactions to these drugs are rare. Here we report the case of a 56-year-old male who suffered from chronic urticarial and analgesics-induced skin rashes. He visited our allergy clinic to determine alternative analgesics before undergoing surgery. A drug provocation test showed a positive reaction to aspirin, but negative reactions to acetaminophen and celecoxib. Despite careful attention to his drug regimen, during surgery he developed generalized urticaria and flushing. Skin tests of allergy to latex, lidocaine, propofol, rocuronium, flomoxef, meperidine, palonosetron, pyridostigmine, and fentanyl yielded negative results, except for the prick and intradermal tests with meperidine. Thus, this patient had both an aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs idiosyncrasy and an IgE-mediated hypersensitivity to meperidine. (Korean J Med 2015;88:732-736)

Keywords: Hypersensitivity; Aspirin; Meperidine; Urticaria

서 론

메페리딘(Meperidine, Demerol[®], 제일제약, 대구, 대한민국)은 임상에서 매우 흔하게 사용되는 합성 아편유사 진통제로 모르핀(morphine)과 유사하게 μ -opioid 수용체에 작용하여 진통효과를 나타낸다. 다른 아편유사 약물처럼 호흡중추 억제

에 의한 호흡저하를 유발할 수 있으며, 변비 등의 부작용을 일으킬 수 있다. 또한 약물 투여 후 국소 두드러기, 가려움증, 발적과 같은 피부 증상이 나타날 수 있는데 이는 약제에 의한 비만세포의 활성화로 히스타민을 포함한 다양한 염증 물질들이 분비되어 발생한다고 알려져 있다[1]. IgE 매개형 과민반응과는 달리 약물이 직접적으로 비만세포를 자극하기

Received: 2014. 1. 28

Revised: 2014. 8. 19

Accepted: 2014. 10. 29

Correspondence to Chan Sun Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 612-896, Korea

Tel: +82-51-797-2211, Fax: +82-51-797-2212, E-mail: chansun@paik.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

때문에 흔히 ‘가성알레르기반응(pseudoallergy)’ 또는 ‘아나필락시스양반응(anaphylactoid reaction)’이라고 한다. 하지만 아편유사진통제에 대한 IgE 매개형 알레르기 반응의 증례도 드물게 보고되고 있어 일부 환자에서는 면역학적 기전도 관련되어 있을 것으로 생각된다[1].

아스피린(aspirin) 또는 비스테로이드성 진통소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs)에 의한 과민반응은 임상적으로 흔하게 접할 수 있는 약물 유해반응 중 하나이며 천식, 부비동염, 두드러기, 혈관부종 등의 증상으로 나타난다[2]. 특히 만성 두드러기 환자의 약 20-40%에서 아스피린 또는 비스테로이드성 진통소염제의 복용 후 증상 발생과 악화가 보고되고 있어 만성 두드러기 환자의 병력 청취 시 아스피린 과민성의 유무를 확인하는 것은 매우 중요하다[2]. 아스피린과민성 환자는 해당 약물을 회피하고 안전한 대체 약물을 복용하도록 하며 수술 후와 같이 충분한 진통효과가 필요한 경우에는 아편유사진통제를 대안으로 사용할 수 있다. 본 증례는 만성 두드러기와 아스피린/비스테로이드성 진통소염제 과민성이 있는 환자에서 수술 중 투여된 메페리딘에 의한 급성 전신 두드러기 반응을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 56세 남자

주 소: 수술 전 약물 알레르기에 대한 평가와 대체 가능한 약물에 대한 검사 위해 알레르기 내과로 의뢰됨.

현병력: 약 10년 전부터 약물 복용 이후 두드러기가 발생하였다. 대부분은 감기증상으로 처방을 받았던 약으로 약국에서 구입한 약물에도 반응이 나타났다고 하였다. 또한 약물과는 상관없이 스트레스를 받으면 발생하는 두드러기를 호소하였다. 내원 6년 전 만성 부비동염을 진단받고 치료하였으나 코막힘, 콧물이 지속되어 내시경 부비동 수술(endoscopic sinus surgery) 예정이었다. 평소 기침, 호흡곤란, 천명음 등 다른 호흡기계 증상의 호소는 없었다.

과거력: 약물 알레르기, 만성 두드러기, 만성 부비동염 이외에는 특이 소견이 없었다.

이학적 소견: 외래 방문 당시에는 특이 소견이 없었다.

