

조영제 과민반응 관리의 실제: 국내 일개 대학병원 원내 관리지침 소개

서장호,¹ 정지웅,² 윤정은,² 이서영,^{1,2} 강혜련^{1,2}

¹서울대학교병원 약물안전센터, ²서울대학교병원 알레르기내과

Management of hypersensitivity reactions to contrast media

Jang Ho Seo,¹ Jung Jeong,² Jeong-Eun Yun,² Suh Young Lee,^{1,2} Hye-Ryun Kang^{1,2}

¹Drug Safety Center, ²Department of Internal Medicine, Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

As imaging technologies have become essential for diagnosing various diseases, the use of contrast agents is rapidly expanding. As a result, hypersensitivity reactions (HSRs) to contrast agents have also increased. However, protocols for managing, diagnosing, and preventing these reactions are not fully established yet. Since the guidelines for contrast agent hypersensitivity suggested by domestic and international academic societies are not standardized and sometimes difficult to follow in medical facilities, there is a need for practical recommendations in a real-world setting. This review introduces the strategy to manage, diagnose, and prevent HSRs to contrast agents, which have been successfully implemented at Seoul National University Hospital for a decade. First, every single HSRs should be documented in the medical records because a previous history of hypersensitivity to contrast agents is the most significant risk factor for developing HSR to iodinated contrast media. Secondly, avoidance of culprit agents is the main strategy for preventing recurrences of HSRs to contrast agents. Thirdly, it is important to identify nonsensitized contrast agents using skin tests for future exposure to contrast media. In addition to skin testing, side chains of iodinated contrast media may provide a clue to reactive contrast agents. Fourthly, provocation tests can be performed in selected cases with a nonreactive agent based on the skin testing and side chain commonness. Prior to performing imaging studies, premedication can be applied stratified to the severity of the index HSR. All of these procedures are safe and prove to be executable in the medical facilities. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2023;11:9-17)

Keywords: Contrast media, Hypersensitivity, Skin tests, Secondary prevention

서론

의학의 발전과 보급으로 조영제(contrast media)를 이용한 영상검사가 증가함에 따라 조영제 관련 이상반응의 보고 건수가 빠르게 증가하고 있다. 2006년 처음 시작된 지역의약품안전센터의 전국 확대와 함께 약물이상반응의 신고가 증가하였는데, 국내 조영제 부작용 보고 건수는 2009년 1,688건에서 2019년 20,604건으로 약 10년간 12배 이상 증가하였으며, 해열·진통 소염제, 항암제, 항생제에 이어 네 번째로 많았다.¹ 국내 단일 3차 의료기관에서의 분석 결과에

서 요오드화 조영제(iodinated contrast media)가 가장 흔한 약물이나필락시스의 원인으로 조사된 바 있으며, 2008년부터 2017년까지 수집된 의약품부작용보고 원시자료에 따르면 요오드화 조영제는 국내 전체 약물이나필락시스의 원인약제 중 10.8%를 차지하여 세 번째로 흔한 약물이었다.²

조영제 과민반응에 대처하기 위해 다양한 국가가 참여하는 여러 학회들에서 조영제 과민반응에 대한 임상지침을 제정하여 발표하고 있지만 조영제 과민반응의 진단 및 중증도 평가 기준, 과민반응에 대한 대처법, 재노출 시 조영제 변경 기준, 전처치 등 예방조치에

Correspondence to: Hye-Ryun Kang  <https://orcid.org/0000-0002-2317-4201>
Drug Safety Center and Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-2865, Fax: +82-2-764-2199, Email: helenmed@snu.ac.kr

• This research was supported by a grant from the Ministry of Food and Drug Safety to the regional pharmacovigilance center in 2022.

Received: October 31, 2022 Revised: December 22, 2022 Accepted: December 27, 2022

© 2023 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<https://www.aard.or.kr>

관한 권고에 차이가 있으며 아직까지 표준안이 마련되어 있지 않다. 또한 권고사항 중에는 실제 일선 의료현장에 적용하기에 현실적이지 않은 부분이 있어 조영제 과민반응에 대한 정확한 이해와 객관적인 근거를 바탕으로 일선 의료기관의 상황에 맞는 참고자료가 필요하다.

서울대학교병원 영상의학과는 2007년에 세부 주제별로 각 진료과와 협력하여 조영제 전반에 관한 원내지침을 처음 제정하여 주기적으로 보완하고 있다. 조영제 과민반응의 경우 관련 진료부서인 알레르기내과, 약물관전센터, 영상의학과가 함께 대응지침을 만들어 발전시켜왔으며, 2012년 원내 전산시스템에 Contrast Safety Monitoring and Management System (CoSM²oS) 프로그램을 탑재하여 과민반응 발생 여부, 중증도, 재노출 정보를 기록한 데이터베이스를 구축하였다. 이러한 원내 데이터베이스를 기반으로 근거를 만들고 이를 통해 근거 중심(evidence-based) 지침을 제정하여 실제 원내 진료현장에서 발생하는 조영제 과민반응을 관리하고 있다.

이 원고에서는 일선 의료기관들의 진료에 참고가 될 수 있도록 서울대학교병원에서 실사용 중인 조영제 과민반응 관리체계를 요오드화 조영제를 중심으로 소개하는 한편, 각 항목의 설정 근거와 함께 국내외 지침과 비교함으로써 각 의료기관에서 고유의 내부 대응체계를 구축하는 데 기본자료로 활용할 수 있도록 하고자 하였다.

(non-ionic)으로, 삼투압 농도에 따라 고삼투압(high osmolar), 저삼투압(low osmolar) 조영제로 구분한다. 저삼투압 조영제에는 혈장과 유사한 삼투압을 보이는 혈장유사삼투압(iso-osmolar) 조영제도 있다. 요오드화 조영제의 이온성과 삼투압에 따라 이상반응의 양상과 빈도가 다르다. 최근 수십 년간 주입관련반응을 흔하게 일으키는 이온성, 고삼투압 조영제의 사용이 감소함에 따라 조영제 관련 이상반응의 빈도도 많이 감소하였다.³ 서울대학교병원에서는 비이온성 저삼투압 조영제(iobitridol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, ioversol, iodixanol) 7종을 정맥투여용으로 사용하고 있다(Fig. 1).

