

아스피린 과민성을 동반하지 않은 Propyphenazone 유발성 천식 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 알레르기 연구소²

이영주¹ · 이용원^{1,2} · 박중원^{1,2} · 홍천수^{1,2}

A Case of Propyphenazone Induced Asthma without Aspirin Sensitivity

Young-Joo Lee¹, Yong Won Lee^{1,2}, Jung Won Park^{1,2} and Chein-Soo Hong^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Propyphenazone (1,2-dihydro-1,5-dimethyl-4-(isopropyl)-2-phenyl-pyrazol-3-one: isopropylantipyrene) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and widely used as a mild analgesic. Allergy-like reactions, such as urticaria, anaphylaxis, hemolytic anemia and serum sickness, have been regarded as pseudoallergic or intolerant reactions to this drug. Herein we report a case with propyphenazone-induced bronchoconstriction without cross-reaction with aspirin or acetaminophen. A 33-year-old female patient presented with cough and dyspnea which aggravated after taking NSAID compounds containing propyphenazone. To find the com-

ponent inducing bronchial hyperresponsiveness, oral provocation tests were performed with aspirin, acetaminophen, NSAID compounds containing propyphenazone, and pure propyphenazone, respectively. After an oral challenge with NSAID compound containing propyphenazone or pure propyphenazone (150 mg), she showed significant changes in FEV1. However, an oral provocation test with aspirin (500 mg) or acetaminophen (900 mg) demonstrated negative results. This case was confirmed as asthma induced by propyphenazone without aspirin and acetaminophen sensitivity. (**Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2006;26:318-321**)

Key words: Drug hypersensitivity, Propyphenazone, NSAIDs

서론

Propyphenazone [1,2-dihydro-1,5-dimethyl-4-(isopropyl)-2-phenyl-pyrazol-3-one: isopropylantipyrene]은 pyrazolone계열의 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)로서 주로 다른 계열의 NSAIDs와 복합하여 진통 및 소염의 목적으로 널리 사용하는 약물이다(Fig. 1). 이 약물은 다른 NSAIDs와 유사하게 위염, 소화성 궤양 등의 위장관계 부작용을 흔히 유발하지만 두드러기, 아나필락시스, 용혈성 빈혈, 혈청병양 증상 등과 같은 알레르기 부작용도 보고되고 있다.^{1,2)}

아스피린이나 NSAIDs의 과민반응은 주로 알레르기 유사 반응을 통해 일어난다고 알려져 있다. 알레르기 유사반응은 cyclooxygenase-1 (COX-1)의 억제에 의해 유발되기 때문에

흔히 원인약물 이외에 COX-1을 억제할 수 있는 다른 NSAIDs에도 교차반응을 보이는 것이 특징이다.³⁾ 그러나 일부에서는 특정 종류의 NSAIDs에 대해서만 과민성을 보이는 경우도 있어 IgE 매개를 통한 알레르기 반응이 관여할 가능성에 대해 생각되고 있다.⁴⁾

국내에서도 아스피린에 과민 반응을 보이지 않으며 아세트아미노펜에만 과민반응을 보인 3예가 보고된 바 있으며⁵⁻⁷⁾ 아스피린 과민성 없이 dichlofenac에 대해서만 선택적인 아나필락시스 반응을 보인 경우도 2예가 보고되었다.⁸⁾ 최근 저자들은 propyphenazone에 의해서는 기관지과민성이 유발되었으나 아스피린에 의해서는 유발되지 않은 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 김○옥, 33세, 여자

주소: 기침, 호흡곤란

현병력: 환자는 2년 전부터 간간히 기침을 동반한 호흡곤란이 있어 약물치료를 받은 적 있으며 4개월 전부터 두통 때문에 총 6회에 걸쳐 진통소염제를 복용한 후 기침과 호흡

책임저자 : 홍천수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 내과학교실, 우: 120-752
Tel: 02) 2228-1930, Fax: 02) 393-6884
E-mail: cshong@yumc.yonsei.ac.kr
접수: 2006년 8월 30일, 승인: 2006년 10월 24일

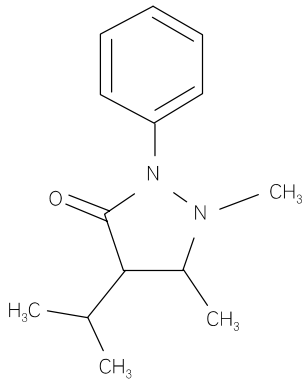


Fig. 1. Chemical structure of propyphenazone: isopropylantipyrine [1, 2-dihydro-1,5-dimethyl-4-(isopropyl)-2-phenyl-pyrazol-3-one].

곤란이 악화되어 내원하였다. 환자가 증상을 나타낸 진통소염제는 Geworin® (acetaminophen 300 mg; caffeine anhydrous 50 mg; propyphenazone 50 mg; pamprofazone antipyrine 20 mg, 삼진제약, 한국)과 Saridon-A® (acetaminophen 250 mg; caffeine anhydrous 50 mg; propyphenazone 150 mg, 한국로슈, 한국)이었다.