검사실 소견: 혈액 검사에서 white blood cell $8,480/\text{mm}^3$, rheumatoid factor 8.7 IU/mL, total IgE 214 IU/mL, C4 22.2 mg/dL (정상치: 10-40), anti-thyroglobulin antibody 1.4 IU/mL, anti-thyroid peroxidase antibody 0.2 IU/mL였으며 HBsAg,

HCV Ab, anti-nuclear antibody (ANA)는 음성이었다. 흡입 항원과 음식물 항원에 대한 혈청 특이 IgE는 모두 음성이었다. 폐기능 검사에서 forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity (FEV1/FVC) 82%, FVC 74%, FEV1 78%로 경증의 제한성 장애를 보였다.

약물유발검사: 병력에서 아스피린 또는 비스테로이드성 진통소염제에 대한 과민반응을 의심되어 아스피린으로 유발시험을 시행하였다. 호흡곤란, 천명음의 증상을 호소하지 않았으나 만성 부비동염으로 치료 중이었으므로 lysine-aspirin으로 기관지 유발시험을 시행하였다. Lysine-aspirin은 증류수로 원액(lysine 900 mg과 aspirin 500 mg)을 22.5-180 mg/mL로 농도별로 희석하였고, 위약으로 0.9% 생리 식염수를 사용하였다. 낮은 농도부터 Dosimeter (Koko[®] digidoser, nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA)를 이용하여 2분간 흡입하도록 하였다. 흡입 후, 5분과 10분 경과마다 Spirometer (spirolab II, MIR, Rome, Italy)를 이용하여 신체 진찰과 FEV1, FVC, FEV1/FVC값 등을 측정하였다. 환자는 마지막 농도 흡입 후 1시간 뒤 가려움증을 호소하였으며, 전신 두드러기가 발생하였다. 폐기능과 혈압, 맥박수 등은 검사 기간 정상범위였다. 아세트아미노펜과 셀레콕시브에 대한 경구 유발검사를 시행하였고 음성이었다.

경과: 아스피린 또는 비스테로이드성 진통소염제에 대한 과민반응을 동반한 만성 두드러기로 진단하고, 해당 약물의 회피와 대안 약물을 추천 후, 수술을 진행하였다. 마취와 수술 진행 중에는 이상 소견이 없었고 수술이 끝나고 회복실로 옮기기 전, 통증조절을 위해 메페리딘(pethidine[®], 제일제약, 대구, 대한민국)을 투여한 후 10분 뒤 전신적인 발적과 두드러기가 발견되었다. 당시 혈압 117/67 mmHg 맥박 77회/분 호흡수 12회/분이었고 천명음은 들리지 않았다. 덱사메타손(dexamethasone sodium phosphate) 5 mg과 클로르페니라민

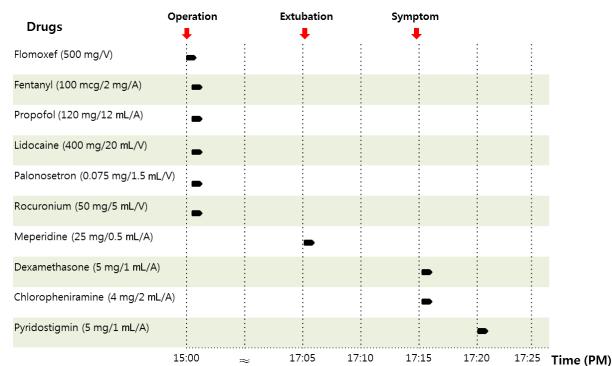


Figure 1. The patient's medications in the perioperative period.

Table 1. The results of skin tests for drugs used intraoperatively

| | Prick test (wheal, mm) | | Intradermal test (wheal, mm) | |
|--------------------|------------------------|------------|------------------------------|------------|
| | Concentration (mg/mL) | Wheal (mm) | Concentration (μg/mL) | Wheal (mm) |
| Histamine | 1 | 4 × 4 | 10 | 12 × 12 |
| Saline | - | - | - | - |
| Lidocaine | 10 | - | 1,000 | - |
| Rocuronium | 10 | - | 100 | - |
| Meperidine | 25 | 3.5 × 3.5 | 2.5 | 6 × 6 |
| Palonosetron | 0.05 | - | 5 | - |
| Pyridostigmine | 5 | - | 50 | - |
| Fentanyl | 0.05 | - | 5 | - |
| Flumoxef | 2.5 | - | 2.5 × 10 ³ | - |
| Latex ^a | 1,000 PNU/mL | - | - | - |

PNU, protein nitrogen units.

^aSource of raw natural latex, Allergopharma, Reinbek, Germany.

(chlorpheniramine maleate) 4 mg 정맥주사 이후 전신 발적과 두드러기는 수시간에 걸쳐 서서히 호전되었다(Fig. 1). 환자는 수술 중 발생한 알레르기 반응으로 알레르기내과로 재의뢰되었다.

