

Hydrocortisone sodium succinate (solucortef®)

정맥주사에 의한 아나필락시스 1례

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

박경원·김미선·김호정·전정현·이경은·장윤혜·조영주

A case of anaphylactic shock induced by hydrocortisone sodium succinate in patient with wheat allergy

Kyung Won Park, Mi Seon Kim, Hyo-Jung Kim, Jung Hyun Chun, Kyung Eun Lee,
Yun Hae Chang, and Young Joo Cho

Ewha Womans University College of Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul, Korea

Corticosteroids are widely used in treatment of allergic or idiosyncratic anaphylactic reactions, paradoxically, they can be responsible for anaphylactic reactions. Although several reports of suspected allergic reactions to corticosteroids had already appeared, Mendelson et al reported the first instance of immediate anaphylaxis ascribed to solucortef in 1974. We present a review of the literature, and report on one patient with wheat allergy suffered from anaphylactic shock after injection of hydrocortisone sodium succinate. In patients with systemic severe reactions to injectable corticosteroids, we recommend careful and comprehensive skin testing with most available corticosteroids, as well as the components of the injectables.

key words : corticosteroid, anaphylactic reaction

서 론

Hydrocortisone sodium succinate는 부신피질 기능 저하증의 호르몬 대체요법, 피부질환, 알레르기 질환, 교원성 질환, 호흡기계질환 등에 정맥 또는 근육으로 사용되며 일부 임상가들은 치명적인 속에서 고용량의 hydrocortisone 정맥주사요법을 권장하기도 한다. 그러나 역설적이게도 hydrocortisone sodium succinate 정맥주사에 의한 아나필락틱양 반응(anaphylactoid reaction)을 1974년 Mendelson 등이 처음 체계적으로 보고한 이후 드물지만 꾸준히 문헌보고가 되고 있다^{3, 5, 6, 15}. 부신피질호르몬제에 의한 과민 반응은 모든 약제에 의하여 유발될 수 있으며 hydrocortisone과 methylprednisolone이 가장 빈번한 원인 약제이

며 이들 약제의 투여시 발생하는 과민 반응은 합유된 부신피질호르몬제 자체나 혹은 첨가제에 의해 유발될 수 있다. 또한 이러한 반응들의 원인 물질 및 기전은 아직까지 명백하지는 않으나 면역학적 또는 비면역학적 기전 모두 가능한 것으로 생각되며 반응의 증상도 경한 두드러기에서부터 지연성 발진, 맥관 부종, 전신성 아나필락시스에 이르기까지 다양하다^{12, 16}. 국내의 경우 치료 목적으로 hydrocortisone 정주 후 기관지 수축이 병발한 성인 기관지 천식 2례^{17, 18} 및 담마진 및 자반성 색소 침착이 발생한 기관지 천식 환자 1례¹⁹의 보고가 있으나 아나필락틱 속의 반응은 아직까지 보고가 없었다. 최근 저자들은 식품유발성 두드러기 환자의 치료로 hydrocortisone

통신저자: 이화의대 알레르기-면역 내과 조영주

접수: 99년 8월 2일, 통과: 99년 9월 20일

sodium succinate 정맥주사 후 발생한 아나필락틱 속 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중 례

환 자 : 양○○, 61세, 남자.

주 소 : 실신, 호흡정지.

현병력 : 내원 3일 전 라면을 먹은 후 전신에 부종 및 두드러기 나타나 타 병원 응급실에서 항히스타민제 및 덱사메타손 5mg 근육주하였고 내원 2일전 같은 병원 응급실 방문하여 다시 덱사메타손 5mg 근육하였으나 얼굴부종, 호흡곤란, 목에 이물감 및 두드러기 지속되어 본원 내과 외래 방문하였다. 밀가루에 의한 두드러기 및 혈관부종으로 판단하여 항히스타민제 (peniramine) 및 hydrocortisone sodium succinate (Solu-Cortef) 200mg 정맥주사 하였으며, 3-5분 후 어지러움 및 가슴답답함 느끼며 일시적으로 호흡은 정지하였고 실신하였다.