비이온성 저삼투압 요오드화 조영제는 화학구조적 특성에 따라 구분할 수 있다. Iohexol, iomeprol, iopromide, ioversol과 iodixanol은 벤젠링의 측쇄(side chain)로 N-(2,3-dihydroxypropyl)-carbamoyl기를 공통적으로 가지고 있으며, iopromide, iobitridol은 N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methyl-carbamoyl기를 가지고 있다(Fig. 1). 다시 말해, iobitridol은 N-(2,3-dihydroxypropyl)-carbamoyl기를 보유하지 않으며, iopamidol은 N-(2,3-dihydroxypropyl)-carbamoyl기와 N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methyl-carbamoyl기를 모두 보유하지 않는다. 이들 carbamoyl기는 항원결정부위(antigenic determinant; epitope)로 작용하는 것으로 추정되고 있다.⁴

요오드화 조영제의 분류

요오드화 조영제는 이온성에 따라 이온성(ionic)과 비이온성

요오드화 조영제 과민반응의 분류와 중증도

조영제 과민반응은 발생 시간에 따라 조영제 노출 후 1시간, 늦어

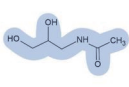
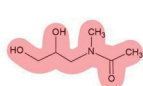
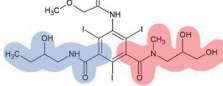
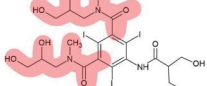
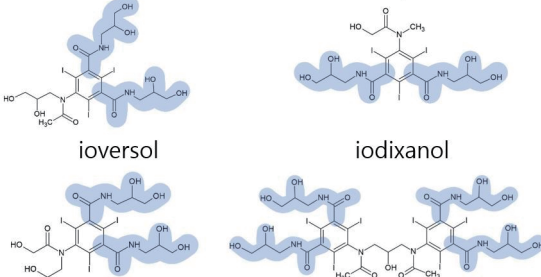
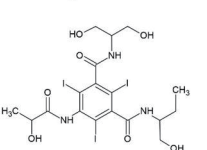
		 N-(2,3-dihydroxypropyl) carbamoyl side chain	
 N-(2,3-dihydroxypropyl)- N-methyl-carbamoyl side chain		Containing	Not containing
	Containing	 iopromide	 iobitridol
	Not containing	 iohexol iomeprol ioversol iodixanol	 iopamidol

Fig. 1. Types of iodinated contrast medias and common side chain structures.

도 6시간 이내에 발생하는 즉시형 반응과 그 이후에 발생하는 지연형 반응으로 구분할 수 있다. 현재 주로 사용 중인 비이온성 저삼투압 조영제의 경우, 약 0.2%–3%에서 즉시형 반응이, 약 1%–3%에서 지연형 반응이 발생한 것으로 보고되었다.^{5,6}

즉시형 과민반응은 중증도에 따라서 경증, 중등증, 중증으로 나눌 수 있다. 아나필락시스의 중증도 구분에 흔히 사용되는 Brown⁷이 제안한 분류에 따르면 경증(grade 1)은 피부와 피하조직에 국한된 상태로 피부발적, 두드러기, 안와부종 또는 혈관부종이 나타나는 경우이며, 중등증(grade 2)은 호흡기, 심혈관, 위장관 증상이 동반되는 경우로 호흡곤란, 상기도 협착음(stridor), 천명, 오심, 구토, 어지러움(실신 직전 상태), 발한, 가슴이나 목이 조이는 느낌, 또는 복통이 있는 경우, 중증(grade 3)은 저산소증, 저혈압 또는 신경학적 증상까지 나타나는 경우로 동맥혈 산소포화도 92% 이하, 90 mmHg 이하 수축기 혈압, 혼돈, 실신, 의식 소실 또는 실금 등이 있는 경우이다. 미국영상의학학회에서 발간한 조영제 안내서(American College of Radiology [ACR] Manual on Contrast Media)와 국내 조영제 지침에 중증도 구분이 명시되어 있으나, 국소적/광범위(limited/diffuse) 등의 모호한 단어를 선택하고 있어 실제 임상에서 개별 환자 사례에 적용하기에 어려움이 있었다. 이에 서울대학교병원에서는 실제 영상의학과 검사실에서 환자를 본 의료진이 바로 적용할 수 있도록 과민반응에서 가장 흔히 나타나는 증상들을 바탕으로 다음과 같은 내부 기준을 마련하여 2012년부터 사용 중에 있다. 주된 판단 기준은 두드러기의 개수와 혈관부종의 유무, 호흡곤란/저혈압/의식변화 발생 여부이다(Table 1). 이러한 기준은 2010–2012년 알레르기내과에 의뢰된 환자들에 대한 자체평가를 기준으로 만들

어졌으며, 원내 수집된 사례들에 적용하여 중증도를 평가하였을 때 ACR 기준에 부합하였다. 구역, 구토 등의 소화기 증상은 비특이적이어서 과민반응 중증도 평가에는 포함되지 않았다.

즉시형 과민반응의 임상 경과를 초기 증상 후 호전된 경우를 단상성(monophasic), 초기 증상 후 호전되었다가 72시간 이내 증상이 재발된 경우를 이상성(biphasic), 단상성이나 이상성으로 시작하여 수일에서 수주간 증상이 지속되는 경우를 지속성(protracted)으로 분류하였다. 서울대학교병원에서 발생한 145명의 요오드화 조영제 아나필락시스 사례를 분석한 결과 이상성 및 지속성 아나필락시스가 10.3% 및 4.1%로 조사되었는데, 아나필락시스 발생 후 6시간 동안 재발이 없을 경우 이상성 아나필락시스 발생에 대한 음성예측도가 96.4%로 높아 최소 6시간 관찰하는 것을 권고하고 있다.⁸