2차 약물 검사: 알레르기 증상 발생 7주 후, 수술 중 사용된 약물들(latex, lidocaine, propofol, rocuronium, flumoxef, meperidine, palonosetron, fentanyl)로 알레르기 피부단자시험과 피내시험을 시행하였다[3]. 메페리딘 피부단자시험과 피내시험에서 양성소견을 보였으며 나머지 약물은 모두 음성이었다(Table 1).

치료 및 경과: 이후 원인약물에 약물명과 성분명을 기재한 drug alert card를 작성하여 환자에게 제공하고 원인약물을 회피하도록 교육하였다. 검사 기간 동안 두드러기는 발생하지 않아 투약 없이 경과관찰하기로 하였다.

고 찰

메페리딘은 1932년에 처음으로 만들어진 합성 아편으로 초기에는 항연축제로 사용되었으나 이후 강력한 진통 효과가 밝혀지면서 현재 가장 많이 사용되고 있는 진통제 중 하나이다. 메페리딘을 포함한 많은 아편유사 진통제들이 직접 비만세포를 자극하여 탈과립을 유도한다는 사실은 과거부터 잘 알려져 있다[4]. 따라서 임상에서도 아편유사 진통제 투여 후 발생한 두드러기는 흔히 ‘아나필락시스양반응’으로 평가하는 경우가 흔하다. 하지만 메페리딘은 다른 아편유사 진통제들과 비교하여 강한 히스타민 분비능력을 가지고 있다는

것이 여러 실험을 통하여 밝혀져 있다. 건강인을 대상으로 네 가지의 마취약제(morphine, meperidine, fentanyl, sufentanil)를 정맥으로 주사하여 이들 약제에 대한 비만세포의 히스타민 분비를 이중맹검으로 조사한 연구에서 메페리딘에 의한 히스타민 분비가 가장 강하게 나타났으며, 다른 실험약물과 비교하였을 때도 31%의 환자에서 혈장 내 히스타민 상승이 나타나 가장 높은 비율을 나타내었다[5]. 또한 돼지의 다양한 장기(심장, 신장, 간, 폐)로부터 비만세포를 분리하여 5개의 아편유사 진통제(hydromorphone, levomethadone, morphine, meperidine, oxycodone)를 투여한 후, 히스타민의 분비를 확인하는 실험에서도 메페리딘이 levomethasone 다음으로 강한 히스타민의 분비를 유도함을 보고하였다[6].

하지만 메페리딘에 대한 1형 과민반응도 드물게 보고되고 있다. 1982년에 S상 결장 내시경을 위해 투여된 메페리딘 정맥 주사 후에 아나필락시스가 발생한 2세 소아의 증례가 처음으로 보고되었으며, 당시 메페리딘 특이 IgE를 radioallergosorbent test를 통하여 증명하였다[1]. 또한 신장결석에 의한 통증으로 조절하기 위해 근육으로 투여한 meperidine 주사 후 전신 두드러기와 혈관부종이 발생하였고 피부시험을 통해 양성 소견을 보인 증례가 있었다[7]. 국내에서는 메페리딘 근육 주사부위에 홍반성 판 형태의 발진이 발생한 증례 2예가 보고되었다[8]. 하지만 두 증례 모두에서 주사 수일 후에 국소적으로 발생하였고, 조직검사에서 호산구와 염증세포들이 침윤된 소견을 보여 국소 피부과민반응으로 결론지어졌다. 따라서 본 증례는 메페리딘에 대한 IgE 과민반응에 의한 즉시형 전신반응을 확인한 첫 번째 보고라고 할 수 있겠다.

메페리딘에 대한 즉시형 과민반응의 보고가 매우 드문 것은 실제 약물이 IgE반응을 드물게 일으키기 때문일 수도 있지만, 실제 환자들에게 두드러기 등의 즉시형 반응이 발생하였을 때, ‘가성 알레르기’ 혹은 ‘아나필락시스양반응’으로 평가하고 추가적인 검사 등을 시행하지 않기 때문일 가능성도 배제할 수 없다. 하지만 전처치 등으로 예방이 가능한 아나필락시스양 반응과는 달리 IgE 매개형 과민반응의 경우에는 동일 약물이 재투여될 경우, 아나필락시스쇼크와 같은 심각한 결과를 낳을 수 있으므로 과민반응의 기전을 확인하는 것이 필요하다고 생각된다.