과거력 : 5-6년 전부터 밀가루로 만든 막걸리, 자장면 등을 먹고 수차례 두드러기 나타나 항히스타민제를 경구 복용해 왔고 3년전에는 자장면 먹은 후 실신하여 타 병원 입원치료 받은 과거력이 있었다. 6년 전부터 고혈압으로 칼슘경로차단제 경구 투여 중이었다.

직 업 : 공사현장 감독이었고 입원당시 퇴직 상태였다.

가족력 : 특이사항 없었다.

검사 소견 : 내원하기 한달 전 본원 외래에서 시행한 MAST (food) 결과 보리, 밀, 진드기, 계에 양성반응 (4+, very high)을 보였다. 당일 응급실에서 시행한 검사소견은 헤모글로빈 16.4g/dl, 헤마토크리트 50.5%, 백혈구 7,300/mm³, 혈소판 173,000/mm³, 전해질은 Na 138mEq/L, K 4.0mEq/L, Cl 109mEq/L, Total CO₂ 15mEq/L였고, 동맥혈 가스 검사 결과는 pH 7.411, PCO₂ 28.8mmHg, PO₂ 61.5mmHg, bicarbonate 17.9mEq, 산소포화도는 91.7%였다. 혈청 총

IgE 710.1IU/ml, 호산구치는 46/mm³였다. 내원 2일째 Solu-Cortef (hydrocortisone sodium succinate, 100mg/ml), 덱사메타손 (dexamethasone sodium phosphate, 5mg/ml), 페니라민 (chlorpheniramine maleate, 2.5mg/ml)으로 시행한 피부단자시험에서는 음성소견을 보였으나, 10배로 희석한 Solucortef 용액 (10mg/ml)으로 시행한 피내시험에서는 5×7mm 팽진과 홍반이 나타나는 양성 소견을 보였다 (Fig. 1). 프레드니솔론 (30mg)과 덱사메타손 (5mg)은 각각 경구 및 근육주사로 유발검사를 하였으나 이상소견은 없었으며 정상 대조군에서도 Solucortef 용액에 대해 동일한 용량으로 피부단자검사와 피내시험을 시행하였는데 이에 모두 음성 반응을 보였다. 증상완화 후 4일째 시행한 메타콜린 기관지유발 시험은 음성이었고, 아스피린경구 유발검사 (500mg)에서는 특이반응은 없었다.

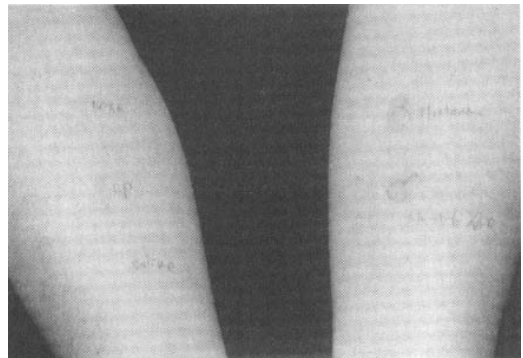


Fig. 1. Positive skin reaction to hydrocortisone sodium succinate

경 과 : 실신 후 응급실로 이송되었을 당시 전신 부종 및 얼굴부위의 두드러기 소견을 보였으며 혈압은 측정되지 않았고 맥박 분당 100회, 호흡은 일시정지 상태에서 기도유지, mask ambu bagging, 심장 마사지와 에피네프린 0.3cc 2회 피하주사 및 생리 식염수 500cc 정주, 도파민 점적 등을 포함한 심폐 소생술 후 혈압 110/80mmHg로 상승하였고 의식과 호흡이 회복되었다. 입원하여 항히스타민제 주사 및 프레드니솔

론 경구 투여 후 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

1953년에 Hollander 등¹⁾이 hydrocortisone acetate를 관절강내 주사한 후 담마진 및 기관지 수축이 발생한 예를 보고한 이후 이러한 전신 알레르기 반응에 대한 관심이 대두되었고 1962년 O'Garra²⁾에 의해 처음으로 순수한 glucocorticoid와 그 합성물질 각각에 대한 피부유발시험이 시행되었다. 또한 1974년에 Mendelson 등³⁾이 Solu-cortef와 Solumedrol의 정맥주사 후 전신 두드러기 반응, 맥관신경증성 부종 및 심한 기관지 수축을 동반한 아나필락시스 반응을 보고한 이후 드물지만 꾸준히 문헌 보고가 되고 있으며^{10, 11, 13, 14)} 국내에서도 hydrocortisone 정주 후 기관지수축이 병발한 성인 기관지천식 2례^{17, 18)} 및 담마진과 자반성 색소 침착이 발생한 기관지 천식 환자 1례¹⁹⁾의 보고가 있었다.