요오드화 조영제 과민반응 발생 시 대처

경한 피부증상만 나타나는 경증인 경우 클로르페니라민(chlorpheniramine) 4 mg을 정맥투여 한다. 심한 피부증상 또는 호흡기나 순환기, 소화기 등 내부장기에 이상 소견이 나타나는 중등증인 경우 클로르페니라민 4 mg과 함께 하이드로코티손(hydrocortisone) 100 mg을 정맥 투여한다. 이때 만약 후두부종이 의심되는 소견이 있다면 1:1,000 에피네프린(성인 기준 0.5 mg) 근주를 고려한다. 혈압저하 및 호흡곤란, 의식 변화 등 중증 과민반응이 발생하는 경우 혈압을 유지하기 위해 다리를 거상하고 동시에 즉각 에피네프린 근주를 시행하고, 혈관 내 혈류량 유지를 위해 대량 수액 공급을 신속하게 시행한다. 1차 조치로 에피네프린 투여 후 혈압이 회복되지 않으면 5분 간격으로 에피네프린 근주를 추가로 2회까지 시행한다. 총 3회의 에피네프린 근주에도 불구하고 정상혈압이 유지되지 않으면 에피네프린 연속 정주를 고려한다. 1:1,000 에피네프린 1 mg을 생리식염수 또는 5% 포도당수액 50 mL에 혼합하여 16 mL/hr 속도로 주입하고 3–5분 간격으로 혈압을 측정하여 혈압이 정상화되지 않으면 투여 속도를 올리면서 관찰한다. 항히스타민제 및 하이드로코티손은 혈액학적 안정 효과는 없기 때문에 아나필락시스 상황에서는 혈압 유지를 위한 조치를 우선 시행한 후 투여한다. 이와 유사하게 국내 조영제 지침, ACR 안내서, 유럽비뇨생식영상의학회 조영제 지침(European Society of Urogenital Radiology [ESUR] guideline)에서도 증상을 세분화하고 중증도를 평가하여 그에 따른 처치방법을 권고하고 있다.

응급조치로 증상이 회복되면 응급실(외래 환자) 또는 병실(입원 환자)로 옮겨 6시간 이상 경과 관찰을 하며,⁸ 알레르기내과 전문의에게 연락을 한다. 또한 영상의학과 의료진은 발생 당시 증상 및 사용한 조영제를 의무기록에 자세히 기록하여 향후 조영제 재사용 시 예방대책 수립의 근거로 활용한다.

Table 1. Comparison of the severity of immediate hypersensitivity reaction to contrast media

Severity	Korea guideline	Seoul National University Hospital guideline
Mild	Localized urticaria, itching Localized skin edema Oropharyngeal itching sense Nasal mucosal edema, sneezing, rhinorrhea, conjunctivitis	Urticaria < 10 Skin rash Itching
Moderate	Wide spread urticaria, itching Wide spread skin rash Facial angioedema Oropharyngeal swelling, hoarseness Stridor without hypoxia, airway contraction	Urticaria ≥ 10 Angioedema (eye, lip, oropharyngeal and laryngeal edema) Severe whole-body itching
Severe	Edema or facial edema with dyspnea Skin rash with hypotension Oropharyngeal swelling with stridor/hypoxia Prominent hypoxia with wheezing, airway contraction Anaphylaxis	Dyspnea, wheezing, hypoxia Hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg), decrease or loss of consciousness

요오드화 조영제 과민반응의 위험 인자

서울대학교병원 CoSM²oS 분석 결과 조영제 과민반응 위험성이 높은 고위험군에는 이전 조영제 사용 시 과민반응을 경험한 환자, 천식, 알레르기비염, 두드러기 등 알레르기질환을 가지고 있는 자, 다른 약물에 과민반응 병력이 있는 자가 속했다.⁹ 서울대학교병원에서 요오드화 조영제를 사용한 86,328명의 205,726 조영제 사용 건에 대해 조사한 결과 조영제 과민반응이 없었던 그룹에서 재노출 시 이상반응 발생률이 0.8%였던 것에 비하여 조영제 과민반응 과거력이 있는 그룹에서는 재노출 시 16.99%에서 이상반응이 재발하여, 이전에 조영제 과민반응을 경험한 환자에서 위험성이 높았다.⁹ 서울대학교병원을 포함한 다기관연구에서는 조영제 이상반응 가족력이 조영제 과민반응 발생의 위험 요소로 작용함을 확인하였다.¹⁰ 실제 서울대학교병원에서 확진된 조영제 아나필락시스 환자 47명의 human leukocyte antigen (HLA)를 분석한 결과 HLA-DRB1*15:02의 빈도가 34.0%로 한국인 일반인구집단의 6.6%보다 5배 이상 높아 유전적인 소인이 조영제 아나필락시스 발생에 작용함을 시사하였다.¹¹

이전 문헌들에 따르면 베타차단제 등 혈압을 떨어뜨릴 수 있는 약제를 사용한 경우 아나필락시스 등 중증과민반응 발생 시 응급 치료에 반응을 떨어뜨려 위험 인자로 작용할 수 있다.¹²

요오드화 조영제 선택

과거에는 조영제 과민반응이 면역반응이 아니라고 여겨 조영제 과민반응을 경험한 환자에게 조영제를 다시 사용하게 될 때 조영제 교체를 고려하지 않았다. 그러나 서울대학교병원 CoSM²oS 분석 결과 조영제 이상반응 후 재노출 시 조영제 변경이 이상반응을 유의하게 줄여주는 효과가 있었다.^{13,14} 서울대학교병원을 포함한 다기관 연구에서 중증 이상 반응에서 코르티코스테로이드 전처치를 하고 동일한 조영제에 재노출 시 80%가 재발을 경험하였으나, 조영제를 변경한 군에서는 9.5%만이 과민반응을 나타내어 요오드화 조영제 과민반응을 경험한 환자의 경우 이상반응을 보였던 조영제의 재사용은 피하는 것을 원칙으로 하고 있다.¹⁵ 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스와 같은 전형적인 알레르기반응이 아닌 구역, 구토와 같은 비특이적인 증상을 보인 경우에도 조영제를 변경하면 재발률이 감소됨을 확인하였다.¹⁴

