

전신적 코티코스테로이드 투여 후 발생한 즉시형 과민반응 1예

이지향,¹ 오혜선,¹ 권병수,¹ 박형준,¹ 박소영,² 김정현,² 김효정,³ 권혁수,² 조유숙,² 문희범,² 김태범²울산대학교 서울아산병원 ¹내과학교실 · ²알레르기내과, ³경상대학교병원 호흡기알레르기내과

Immediate-type hypersensitivity response to systemic hydrocortisone sodium succinate

Ji-Hyang Lee,¹ Hye-Seon Oh,¹ Byoung Soo Kwon,¹ Hyngjun Park,¹ Soyoung Park,² Jung-Hyun Kim,² Hyo-Jung Kim,³ Hyouk-Soo Kwon,² You Sook Cho,² Hee-Bom Moon,² Tae-Bum Kim²Departments of ¹Internal Medicine and ²Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ³Department of Pulmonology and Allergy, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

Immediate-type hypersensitivity responses to systemic corticosteroids are rare despite their widespread use. It is still controversial whether the responses rarely occur or are underdiagnosed in clinical settings. Many cases probably remain underdiagnosed because the symptoms often mimic symptoms of underlying diseases. This case report describes a 73-year-old man who had immediate hypersensitivity reactions after intravenous administration of hydrocortisone, which was primarily intended to prevent hypersensitivity reactions to contrast media. Whole body rash with pruritus developed shortly after the steroid injection. Since the patient already experienced rash and itching sense after contrast media and antihistamine injection, we conducted skin testing to figure out which drug triggered the hypersensitivity reactions. Intradermal skin tests revealed a positive response to hydrocortisone sodium succinate, which suggested his hypersensitivity reactions were developed by hydrocortisone. Being a common therapy for allergic reaction, corticosteroids themselves are rarely suspected of causing hypersensitivity reactions. Considering there is no typical symptom or standard diagnostic test, awareness of corticosteroid hypersensitivity reactions is of importance to make the diagnosis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:378-381)

Keywords: Corticosteroids, Drug hypersensitivity, Intradermal test

서론

코티코스테로이드는 중증 천식, 원인 미상의 아나필락시스, 아토피 피부염에 대한 예방과 치료에 사용되며 자가면역 질환이나 장기 이식 환자의 면역억제 치료의 근간으로 널리 사용되는 약이다. 코티코스테로이드는 그 임상적 유용성만큼이나 다양한 부작용이 밝혀져 있으나 알레르기 혹은 과민반응에 대해서는 알려진 바가 많지 않다. 코티코스테로이드에 대한 전신 반응은 크게 투여 1시간 이내에 나타나는 즉시형 반응과 그 이후에 나타나는 지연형 반응으로 나눌 수 있다. 지연형 반응의 대부분은 국소 코티코스테로이드에 의한 접촉성 피부염으로 5% 정도의 유병률을 보인다.¹ 반면, 즉

시형 반응의 빈도는 보고에 따라 0.1%에서 0.3% 정도로 매우 드문 것으로 알려져 있다.² 코티코스테로이드는 알레르기반응의 치료로 흔히 쓰이기 때문에 과민반응의 원인 약제로 의심되는 경우가 드물고, 임상적으로 스테로이드로 치료하고자 하는 기저질환의 증상 악화와 코티코스테로이드에 대한 과민반응의 증상을 구분하기가 어렵기 때문에 코티코스테로이드 과민반응을 진단하는 것은 쉽지 않다. 우리나라에서는 경구 methylprednisolone 복용 후 급성 두드러기가 발생한 경우 1예가 보고되어 있고 이는 경구유발검사를 통해 진단이 되었다.³ 그러나 아직까지 스테로이드의 비경구적 투약 이후 발생한 즉시형 과민반응을 피부 시험으로 확진한 국내 보고는 없었다. 저자들은 조영제 과민반응이 의심되었던 환자에게 전

Correspondence to: Tae-Bum Kim  <http://orcid.org/0000-0001-5663-0640>
Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3280, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: tbkim@amc.seoul.kr
Received: April 21, 2016 Revised: June 7, 2016 Accepted: June 13, 2016

© 2016 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/4.0/>).