IgE매개형 과민반응을 확인하는 방법으로는 피부시험(피부단자시험, 피내시험), 혈청 약물특이 IgE측정, 호염구 활성화 시험(basophil activation test) 등이 있다. 피부시험은 임상적으로 쉽게 시행할 수 있으며 베타락탐계 항생제를 포함한 일부 약물에서 그 유용성이 확인되었다. 하지만 메페리딘을 포함한 마약성 진통제는 피부시험에서 위양성이 나올 가능성이 있어 해석에 주의가 필요하다. 본 증례에서는 메페리딘 특이 IgE측정과 호염구 활성화 시험 등 메페리딘 특이 IgE를 직간접적으로 증명할 수 있는 실험실적 방법을 시행하지 못하였다는 제한점이 있다. 하지만 즉시형 과민반응에 합당한 임상양상과 피부시험에서 양성 소견으로 보였으므로 임상적으로 의미가 있다고 판단된다.

한편, 아스피린 또는 비스테로이드성 진통소염제는 약물유해반응을 일으키는 가장 흔한 약물 중 하나이다. 아스피린 또는 비스테로이드성 진통소염제는 비선택적으로 cyclooxygenase (COX)-1, 2를 억제하여 아라키도닉산(arachnoid acid)에서 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생성을 억제하고 cyseiny-leukotrienes의 생성을 증가시킨다. 그 증상은 국소적에서부터 전신적인 징후로 다양하게 나타나며 가장 흔한 양상은 급, 만성 두드러기와 호흡기계 증상이다. COX-1을 억제하는 모든 비스테로이드성 진통소염제는 과민반응을 일으킬 수 있는 반면, 선택적 COX-2 억제제는 매우 낮은 확률(0.008%)로 과민반응을 일으킨다[3]. 따라서 아스피린/비스테로이드성 진통소염제과민반응을 보이는 환자에 있어 통증치료는 선택적 COX-2 억제제를 시도하거나 교차반응이 없는 비스테로이드성 진통소염제를 사용할 수 있으며 반드시 필요한 경우에는 아스피린의 탈감작을 시도하여 볼 수 있다[9,10].

한편, 만성 두드러기 환자의 약 30% 가량에서 아스피린 과민성을 보이는 것으로 알려져 있다. 평소 자발성 만성 두드러기 유무에 따라 아스피린 과민성 급성 두드러기와 아스피린 과민성 만성 두드러기로 나눌 수 있으며, 다른 알레르기

질환과의 동반율이 높다는 보고가 있다. 그 발병기전은 전환성장인자(transforming growth factor)와 IgE 면역반응이 연관된 것으로 생각된다[2]. 국내에서 보고된 연구에서도 만성 두드러기 환자 227명 중 81명에서 아스피린 과민성을 동반한다고 발표되었다[2]. 따라서 만성 두드러기 환자의 진료에 있어 아스피린 과민성을 평가하고 이에 대한 조치를 취하는 것이 중요하다고 할 수 있다.

요 약

본 증례는 아스피린/비스테로이드성 진통소염제 과민성과 만성 두드러기 환자에서 대체약물로 비교적 안전하게 사용되는 아편유사체진통제인 메페리딘에 대한 IgE 매개 급성 전신 두드러기 증례로 국내에서는 첫 번째 보고라는 점에서 의의가 있다. 임상에서 흔히 사용하는 약물이기 때문에 투여 후 주의 깊은 관찰이 필요하며 즉시형 과민반응이 의심되는 경우에는 병인기전의 확인이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 알레르기; 아스피린; 메페리딘; 두드러기

REFERENCES

1. Levy JH, Rockoff MA. Anaphylaxis to meperidine. *Anesth Analg* 1982;61:301-303.
2. Kim JE, Lee JW, Sung JM, et al. Comparison of clinical characteristics between acute and chronic acetylsalicylic acid-intolerant urticaria. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:93-99.
3. Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br J Anaesth* 1997;79:59-63.
4. Lorenz W, Doenicke A. Anaphylactoid reactions and histamine release by barbiturate induction agents: clinical relevance and patho-mechanisms. *Anesthesiology* 1985;63:351-352.
5. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987;66:723-730.
6. Ennis M, Schneider C, Nehring E, Lorenz W. Histamine release induced by opioid analgesics: a comparative study using porcine mast cells. *Agents Actions* 1991;33:20-22.
7. Anibarro B, Vila C, Seoane FJ. Urticaria induced by meperidine allergy. *Allergy* 2000;55:305-306.
8. Kim HS, Jung CH, Lee KH. Two cases of meperidine induced localized hypersensitivity skin reaction. *J Asthma*

- Allergy Clin Immunol 2000;20:130-134.
9. Slowik SM, Slavin RG. Aspirin desensitization in a patient with aspirin sensitivity and chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:171-172.
10. Simon RA. Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. Clin Rev Allergy Immunol 2003;24:189-198.