조영제를 변경할 때 어떤 조영제가 안전한지 판단하는 데 피부반응검사가 도움이 된다. 피부반응검사는 특정 물질을 피부를 통해 노출시킴으로써 비만세포(mast cell)가 활성화되어 검사부위에 팽진 및 발적 발생 여부를 확인하여, 해당 물질에 대한 감작 여부 즉 특이 IgE가 형성되어 있는지를 확인하는 것이다. 따라서 처음 노출되거나 아직 감작이 되지 않은 상태인 경우 피부반응검사가 도움이 되지 않는다. 분당서울대학교병원에서 요오드화 조영제 과거 노

출력이 있었던 376명, 경증 조영제 과민반응을 경험한 61명을 포함한 총 1,048명의 환자를 대상으로 전향연구를 시행한 결과 양성반응은 0.09%에 불과하였고, 피부반응검사 음성을 보인 1,046명 중 52건의 즉시형 과민반응과 8건의 지연형 과민반응이 발생하여 조영제 피부반응검사의 선별검사는 임상적 유용성이 없었다.¹⁶ 따라서 조영제 과민반응이 없었던 환자에게 선별을 위한 목적으로 일괄적으로 피부반응검사를 시행하는 것은 권고하지 않는다. 반면, 과민반응을 이미 경험한 환자에서 교차반응을 일으키지 않을 조영제를 찾을 목적으로 시행하는 것은 임상적으로 의미가 있다. 서울대학교병원에서 조영제 과민반응을 경험한 환자 431명을 대상으로 피부반응검사의 유용성을 분석한 연구에 따르면 조영제 피부반응검사 양성률은 경증, 중등증, 중증 순으로 38.7%, 45.8%, 64.0%로 증가하며, 104명의 조영제 아나필락시스 환자들을 대상으로 피내 시험 양성률을 조사한 결과 아나필락시스성 쇼크를 경험한 환자의 81.8%에서 피부반응검사 양성을 보여 중증일수록 양성률이 높아짐을 확인하였다. 양성률에 영향을 미치는 또 다른 인자로는 조영제 피부반응검사의 시행시점을 꼽을 수 있다. 조영제 피부반응검사 양성률은 이상반응 발생일 기준으로 4주 이내 검사를 시행한 경우 67.2%였으나, 8주 이상 지나서 시행한 경우 46.0%로 현저하게 감소한다.¹⁷ 이러한 근거자료를 바탕으로 서울대학교병원에서는 중등증 이상의 조영제 이상반응을 보인 환자에게 2개월 이내 조영제 피부반응검사를 시행하여 각 조영제의 반응성(reactivity)을 확인할 것을 권고하고, 검사에서 음성을 보인 조영제를 선택하여 향후 검사에 사용하고 있다.

요오드화조영제의 화학적 구조는 벤젠링과 측쇄로 이루어져 있는데, 측쇄 구조 중 N-(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl기와 N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methyl-carbamoyl기가 조영제 과민반응의 항원결정부위(epitope)로 작용할 것이라는 주장과 이를 뒷받침하는 연구 결과들이 보고되었다.^{4,18} 실제로 서울대학교병원에서 조영제 과민반응 환자 250명을 대상으로 피부반응검사를 시행한 결과 62.8%에서 2개 이상의 조영제에 양성반응을 보였는데, N-(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl기를 공유하는 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어 조영제 간 동시 양성반응률을 비교한 결과 각각 21.5%와 13.3%로 측쇄구조를 공유하는 조영제끼리는 피부반응검사 양성반응을 동시에 보이는 확률이 높았다.¹⁷ 같은 연구에서 조영제 재노출 시 과민반응 재발률에 미치는 인자를 분석한 결과, 원인 조영제와 피부반응검사 양성을 보인 조영제를 회피한 경우에도 12.3%의 재발률을 보였는데, 대체 조영제가 N-(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl기를 공유하는 경우와 공유하지 않는 경우로 나누어 비교를 해보면, 중증반응인 경우 각각 24.0%와 7.8%로 의미 있는 차이를 보였다. 최근 국내 다기관연구에서 N-(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl기뿐만 아니라 N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methyl-carbamoyl기를 공유하는 iopromide와 iobitridol 간에도 재발률이 높

은 것으로 조사되었으며, 이들 측쇄를 공유하는 경우에는 원인 조영제를 재사용한 경우와 유사한 재발률을 보였다(unpublished data). 따라서 조영제 과민반응을 경험한 환자에서는 재노출 시 측쇄구조를 공유하지 않는 조영제를 선택할 것을 추천하고 있다. 다만, 측쇄구조 공유 유무가 피부반응검사 결과와 일치하지 않을 경우에는 피부반응검사 결과를 우선 적용한다.

중증 조영제 과민반응을 겪은 환자의 경우 조영제피부반응검사와 측쇄 공유 여부를 모두 고려하여 재투여 조영제를 선택하더라도 재발 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 조영제 유발검사를 시행하는 것을 추천한다. 서울대학교병원에서는 조영제 아나필락시스 환자가 조영제 재노출이 필요할 경우 입원하여 소량의 조영제 유발검사를 시행하여 안전성을 확인한 후 조영제를 포함하는 시술 및 검사를 진행한다. 이전 사용에서 과민반응을 보였거나 피부반응검사에서 양성으로 확인된 조영제를 제외한 나머지 조영제 중에서 하나를 선택한다. 조영제 유발검사는 혹시 모를 이상반응 발생에 대비하여 응급처치를 위한 혈관을 확보하고 응급약물을 준비한 상태에서 혈압 및 맥박, 심전도, 산소포화도를 모니터링하면서 조영제 원액 5 mL를 정맥 투여한다. 이후 15분 경과 관찰 후 특이사항이 없으면 조영제 원액 30 mL를 같은 방법으로 정맥 투여한다. 이후 15분 동안 환자상태 평가 후 이상반응이 없다면 4시간의 조영제 배출 시간(washout period)을 가진 후 조영제 투여 1시간 전 항히스타민제(chlorpheniramine 4 mg)와 스테로이드(methylprednisolone 40 mg) 전처치를 시행한 후 조영제 투여 검사 또는 시술을 시행한다. 안전한 유발검사 프로토콜을 정하기 위해 서울대학교병원에서는 저용량(2 mL, 5 mL, 10 mL)과 고용량(5 mL, 30 mL) 유발검사 프로토콜의 성적을 비교해보았는데 재발률은 각각 8.9%와 6.0%로 큰 차이가 없었으나, 재발한 사례들 중에서 중증반응의 비율이 각각 80%, 0%로 차이를 보여¹⁹ 고용량 프로토콜을 채택하였다.