처치 약제로 항히스타민제와 스테로이드 정맥 주사를 한 후, 보다 심한 전신 반응이 발생하였던 증례에서 진피 내 검사(intradermal test)를 통한 정주 코티코스테로이드에 대한 즉시형 과민반응을 확인하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 73세, 남자

주소: 반복되는 피부발진

현병력: 타원에서 대장암 진단 후 본원에서 capecitabine을 이용한 수술 전 화학 방사선요법 및 저위전방절제술을 받은 환자로 수술 1개월 후 본원에서는 처음으로 복부, 흉부 전산화 단층촬영을 시행하였다. 당시 조영제 투여 1시간 경과 후 경한 전신 가려움증이 시작되어 2시간 뒤에 특별한 조치 없이 소실되었다. 1개월 후 우측 경부 부종이 확인되어 내경정맥 색전증 여부를 보기 위해 경부 조영 증강 전산화 단층촬영을 시행하였고 이전의 조영제 부작용을 예방하고자 촬영 1시간 전 항히스타민제(chlorpheniramine 4 mg)를 투여하였다. 그러나 조영제 투여 2시간 후부터 전신 두드러기와 가려움증이 발생하였고 이는 3일간 지속되어 연고지 피부과에서 약 처방을 받은 후 호전되었으나 당시 처방 약제에 스테로이드 포함 여부는 확인되지 않았다. 4개월이 지나 다시 대장암 상태 확인을 위한 전산화 단층촬영을 계획하였고 촬영 1시간 전 항히스타민제

(chlorpheniramine 4 mg)와 스테로이드제(hydrocortisone sodium succinate 100 mg)를 투여하였으나 투여 직후 환자는 얼굴이 조이는 느낌을 호소하였고 전신 발진과 심한 가려움이 동반되었다. 그 결과 조영제를 사용하지 못하고 전산화 단층촬영을 진행하였다. 당시 증상은 수액 투여 후 1시간 이내에 소실되었으나 향후 반복적인 조영 증강 전산화 단층촬영이 필요한 환자로 조영제 및 전 처치 약물에 의한 과민반응이 의심되어 알레르기내과에 의뢰되었다.

과거력: 1년 전 C형 간염 보균자임을 진단받았으나 이에 대해 항바이러스제 투약 없이 경과 관찰 중. 음식이나 약물에 대한 알레르기 병력과 비염, 천식과 같은 알레르기 질환의 과거력은 없었다.

가족력: 특이 사항 없음.

사회력: 특이 사항 없음.

신체 진찰 소견: 외래 방문 시 피부 발진이나 상처, 색소 침착은 남아있지 않았다.

검사 소견: 모든 피부 병변이 소실된 것을 확인하고 좌측 팔에 진피 내 검사를 시행하였다. 피부시험은 과민반응을 유발하였을 가능성이 있는 chlorpheniramine, 환자에게 투약된 코티코스테로이드인 hydrocortisone sodium succinate와 전산화 단층촬영의 조영제로 쓰였던 Iopromide, Ioversol을 포함하여 원내에서 사용할 수 있는 조영제를 포함하였다. 양성 대조액은 0.01 mg/mL (0.001%, 0.0543 mmol/L)의 히스타민 용액을 사용하였고, 음성 대조액으로는 생리식염수를 사용하였다. 진피 내 검사 전 피부단자시험을 따로 시행하지는 않았고 대신 저농도의 희석액부터 농도를 올려가며 검사를 시행하였다. 진피 내 검사 결과는 모든 조영제의 1:10 희석 용액에 대해 음성이었다(Fig. 1). 항히스타민의 경우 팽진 없이 발적만 유발되어 양성보다는 자극(irritation)으로 판단하였다(Table 1, Fig. 2). Hydrocortisone sodium succinate는 원액과 1:10 희석액에서 양성 반응을 보였다(Table 2, Fig. 2).