이러한 반응들의 원인물질 및 기전은 아직까지도 명백하지 않으나 Hollander¹⁾의 보고에서는 corticosteroid 자체보다는 steroid의 운반물질이나 같이 투여된 다른 약물이 원인일 것이라고 추정하였고 반면 Mendelson 등³⁾은 17세 기관지 천식 환자에게 hydrocortisone과 methylprednisolone을 정주한 뒤 담마진, 맥관부종, 기관지 수축 등의 과민 반응을 보고하였는데 증류수나 첨가제로 유발실험을 하였을 경우에는 과민 반응이 나타나지 않고 첨가제와 부신피질호르몬제가 복합된 Solu-cortef와 Solumedrol로 유발실험을 하였을 경우에는 반응이 나타나 과민 반응은 첨가제가 아닌 부신피질호르몬제 자체에 의하여 유발되며 이러한 반응은 용량 의존적이고 또한 약물의 구조적 변화가 과민 반응을 유발한다고 주장하였다. 또한 순수 hydrocortisone과 methylprednisolone에 대한 피부반응시험과 유발 검사에 즉시형 반응을 보이는 것으로 미루어 면역 기전이 주로 관여할 것이라고 추정하였는데 이는 부신피질호르몬 분자의 특별한 입체배위체 (configura-

tion)가 알레르겐으로 작용하기 때문이라고 보고하였다. 이외에도 부신피질호르몬에 예민한 개체의 불내성 (intolerance), 유전적 이상에 따른 특이체질, 부신피질호르몬 분자가 체내 단백질과 결합하여 항원으로 작용하여 발생하는 면역 반응으로 추정되나 그 기전은 아직 확실하지 않다. 1984년 Pryse-Phillips⁴⁾는 RAST로 methylprednisolone에 대한 특이항체를 측정함으로써 면역성 알레르기 반응의 가능성을 시사하였다. 비면역성이건 면역성이건 두 경우 모두에서 두드러기, 아나필락시스 반응, 지연성 발진 등이 나타나므로 환자의 임상증상만으로 이를 감별하는 것은 쉽지 않다. 이전의 면역학적 기전에 근거한다는 보고와는 달리 Jeffry⁷⁾은 corticosteroid 자체, corticosteroid 전구체 및 상품화된 corticosteroid의 합성물질이 모두 이러한 반응의 원인으로 고려될 수 있음을 시사하고 그 기전을 규명하기 위해 약물에 대한 면역성 알레르기 반응을 시사하는 10개의 범주를 설정하고 그 중 6개 이상을 만족시키는 경우를 면역성 알레르기 반응으로 정의하였다. 이전까지 hydrocortisone을 국소 또는 비경구제제로 투여한 후 아나필락틱양 반응을 보였던 35명의 환자를 대상으로 분석한 결과 대부분이 이범주를 만족시키지 않는 비면역성 알레르기 반응으로 판명되었다.

1986년 Lyndon 등⁸⁾이 아스피린에 민감성이 없는 62세 여자 천식 환자에서 hydrocortisone과 methylprednisolone을 정맥주사한 후 둘 다에서 기관지 수축 및 두드러기 반응, 혈압강하를 보였다고 보고하였고 이의 원인을 succinate 제제에 의한 것이라고 기술하였다. 이 보고에 의하면 환자는 순수 hydrocortisone, hydrocortisone phosphate, hydrocortisone acetate에 대해서는 피부반응시험에서 양성반응을 보이지 않았는데 이 사실이 저자의 주장을 더욱 뒷받침하고 있다. 또한 이는 1974년 corticosteroid에 대한 전신적인 아나필락시스 반응을 처음 보고하고 그 원인을 천연 hydrocortisone과 methylprednisolone