요오드화 조영제 부작용의 기왕력이 있는 경우 전처치

안전한 대체 조영제의 선택과 함께 전처치 적용도 중요하다. 조영제 과민반응이 재발하였을 때 중증도는 이전 반응의 중증도와 유사하다.^{13,20} 따라서 재발을 예방하기 위한 전처치 또한 이전 반응의 중증도에 따라 차별화될 필요가 있다.

과거 고삼투압 요오드화 조영제에 대한 이상반응을 줄이기 위해 조영제 투여 전 일괄적으로 전처치를 시행한 연구에서 예방 효과가 입증된 바 있다.²¹ 반면, 최근 주로 사용하는 저삼투압 요오드화 조영제에 대해 과민반응을 보인 경우 조영제 재사용에 따른 재발을 예방하는 표준 전처치요법은 아직 확립되어 있지 않다. ACR 조영제 안내서는 전처치 프로토콜로 조영제 사용 13시간, 7시간, 1시간 전에 경구 prednisone 50 mg 복용 및 1시간 전 diphenhydramine 50 mg을 투여하는 것을 제안하였는데 이는 이른바 Greenberger

프로토콜로 알려진 고삼투압 조영제 사용 전 전처치프로토콜이다. 이와 함께 12시간, 2시간 전 methylprednisolone 32 mg 경구 투여 (또는 hydrocortisone 200 mg 정맥투여로 대체 가능하며, 항히스타민제 투여도 추가 가능) 프로토콜도 제안하고 있다. 반면 ESUR과 스페인 알레르기 및 임상면역학회(Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology)에서는 전처치 요법은 권장하고 있지 않으며, 유럽알레르기 및 임상면역학회(European Academy of Allergy and Clinical Immunology)에서는 중증도에 따른 차별화는 하지 않았고, 즉시형 반응과 지연형 반응을 구분해서 설명하고 있는데 전처치약물을 코르티코스테로이드와 항히스타민제로 기술하였으나 구체적인 투여 시간 및 용량은 기술하고 있지 않다. 특히 즉시형 반응에서 전처치가 중증 반응의 초기증상이 드러나지 않게 하여 환자로 하여금 위험에 처하게 할 수 있다는 우려 때문에 전처치를 권고하지 않으며, 이전에 조영제 과민반응을 경험했으나 원인 조영제를 알 수 없어 재투여 시 회피를 할 수 없는 경우 선택적으로 전처치를 적용해 볼 수 있다고 기술하고 있다. 이처럼 아직 전처치에 대한 명확한 지침은 없고 있더라도 코르티코스테로이드를 상당히 과량 반복 사용해야 하는 부담이 있어 이로 인한 위험을 고려해야 한다.

서울대학교병원에서는 1,178명의 경증 요오드화 조영제 과민반응 환자를 대상으로 3,533회의 재노출을 분석한 결과 전처치를 하지 않았을 경우 재발률은 16.7%였으나 항히스타민제 전처치 시 10.7%로 재발률이 감소함을 확인하였다.¹⁴ 동일한 환자군에서 코르티코스테로이드를 포함한 전처치를 하였을 때 재발률은 11.8%로 항히스타민제 단독 전처치와 차이가 없어 경증 요오드화 조영제 과민반응 환자에서는 코르티코스테로이드 전처치를 추천하지 않는다.²² 그러나 경증에 국한하지 않고 전체 과민반응을 대상으로 한 연구에서는 코르티코스테로이드 투여 여부, 용량, 횟수가 조영제 과민반응의 예방과 관련성을 보여 중등증 이상의 과민반응의 재발을 예방하기 위한 전처치로 활용되고 있다.²⁰

기존 권고안들은 코르티코스테로이드 예방적 투여 시 13시간 또는 12시간 전에 투여를 시작하도록 권고하고 있으나, 최근 연구에서는 재노출 5시간 전 정맥 내 코르티코스테로이드 전투여가 기존의 권고안보다 열등하지 않은 것으로 보고한 바 있다.²³ 서울대학교병원에서는 외래에서 검사를 시행하는 중등증 환자들의 경우 편의성을 위해 1시간 전에 전처치를 시행하고 있으나 재발이 현저하게 감소하여 1시간 전 코르티코스테로이드 투약도 예방 효과가 있음을 확인하였다.¹³ 서울대학교병원에서는 중등증 과민반응을 경험한 환자의 경우 외래에서 재투여가 이루어지며 코르티코스테로이드 전처치는 methylprednisolone 40 mg 정맥주사를 1시간 전 1회 시행할 것을 권고하고 있으며 중등증 경우에도 동일하게 진행하지만 주치의의 판단에 따라 4시간 전 동일 용량을 한 번 더 투약해볼 수 있다.

코르티코스테로이드는 호흡기 증상을 예방하는 데 효과적이며, 가장 흔히 나타나는 피부 반응에는 항히스타민제가 효과적이다. 예방적 클로르페니라민 정맥 투여의 최적 시점에 관한 근거는 제한적이다. 알레르기비염에 관한 연구에서는 클로르페니라민의 초기 효과가 30분에 나타났다는 보고와²⁴ 서울대학교병원에서 시행하는 30분 전 클로르페니라민 투여가 예방 효과를 나타냈던 것을¹⁴ 감안하여 외래 환자의 경우 30분 전, 입원 환자의 경우 1시간 전 클로르페니라민 전처치를 권고하고 있다.