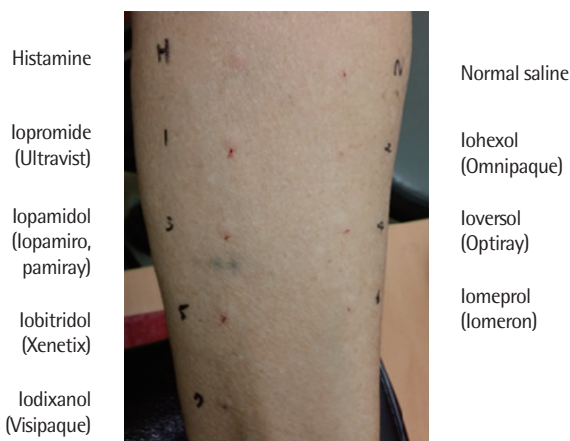


Fig. 1. Intradermal skin test showed negative responses to iodinated contrast media.

Table 1. The result of intradermal skin test with chlorpheniramine

Test	Wheal (mm)	Flare (mm)
Histamine	2.0×2.0 → 5.0×7.0	6.0×6.0
Saline	No increase	0×0
Chlorpheniramine 1:100	No increase	0×0
Chlorpheniramine 1:10	No increase	4.0×4.5
Chlorpheniramine undiluted	No increase	7.5×8.0

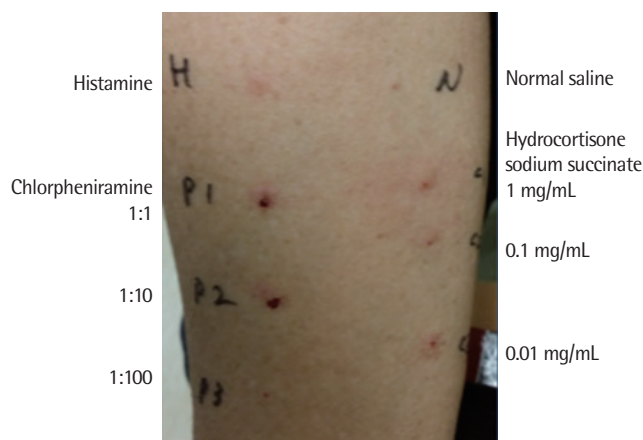


Fig. 2. After chlorpheniramine injection, flare reaction was induced in the forearm, meanwhile, hydrocortisone sodium succinate injection induced both wheal and flare.

Table 2. The result of intradermal skin test with hydrocortisone sodium succinate

Test	Wheal (mm)	Flare (mm)
Histamine	2.0×2.0 → 5.0×7.0	6.0×6.0
Saline	No increase	0×0
Hydrocortisone sodium succinate 1:100	2.0×2.0 → 3.5×4.7	3.5×4.7
Hydrocortisone sodium succinate 1:10	2.0×2.0 → 6.0×8.0	20.0×25.0
Hydrocortisone sodium succinate undiluted	2.0×2.0 → 8.5×9.0	32.0×40.0

외래에서 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 4,900/ μ L (호산구 4.7%), 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 331,000/ μ L였으며 혈청 생화학검사에서는 특이 소견이 없었다. 당시 total IgE는 측정하지 않았다.

임상 경과: 피부시험의 결과를 토대로 조영제는 경미한 과민반응만을 유발하며 오히려 전 처치 약물이 과민반응의 원인으로 생각되어 향후 항히스타민제나 스테로이드 투여 없이 조영 증강 전산화 단층촬영을 시행할 것을 계획하였다. 3개월 후 환자는 전 처치 없이 조영제 투여 후 전산화 단층촬영을 시행하였고, 당시 약간의 가려움증을 호소하였으나 특별한 문제 없이 검사를 끝냈다.

고 찰

코티코스테로이드는 광범위한 질병 분야에서 경구, 정맥, 관절, 근육 주사 등 여러 경로로 투약된다. 2015년 Patel과 Bahna⁴가 코티코스테로이드에 대한 즉시형 과민반응의 증례들을 검토한 결과, 2004년부터 11년간 120건의 케이스가 있었는데, 과민반응의 증상으로는 아나필락시스, 두드러기, 혈관부종, 기관지연축, 피부 발진, 홍조 등이 있었다. 이러한 반응은 거의 모든 투약 경로에서 발생하였는데 정맥 주사를 한 경우가 53건(44.2%)으로 가장 많았다. 코티코스테로이드 중에서는 methylprednisolone이 49건(40.8%)으로 가장 많은 경우를 차지하였고, 그 다음으로 prednisolone 24건(20%), triamcinolone 17건, hydrocortisone 12건 순이었다.