이라고 생각하였던 Mendelson 등에 처음으로 반대의견을 보인 것이다. Fulcher 등⁹⁾도 천식환자를 치료하는 도중 200mg의 hydrocortisone sodium succinate를 4시간 간격으로 2회 정맥주사한 후 2회 모두에서 심한 기관지 수축과 청색증을 유발하였던 환자를 보고하였는데 이의 원인을 밝히기 위해 다른 corticosteroid 제제에 대한 검사들을 시행하였다. 피부반응시험 및 기관지 흡입에 의한 유발검사와 RAST를 시행하였는데 피내반응검사에서 hydrocortisone sodium succinate, methylprednisolone sodium succinate, methylprednisolone acetate에 양성반응을 보인 반면 dexamethasone sodium phosphate에는 음성반응을 보였고 beclomethasone dipropionate, dexamethasone sodium phosphate의 기관지 흡입에 의한 유발검사에서 음성, RAST에서 음성반응을 보여 corticosteroid에 대한 아나필락시스 반응의 원인을 succinate에 의한 것으로 보고하였다. Methylprednisolone sodium succinate와 methylprednisolone acetate에 양성반응을 보인 피부반응검사는 corticosteroid 제제간의 교차반응을 보여주는 것으로 설명하였고 corticosteroid 제제에 대한 즉시형 반응 및 피부반응검사의 결과는 이러한 반응이 IgE 매개 반응이거나 호염기구 또는 비만 세포를 통한 vasoactive mediators의 직접적인 유리에 의해 일어남을 의미한다고 보고하였다. Freedman 등²⁰⁾은 특히 hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone의 succinate ester가 과민 반응의 주요 원인 물질이며 이것이 hapten으로서 단백질과 결합하여 항원으로 작용, 제1형 알레르기 반응을 일으킨다고 보고하였다.

본 증례에서는 밀가루에 대한 알레르기 반응이 있는 환자에서 두드러기 반응을 경감시키기 위해 hydrocortisone sodium succinate 200mg을 정맥주사한 후 일시적인 호흡정지, 혈압강하와 함께 의식소실이 동반된 아나필락틱 속 1례를 보고하였다. 환자는 아스피린 알레르기에 대한 교차

반응은 없었고 hydrocortisone sodium succinate 정맥주사 후 즉시형의 아나필락틱 속 반응과 함께 회복된 후 피내피부반응시험 시행시 15분 이내에 hydrocortisone sodium succinate에서 양성 반응을 보인점으로 미루어 IgE 매개 반응에 의한 면역학적 기전이 관여할 것으로 생각된다. 그러나 순수한 sodium succinate 물질에 대한 유발반응 검사가 시행되지 않아 원인을 확실히 규명하는 것은 아직 더 광범위한 실험이 필요하리라고 본다.

과민반응의 치료로 이용되는 부신피질호르몬 제제에서도 연고제, 경구 복용, 정맥 및 근육내 투여, 관절강내 주사 등을 포함한 모든 투여 경로를 통해 피부발진, 담마진, 맥관부종, 기관지 수축 및 아나필락시스의 다양한 증상을 유발하나 그 발생 기전에 대해서는 아직 확실하지 않다. 면역학적 기전 및 비면역학적 기전 모두가 관여하며 첨가물, 오염물, 대사산물, 전구물질 같은 약물의 불순물과 개인의 특이체질, hapten으로의 작용 등이 모두 관여할 수 있으리라 생각되며 사용전 충분한 주의와 약제의 과민 반응을 염두에 두어야하며 과민 반응 발생시는 다른 약제로의 전환이 필요하다.