요오드화 조영제 지연형 과민반응

조영제 노출 1시간 이후에 발생하는 이상반응으로 정의하며, 조영제 투여 7일 내 대부분의 과민반응이 나타난다.²⁵ 10,540건의 조영제 이상반응을 살펴본 연구에서 즉시형 반응 발생률은 1.0%였으나 1시간 이후 발생한 지연형 반응의 발생률은 2.0%로 즉시형 반응에 비해 2배 높게 나타났다.²⁵ 피부발진은 지연형 반응 증상의 70%를 차지할 정도로 가장 흔한 증상이며, 그 중 반구진성 발진(maculopapular rash)이 가장 많이 나타났다. 전신성 홍반성 농포증, 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성 표피 괴사용해(toxic epidermal necrosis, TEN), 약물과민반응 증후군(drug reaction with eosinophilia and systemic symptom, DRESS)와 같은 중증 사례도 드물게 보고되고 있다. 지연형 반응의 기전으로는 T세포 연관 제4형 알레르기 반응 가능성이 높다고 알려져 있다.⁵

지연형 과민반응의 경우 아직까지 확립된 중증도 체계가 마련되어 있지 않아 가장 흔하게 나타나는 발진(rash)형 반응에 대해 다음과 같은 중증도를 적용하고 있다: 경증 - 발진의 침범 부위가 넓지 않고 증상이 심하지 않아 일상생활에 큰 불편감이 없는 경우, 중등증 - 발진 범위가 넓고 가려움이 심하여 증상 조절을 위해 약물 투여가 필요한 경우, 중증 - 광범위한 발진과 함께 발열 또는 10% 이상의 혈중 호산구 증가를 보이는 전신반응, DRESS나 SJS/TEN이 있다.

메타분석연구에 따르면 조영제 피부단자검사 및 첩포검사의 양성률은 26%, 16%로 낮으나²⁶ 피부단자시험에서 1:10 희석용액을 사용하지 않고, 원액을 사용하여 검사했을 때 특별한 부작용 없이 양성률이 70%까지 올라가는 것을 확인하였다.²⁷ 또한 혈중에 존재하는 조영제 특이 기억 T세포를 측정하는 림프구활성화검사(lymphocyte transformation test)의 시행도 고려해볼 수 있으나 아직까지 상용화되지 못한 실험실적인 방법이라는 한계가 있다.

지연형 과민반응의 경우 피부단자검사 또는 첩포검사에서의 음성인 조영제를 골라 재노출을 하더라도 재발률이 34.5%로 높았다.²⁶ 아직까지 지연형 과민반응의 재발을 예방하는 데 있어 전처치의 효과는 명확하게 알려져 있지 않으나, 서울대학교병원에서 지연형 과

민반응을 경험한 57명이 조영제에 재노출된 사례 272건을 분석한 결과 전처치를 시행하지 않은 경우와 시행한 경우 재발률이 각각 8.5%와 1.7%로 나타나 전처치가 지연형 과민반응 재발에 대해 예방 효과가 있음을 시사하였다.²⁵ 다만 아직까지 좀 더 많은 수에서 재현되는지 추가 연구가 필요하다. 현재까지 지연형 과민반응에서 측세 공유와 재발 간의 상관성은 밝혀진 바가 없다.

요오드화 조영제 사용 후 발생한 중증 지연형 과민반응을 경험한 환자의 경우, 요오드화 조영제의 재노출을 최대한 회피할 것을 권고한다. 하지만 심장혈관조영술처럼 반드시 요오드화 조영제를 재사용해야 하는 경우에는 피부단자검사 및 첩포검사를 시행하고, 반응이 없는 조영제 중에서 대체 조영제를 선택하고 전처치를 고려할 수 있으나 아직까지 표준화된 대응 방안은 없다. 따라서 개별 사안에 대해 병력에 기반하여 대응방침을 결정할 필요가 있다.

요오드화 조영제 투여 경로에 따른 이상반응 차이

ESUR 조영제 지침에 의하면 이전 혈관 내(intravascular) 조영제 투여 후 과민반응이 발생한 환자에서 혈관 외(extravascular route) 조영제 투여 또한 혈관 내 조영제 투여와 같은 정도의 주의를 요한다고 권장되었으나, 서울대학교병원에서 이전 혈관 내 요오드화 조영제 투여 후 중등도 또는 중증의 과민반응이 발생했던 20명(검사 건수 45건)에 대해 요오드화 조영제를 혈관 외로 투여했을 때 전처치가 없었음에도 불구하고 과민반응을 보인 환자는 없었다. 이는 혈관 내로 요오드화 조영제를 재투여했을 때 19.5%에서 과민반응이 발생한 것과 유의한 차이였다. 따라서 과거에 혈관 내로 조영제 투여 후 과민반응이 발생한 환자에서 혈관 외로 조영제 투여 시 조영제 과민반응이 발생할 확률은 매우 낮을 것으로 예상된다. 다만 조영제 과민반응 기왕력이 있는 환자에서 혈관 외 조영제 투여 시 전처치 시행 여부는 대규모 데이터가 충분하지 않으므로 개별 사례의 이전 중증도에 따라 적용하고 있다.

요오드화 조영제 탈감작

피부반응검사 또는 유발검사, 실제 투여 경험을 종합하였을 때 모든 조영제에 과민반응을 보이는 경우 탈감작을 고려해볼 수 있으며, 서울대학교병원에서는 Table 2와 같은 프로토콜을 적용하고 있다. 조영제 탈감작요법은 증례보고들은 있으나^{28,29} 아직까지 프로토콜이 확립되어 있지 않다.

가돌리늄 조영제 과민반응

가돌리늄(gadolinium) 조영제는 자기공명영상(magnetic resonance imaging) 촬영에 사용되는데, 거대고리(macrocyclic) 형과

선형(linear)으로 구분된다(Fig. 2).