코티코스테로이드에 대한 과민반응의 위험 요인으로는 천식, 코티코스테로이드 치료를 주기적으로 받은 병력, 비스테로이드소염제에 대한 과민성, 신장 이식 과거력 등이 보고되었다.⁵

이번 증례에서 환자는 천식의 과거력이나 스테로이드 치료 병력과 같은 위험 인자는 없었다. 처음에는 조영제 과민반응으로 판단하여 다음 조영제 투약 전에 항히스타민제를 투여하였다. 항히스타민제 투약 후 전신 가려움증과 함께 두드러기가 동반되었는데, 당시 이러한 증상은 조영제 과민반응 증상의 악화로 생각하였다. 그리하여 다음 조영제 투약 전에는 항히스타민제에 코티코스테로이드를 추가하여 전 처치를 하게 되었고 이는 즉시형 과민반응으로 이어지게 되었다. 환자의 경우 조영제 투약 전에 임상 양상의 발현으로 전 처치 약물과 관련한 과민반응을 의심할 수 있었다. 만일 환자의 임상 증상이 조영제 투약 이후 발생하였다면 조영제로 인한

과민반응을 가장 의심하였을 것으로 생각한다. 이와 같이 코티코스테로이드 과민반응은 치료하고자 하는 알레르기반응의 악화와 임상적으로 구분이 되지 않고 과민반응의 빈도가 높지 않기 때문에 의심과 진단이 쉽지 않다.

코티코스테로이드에 대한 과민반응의 발병기전에 대해서는 통일된 이론이 확립되어있지 않고 다양한 기전이 연관되어 있을 것으로 추정된다. 임상 증상과 양성 피부시험 등을 고려하면 면역학적 기전이 연관된 과민반응으로 생각되지만, 약물유발시험에서 용량 반응관계를 보이는 경우들이 있었고,^{6,7} IgE 상승을 보이는 경우가 거의 없었으며⁶ 특이 IgE가 확인된 경우가 한 증례 밖에 없었다는⁸ 점 등을 종합하면 비면역학적인 가성 알레르기반응이 기여할 것이라는 의견도 있다.

코티코스테로이드에 대한 알레르기반응을 진단하기 위해 피부 검사, 경구나 정맥을 통한 약물유발시험을 시행할 수 있으며 약물 유발시험의 경우 치명적인 과민반응이 유도될 수 있기 때문에 피부 검사가 비교적 안전하면서도 진단에 도움이 될 것으로 보인다.⁹ 피부 검사 중에서는 진피 내 검사가 피부단자시험보다 민감도가 더 높은 장점이 있다. 코티코스테로이드 과민반응에 있어 specific IgE나 basophil activation test 등의 체외 검사의 진단적 유용성은 아직 밝혀진 바가 거의 없다.⁴

환자가 코티코스테로이드에 과민반응을 보일 경우 그 원인이 코티코스테로이드 자체일 수도 있으나 약품에 포함된 안정제, 보존제나 보조제일 가능성도 있다. 특히 succinate ester를 가진 코티코스테로이드에서 과민반응이 흔히 일어났는데 이러한 환자에서 succinate ester가 없는 코티코스테로이드를 투약 하였을 경우에는 과민반응이 일어나지 않은 것을 확인한 증례들이 있었다.¹⁰ Succinate ester는 스테로이드 선택적인 항원성을 유발하는 것으로 추정이 되나 그 기전이 명확히 밝혀진 것은 아니다.¹¹

코르티코스테로이드에 과민반응을 보인 경우, 원인 약제에 따라 교차반응을 고려하고 대체 처방 가능한 약제를 찾는 것이 중요하다. Hydrocortisone, methylprednisolone, prednisone 간에는 교차반응이 있는 것으로 확인된 바 있으며,¹² 이들 중 한가지에 알레르기반응을 보인 경우에는 다른 두 종류의 코티코스테로이드를 처방하지 않을 것을 제시한 연구도 있었다.¹³ 과민반응으로 인해 이 세가지 대표적인 스테로이드에 과민반응을 보인 경우 교차반응이 적은 것으로 알려져 있는 텍사메타손을 사용하여 볼 수 있을 것이다.