과거력: 5년 전부터 알레르기 비염 때문에 항히스타민제를 복용하였다.

가족력: 딸이 알레르기 비염으로 치료 받고 있었다.

직업력: 가정주부

진찰소견: 내원 당시 호흡곤란을 호소하였으나 활력징후는 정상이었다. 두드러기, 소양증, 혈관부종 등은 관찰되지 않았다. 비점막은 창백하고 약간의 부종 소견을 보였으나 비용종은 관찰되지 않았다. 청진상 심잡음 및 폐잡음은 없었으며, 천명이나 통음도 들리지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 $5,800/\text{mm}^3$ (중성구 56.8%, 림프구 34.1%, 호산구 3.7%, 단핵구 3.4%, 호염기구 0.5%), 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 $334,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈중 총 IgE치는 232 IU/mL이었고, 혈중 Phadiatop® 검사는 양성 소견을 보였다.

방사선 소견: 흉부 X-선은 정상이었다.

폐기능 검사: FEV₁은 2.82 L (예측치의 97.3%), FVC는 3.02 L (예측치의 90.3%), FEV₁/FVC 93.4%였다.

알레르기 검사

1) 메타콜린 흡입유발검사: PC₂₀가 1.39 mg/mL로 양성이었다.

2) 아스피린 흡입유발검사: 아스피린리진® (Aspirin-lysine 900 mg/V, 신풍제약, 한국)을 생리식염수 5 mL에 녹여서 아스피린 용액을 만들고 이를 5배, 3배, 2배로 희석한 것과 원액을 순차적으로 흡입하여 기관지유발검사를 시행한 결과 음성반응을 보였다.

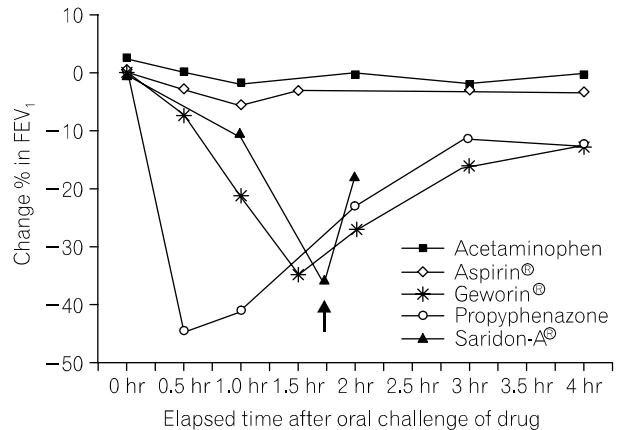


Fig. 2. The result of oral provocation test for drugs. In this patient there were the significant changes of FEV₁ after oral challenge of Geworin® (a mixture of acetaminophen 300 mg; caffeine anhydrous 50 mg; propyphenazone 50 mg; pamprofazone antipyrine 20 mg), Saridon-A® (a mixture of acetaminophen 250 mg; caffeine anhydrous 50 mg; propyphenazone 150 mg) and propyphenazone. ↑: after bronchodilator inhalation.

3) **약물 경구유발검사:** 환자에게 aspirin 500 mg을 경구 투여하고 폐기능의 변화를 24시간 동안 관찰하였으나 FEV₁의 감소 등의 이상반응은 나타나지 않았다. 다음 단계로 호흡곤란을 유발했던 복합 진통소염제로 경구유발검사를 진행하였다. Saridon-A® (propyphenazone 150 mg 함유) 1정을 경구 투여하고 1시간 45분 경과한 후 FEV₁이 기저치보다 36% 감소하였으며 이는 Ventolin® 흡입 후 회복되어 이후 24시간까지 별다른 변화를 보이지 않았다. Geworin® (propyphenazone 50 mg 함유) 1정을 경구 투여하고 1시간 후 FEV₁이 기저치에 비해 21% 감소하였고 2시간 후 회복되어 24시간까지 이상 반응을 보이지 않았다. 두 복합 진통소염제의 성분 중에 기관지과민성을 유발하는 성분을 확인하기 위하여 성분별로 다시 유발검사를 시행하였다. 환자는 두 복합 진통소염제의 공통성분 중 하나인 acetaminophen 900 mg을 경구 투여하였을 때는 22시간 동안 뚜렷한 반응을 보이지 않았으나 propyphenazone 150 mg을 경구 투여하고 30분 경과 후 FEV₁이 기저치보다 45% 감소하였고 2시간 후 회복되어 24시간이 경과할 때까지 별다른 반응을 보이지 않았다(Fig. 2).

4) **피부반응검사:** Propyphenazone을 75% ethanol에 녹여서 100 mg/10 mL (10%)의 농도로 피부단자시험을 시행하였다. 정상인 대조군 1명과 환자에게서 모두 음성반응을 보였다. 흡입 알레르겐 55종과 식품 알레르겐 45종의 항원에 대한 피부반응검사 결과 *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, cat dander 등에 강양성을 나타내었다.