가돌리늄 조영제의 과민반응의 연구는 요오드화 조영제의 과민반응 연구보다 부족한 것이 현실이다. 가돌리늄 조영제 과민반응은 요오드화 조영제보다 발생 빈도는 낮으며 대부분 두드러기 같은 경증 반응이므로 발생하더라도 특별한 후 처치 없이 호전된다. 서울대학교병원에서 84,367명의 가돌리늄 조영제 사용 환자를 대상으로 후향연구를 시행하였을 때 141,623회 가돌리늄 조영제 노출에서 즉시형 과민반응 발생률은 0.079%로 매우 드문 것으로 조사되었으나³⁰ 이는 CoSM²oS 시스템이 갖춰지기 전 연구 결과로 실제보다 저평가되었을 가능성이 높다. CoSM²oS 시스템이 갖춰진 2012년 이후 8년간의 자료에 기반하여 가돌리늄 조영제 사용자 154,539명을 대상으로 한 분석에서 급성 과민반응 발생률은 0.4%, 지연형 과민반응 발생은 0.04%로 조사되었다.³¹

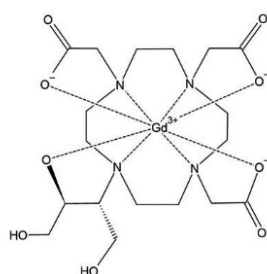
가돌리늄 과민반응을 겪은 환자가 재노출 시 과민반응 재발률은 30%로 유의하게 높았다.³⁰ 또한 가돌리늄 노출 횟수가 증가할수록 과민반응 발생률은 증가하며, 재노출 시 조영제를 변경하면 과

민반응 발생률이 유의하게 감소하는 것으로 미뤄보아, 가돌리늄 조영제 과민반응은 이를 일으키는 항원 결정부위는 알려져 있지 않으나, 알레르기반응임을 시사하였다. 또 다른 유의한 위험 인자로 요오드화 조영제 과민반응을 꼽을 수 있다. 이전 요오드화 조영제에 과민반응을 보인 경우 가돌리늄 조영제 과민반응의 발생 빈도가 4.3배 높아지며, 가돌리늄 조영제 과민반응을 경험한 환자가 요오드화 조영제 과민반응이 발생할 위험도 또한 3.7배 높아진다.³¹ 상이한 두 조영제 군에 대한 과민반응이 각기 다른 조영제에 대한 과민반응 위험을 높이는 명확한 기전은 밝혀지지 않았으나, 이는 교차반응이 아니라 과민반응에 대한 개인의 취약성(susceptibility)에 기인하였을 것으로 추정된다. 실제로 천식, 알레르기비염, 만성 두드러기 병력이 있을 경우 조영제 과민반응의 위험이 높았다는 보고가 이를 뒷받침한다.⁹ 그러나 일각에서는 trometamol과 같은 가돌리늄 조영제와 요오드화 조영제에 공통으로 들어있는 첨가제(excipient)에 대한 감작에 의해 이런 경향성이 나타났을 가능성을 제기하였으며,³² COVID-19 백신 중 조영제와 동일한 첨가제가 포함된 것이 있으므로³³ 조영제 이상반응과 COVID-19 백신 이상반응을 모두 겪은 환자의 경우 첨가제에 의한 이상반응을 고려해 볼 수 있으나, 아직 이를 입증한 연구 결과는 없는 상태이다.

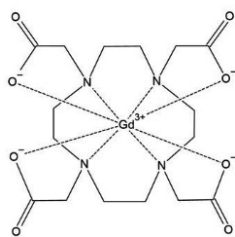
가돌리늄 조영제 과민반응 중 즉시형 반응의 경우 요오드화 조영제와 동일하게 재노출 시 원인 조영제를 변경하고 전처치를 하는 것이 재발률을 떨어뜨린다. 지연형 과민반응의 경우 재노출 시 원인 조영제를 교체하는 것은 재발률 감소에 도움이 되지 않았지만, 전처치를 시행한 경우 유의하게 재발률이 감소하였다는 보고가 있다.³¹ 가돌리늄 조영제 과민반응에서 피부반응검사의 음성예측도는 대체조영제를 찾는 데 도움이 될 것이라는 연구 결과들이 있지만, 피부반응검사의 권고수준은 확립되어 있지 않다.^{34,35} 가돌리늄 조영제에 의한 지연형 과민반응은 매우 드물어 발생률이 알려져 있지 않으며, 피부반응검사의 임상적 의미 또한 정립되어 있지 않은 등 아직까지 표준 대처법이 확립되어 있지 않아 개별사안별로 알레르기내과와 상의하여 피부반응검사 및 유발시험 시행 여부를 결정한다.

Table 2. An example of iodoxanol desensitization protocol used in the Seoul National University Hospital

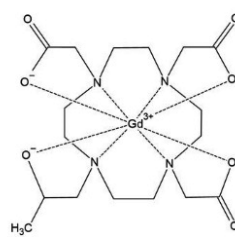
Step	Rate (mL/hr)	Time (min)	Administered dose (mg)	Administered volume (mL)	Cumulative dose (mg)
1	0.1	1	0.005	0.002	0.002
2	0.2	1	0.01	0.003	0.005
3	0.4	1	0.02	0.007	0.012
4	0.8	1	0.04	0.013	0.025
5	1.5	1	0.08	0.025	0.050
6	3.0	1	0.16	0.050	0.100
7	6.0	1	0.32	0.100	0.200
8	12	1	0.64	0.200	0.400
9	25	1	1.33	0.417	0.817
10	50	1	2.67	0.833	1.650
11	100	1	5.33	1.677	3.317
12	200	1	10.67	3.333	6.650
13	400	1	21.33	6.667	13.317



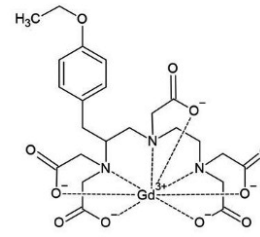
Gadobutrol



Gadoterate meglumine



Gadoteridol



Gadoxetate disodium

Fig. 2. Chemical structures of gadolinium-based contrast medias.

결론

조영제 과민반응은 드물지만 꾸준히 발생하고 있어 각 기관별 의료환경에 맞춰 실제 진료에 바로 적용할 수 있는 대응지침을 수립하여 잠재적인 위험에 대비하는 것이 필요하다. 저자들은 서울대학교병원의 10년간 축적된 데이터베이스를 근거로 요오드화 조영제와 가돌리늄 조영제 과민반응에 대한 진단 및 중증도 평가 기준, 과민반응에 대한 대처법, 재노출 시 전처치 사용, 조영제의 변경 등에 관한 관리지침을 만들었으며, 이를 조영제 과민반응에 대응하는 일선 의료기관과 공유하여 활용하고자 한다.