결론

Hydrocortisone sodium succinate 제제의 정주 사용은 전신성 두드러기 및 급성 천식발작 등에 있어서 규정화된 치료방법이나 역설적이게도 이에 의해 전신 두드러기 반응, 심한 기관지 수축 및 아나필락시스성 속이 유발된 증례가 전 세계적으로 꾸준히 보고되고 있다. 드물기는 하지만 치명적일 수 있는 이러한 부작용에 대한 주의가 필요하며 이를 사전에 선별할 수 있는 방법들이 고안되어야 한다. 저자들은 최근 밀가루에 대한 알레르기 반응이 있는 환자에서 발생한 두드러기를 경감시키기 위해 solucortef 정맥 주사 후 병발한 아나필락틱 속 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 더불어 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Brown EM, Frain JB, Udell L, Hollander JL : Locally administered by hydrocortisone in the rheumatic disease. *Am J Med* 15:656-65, 1953
- 2) O'Garra JA : Anaphylactic reactions to hydrocortisone injections. *Br Med J* 1:615, 1962
- 3) Mendelson LM, Meltzer EO, Hamburger RN : Anaphylaxis-like reactions to corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 54:125-31, 1974
- 4) Pryse-Phillips WEM, Chandra RK, Rose B : Anaphylactoid reaction to methylprednisolone pulsed therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 34:1119-21, 1984
- 5) Murrieta-Aguttes M, Michelen V, Leynadier F, Duarte-Risselin C, Halpern GM, Dry J : Systemic allergic reactions to corticosteroids. *J Asthma* 28:329-39, 1991
- 6) Preuss L : Allergic reactions to systemic glucocorticoids: a review. *Ann Allergy* 55:772-5, 1985
- 7) Peller JS, Bardana EJ Jr : Anaphylactoid reaction to corticosteroid: case report and review of the literature. *Ann Allergy* 54:302-5, 1985
- 8) Mansfield LE, Ting S, Haverly RW : Anaphylaxis caused by the sodium succinate ester of hydrocortisone and methylprednisolone. *J Asthma* 23:81-3, 1986
- 9) Fulcher DA, Katelaris CH : Anaphylactoid reaction to intravenous hydrocortisone sodium succinate: a case report and literature review. *Med J Aust* 154:210-4, 1991
- 10) Doezeema D : Anaphylaxis following administration of intravenous methylprednisolone sodium succinate. *Am J Emerg Med* 5:42-4, 1987
- 11) Sieck JO, Al-Ohaly Y, Saour J, Khan M, Henriquez H : An allergic reaction to intravenous methylprednisolone administration. *Br J Clin Pract* 44:723-5, 1990
- 12) John GT, Thomas PP, Kirubakaran MG, Thomas M, Jacob CK, Shastry JCM : Methylprednisolone sodium succinate-induced anaphylaxis in a nonatopic renal transplant recipient. *Transplantation* 48:543, 1989
- 13) Rao KV, Andersen RC, O'Brien TJ : Successful renal transplantation in a patient with anaphylactic reaction to Solumedrol (methylprednisolone sodium succinate). *Am J Med* 72:161-3, 1982
- 14) Watanabe I, Maruyama M, Nishimura N, Ebine Y, Koide C : Two cases of anaphylactoid reactions after intravenous methylprednisolone sodium succinate administration. *Masui* 42:112-5, 1993
- 15) Murai K, Shigehira M, Nakashima N, Nakamura H, Tachibana N, Tsuda K et al : Anaphylaxis-like shock caused by hydrocortisone sodium succinate and prednisolone in an asthmatic patient. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 75:1463-4, 1986
- 16) Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, Sek S : Hydrocortisone and air-flow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 76:530-6, 1985
- 17) 전상일, 홍천수, 오승현, 허갑범, 이상용 : Solucortef 투여로 기관지 수축이 병발한 기관지천식 환자 1예. *대한의학협회지* 29:205-20, 1986
- 18) 한표성, 홍석철, 이종진, 조혜정, 김주옥, 김선영 : Solucortef 정주 후 기관지 수축이 발생한 기관지천식 1례. *알레르기* 13:253-7, 1993
- 19) 오준석, 정봉수, 이준성 : 기관지천식 환자에서 Solu-Cortef 정주 후 담마진 및 자반성 색소 침착이 발생한 1례. *소아 알레르기 및 호흡기* 5:136-42, 1995
- 20) Freedman MD, Schocket AL, Chapel N, Gerber JG : Anaphylaxis after intravenous methylprednisolone administration. *JAMA* 245:607-8, 1981

- 21) Dajani BM, Silman NA, Shubair KS, Hamzeh
YS : Bronchospasm caused by intravenous
hydrocortisone sodium succinate (Soluortef)
in aspirin sensitive asthmatics. J Allergy
Clin Immunol 68:201-4, 1981