대체약을 사용할 수 없는 경우, 탈감작을 통해 약물을 투약해 볼 수 있으며, 2006년 Lee-Wong 등¹⁴은 탈감작을 통해 hydrocortisone을 투약하는데 성공하기도 하였다. 코티코스테로이드에 과민성을 가진 환자에서 코티코스테로이드 치료가 지속적으로 필요한 경우가 대부분이기 때문에 대체 약제 선택은 매우 중요한 부분이라고 할 수 있다.

본 증례에서는 hydrocortisone sodium succinate에 대한 과민반

응이 확인되었는데, hydrocortisone과 succinate ester를 각각 구분하여 피부검사를 하지 않았기 때문에 조금 더 명확한 원인을 파악하지 못하였다. 또한 향후 대안으로 투약 가능한 비교적 안전한 다른 종류의 스테로이드에 대한 시험은 추가적으로 시행하지 않았다는 한계가 있다.

코티코스테로이드에 대한 즉시 과민반응은 표준화된 진단법이 없으므로 자세한 병력 청취와 이번 증례에서처럼 보조적인 피부검사 등을 통해 진단에 도움을 받을 수 있다. 그러나 무엇보다도 임상 의가 알레르기반응의 치료로 쓰이는 코티코스테로이드도 과민반응의 원인이 될 수 있다는 것을 항상 염두에 두는 것이 가장 중요하겠다. 특히 천식이나 비염의 치료로 흔하게 사용되는 흡입 스테로이드, 비강 내 분무 스테로이드 역시 과민반응을 유발할 수 있어, 임상적인 악화가 지속되거나 국소적인 부작용 및 피부반응을 지속적으로 호소하는 경우 의심하고 약제를 변경하여 보는 것이 필요하겠다.

REFERENCES

1. Baker A, Empson M, The R, Fitzharris P. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: a case series and literature review. *Clin Exp Allergy* 2015;45:669-76.
2. de Sousa NG, Santa-Marta C, Morais-Almeida M. Systemic corticosteroid hypersensitivity in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:529-32.
3. Jang EJ, Jin HJ, Nam YH, Kim JH, Ye YM, Park HS. Acute urticaria induced by oral methylprednisolone. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:277-9.
4. Patel A, Bahna SL. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:178-82.e3.
5. Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47:26-37.
6. Mendelson LM, Meltzer EO, Hamburger RN. Anaphylaxis-like reactions to corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:125-31.
7. Hayhurst M, Braude A, Benatar SR. Anaphylactic-like reaction to hydrocortisone. *S Afr Med J* 1978;53:259-60.
8. Pryse-Phillips WE, Chandra RK, Rose B. Anaphylactoid reaction to methylprednisolone pulsed therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1119-21.
9. Butani L. Corticosteroid-induced hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:439-45.
10. Walker AI, R  wer HC, Sieber W, Przybilla B. Immediate-type hypersensitivity to succinylated corticosteroids. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:86-92.
11. Burgdorff T, Venemalm L, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. IgE-mediated anaphylactic reaction induced by succinate ester of methylprednisolone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:425-8.
12. Jacob SE, Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:723-7.
13. Ventura MT, Muratore L, Calogiuri GE, Dagnello M, Buquicchio R, Nicoletti A, et al. Allergic and pseudoallergic reactions induced by glucocorticoids: a review. *Curr Pharm Des* 2003;9:1956-64.
14. Lee-Wong M, McClelland S, Chong K, Fernandez-Perez ER. A case of hydrocortisone desensitization in a patient with radiocontrast-induced anaphylactoid reaction and corticosteroid allergy. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:265-8.