REFERENCES

- Ministry of Food and Drug Safety. Trend analysis of reporting drug safety information. Cheongju (Korea): Ministry of Food and Drug Safety; 2019.
- Kim S, Park HK. Drug-induced anaphylaxis: analysis of the pharmacovigilance database. *Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:1-2.
- Cho MK, Lee SY, Kang HR. Recent updates of iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:107-13.
- Lerondeau B, Trechot P, Waton J, Poreaux C, Luc A, Schmutz JL, et al. Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:633-5.e4.
- Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
- Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T, Mitsuhashi Y, Kondo S, Sugai Y, et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med* 2000;18:39-45.
- Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
- Kim TH, Yoon SH, Lee SY, Choi YH, Park CM, Kang HR, et al. Biphasic and protracted anaphylaxis to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2018;28:1242-52.
- Lee SY, Kang DY, Kim JY, Yoon SH, Choi YH, Lee W, et al. Incidence and risk factors of immediate hypersensitivity reactions associated with low-osmolar iodinated contrast media: a longitudinal study based on a real-time monitoring system. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:444-50.
- Cha MJ, Kang DY, Lee W, Yoon SH, Choi YH, Byun JS, et al. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a multicenter study of 196 081 patients. *Radiology* 2019;293:117-24.
- Chung SJ, Kang DY, Lee W, Lee SB, Kim S, Lee SE, et al. HLA-DRB1*15:02 is associated with iodinated contrast media-related anaphylaxis. *Invest Radiol* 2020;55:304-9.
- Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE inhibitors and beta-blockers dangerous in patients at risk for anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1207-11.
- Lee SY, Yang MS, Choi YH, Park CM, Park HW, Cho SH, et al. Stratified premedication strategy for the prevention of contrast media hypersensitivity in high-risk patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:339-44.e1.
- Park SJ, Kang DY, Sohn KH, Yoon SH, Lee W, Choi YH, et al. Immediate mild reactions to CT with iodinated contrast media: strategy of contrast media readministration without corticosteroids. *Radiology* 2018;288:710-6.
- Park HJ, Park JW, Yang MS, Kim MY, Kim SH, Jang GC, et al. Re-exposure to low osmolar iodinated contrast media in patients with prior moderate-to-severe hypersensitivity reactions: a multicentre retrospective cohort study. *Eur Radiol* 2017;27:2886-93.
- Kim SH, Jo EJ, Kim MY, Lee SE, Kim MH, Yang MS, et al. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:258-62.
- Sohn KH, Seo JH, Kang DY, Lee SY, Kang HR. Finding the optimal alternative for immediate hypersensitivity to low-osmolar iodinated contrast. *Invest Radiol* 2021;56:480-5.
- Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Skin testing for suspected iodinated contrast media hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1246-54.
- Ahn KM, Ahn YH, Cho MK, Kang DY, Lee SY, Kang HR. Validation of practical pathway in patients with anaphylaxis to low osmolar contrast media: a retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2685-92.e2.
- Jung JW, Choi YH, Park CM, Park HW, Cho SH, Kang HR. Outcomes of corticosteroid prophylaxis for hypersensitivity reactions to low osmolar contrast media in high-risk patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:304-9.e1.
- Lasser EC, Berry CC, Talner LB, Santini LC, Lang EK, Gerber FH, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 1987;317:845-9.
- Park SJ, Lee SY, Yoon SH, Choi YH, Kang HR. Corticosteroid prophylaxis may be not required for patients with mild hypersensitivity reaction to low-osmolar contrast media. *Eur J Radiol* 2020;130:109152.
- Mervak BM, Cohan RH, Ellis JH, Khalatbari S, Davenport MS. Intravenous corticosteroid premedication administered 5 hours before CT compared with a traditional 13-hour oral regimen. *Radiology* 2017;285:425-33.
- Skidgel RA, Kaplan AP, Erdős EG. Histamine, bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 12nd ed. New York (NY): McGraw-Hill Education, 2015.
- Kang DY, Lee SY, Ahn YH, Yoon SH, Choi YH, Lee W, et al. Incidence and risk factors of late adverse reactions to low-osmolar contrast media: a prospective observational study of 10,540 exposures. *Eur J Radiol* 2022;146:110101.
- Yoon SH, Lee SY, Kang HR, Kim JY, Hahn S, Park CM, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2015;70:625-37.
- Kim SR, Park KH, Hong YJ, Oh YT, Park JW, Lee JH. Intradermal testing with radiocontrast media to prevent recurrent adverse reactions. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:1187-93.
- Hong SJ, Bloch KJ, Wong JT. Repid IV challenge/desensitization using iso-osmolar radiocontrast medium (RCM) in two patients at high risk for anaphylactoid reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S150.
- Gandhi S, Litt D, Chandry M, Nguyen BM, Jindal NL, Tarlo SM, et al. Successful rapid intravenous desensitization for radioiodine contrast allergy in a patient requiring urgent coronary angiography. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:101-2.
- Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012;264:414-22.
- Ahn YH, Kang DY, Park SB, Kim HH, Kim HJ, Park GY, et al. Allergic-like hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents: an 8-year cohort study of 154539 patients. *Radiology* 2022;303:329-36.

32. Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, Foggitt A, Bidder T, Harvey J, et al. Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1086-7.
33. Barbaud A, Garvey LH, Arcolaci A, Brockow K, Mori F, Mayorga C, et al. Allergies and COVID-19 vaccines: an ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 2022;77:2292-312.
34. Grueber HP, Helbling A, Joerg L. Skin test results and cross-reactivity patterns in IgE- and T-cell-mediated allergy to gadolinium-based contrast agents. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13:933-8.
35. Chiriac AM, Audurier Y, Bousquet PJ, Demoly P. Clinical value of negative skin tests to gadolinium contrast agents. *Allergy* 2011;66:1504-6.