5) **IgE-CAP:** CAP검사에서 혈청 내 *D. pteronyssinus* 및 *D. farinae* 특이 IgE는 각각 44.0 kUA/L (class 4), 53.9 kUA/L (class

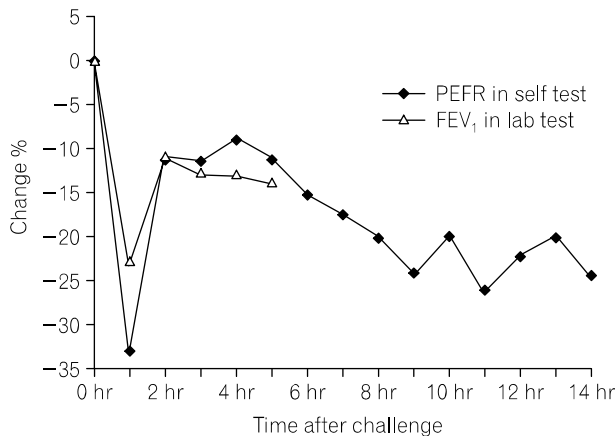


Fig. 3. Bronchial challenge test showed both early airway response and late airway response to *D. farinae* inhalation.

5)이었다.

6) 알레르겐 기관지유발검사: *D. farinae*에 대한 흡입유발 검사에서는 1 : 1,000 (W/V) 용액을 2분 흡입한 후 FEV₁을 5시간 동안 실험실에서 측정하였으며 peak expiratory flow rate (PEFR)은 24시간 동안 자가로 측정하였다. 1 : 1,000 (W/V) 용액을 흡입하고 1시간 후 PEFR이 기저치보다 35% 감소하였으며 다시 11시간 경과 후 PEFR이 기저치의 26.6%가 감소하는 결과를 보여 환자는 *D. farinae* 흡입 알레르겐에 대하여 이중 기도반응을 나타냈다(Fig. 3).

치료 및 경과: 경구유발검사를 통하여 propyphenazone에 대한 기관지과민성을 확인한 후 환자에게 이 약물이 포함된 모든 NSAID를 사용하지 않도록 교육하였다. 현재 증상의 재발 없이 경과 관찰 중이며 집먼지진드기 천식과 비염에 대하여 *D. farinae* 면역요법을 시행 중이다.

고 찰

아스피린과 NSAIDs에 의한 과민반응의 임상 양상은 기관지 천식, 혈관부종, 두드러기, 약진, 아나필락시스 등으로 다양하게 나타나며 그 발생률은 정상인에서 0.6~2.5%, 천식환자에서 4.3~11% 정도로 보고되고 있다.^{9,10)}

이러한 아스피린과 NSAIDs의 과민성을 설명하는 기전은 여러 가지가 있다. 그 중 한 가지는 특이 IgE를 매개로 하는 면역반응으로서 pyrazolone 유도체, 아스피린, diclofenac 등을 사용한 이후 발생한 일부 예들에서 보고된 바 있다.¹¹⁻¹³⁾ 이러한 반응에서는 해당 약물에만 반응이 나타나는 것이 일반적이며 분자 구조가 아주 유사한 경우를 제외하고는 교차반응이 일어나지 않는다. 다른 한 가지는 유사알레르기 반응(pseudoallergic reaction)으로서 현재까지도 널리 받아들여지고 있는 기전이다. 이는 arachidonic acid의 대사 과정에

서 cyclooxygenase-1 (COX-1)의 작용을 억제함으로써 arachidonic acid가 5-lipoxygenase 대사경로의 이동이 증가되고 그 결과로 강력한 기관지 평활근 수축작용을 나타내는 leukotriene C₄, D₄ 등의 합성이 증가되어 발생하는 것으로 이해되고 있다.¹⁴⁾ 이러한 이상 반응은 특이 IgE 매개 반응이 아니기 때문에 NSAIDs를 처음 투여하는 경우에도 반응이 나타날 수 있고 아스피린과 NSAIDs 간 교차반응이 나타나는 것이 특징이며 이 때 교차반응의 정도는 약제의 COX-1 억제 정도에 비례한다고 알려져 있다.¹⁵⁾

이 외에도 기관지 이완(PGE₂)과 수축(PGF_{2α})작용을 가진 prostaglandin 비의 변화, 수축 작용을 지닌 prostaglandin의 조직에 대한 예민도 증가, 보체 활성화에 의한 비만 세포의 탈과립에 의한 기전도 제시되고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾

Weltman 등¹⁹⁾은 30예의 아스피린 과민증 환자에서 1예에서만 아스피린에 대한 특이 IgE를 측정하였으며 또한 이들에서 아스피린 유도체를 이용한 피부반응검사가 모두 음성이라고 보고한 바 있어 아스피린 과민성을 면역학적 기전으로 설명하는 것은 다소 회의적이었다. 그러나 최근 propyphenazone에 의한 과민성을 가지고 있는 환자의 혈청 속에 propyphenazone의 특이 항원 결정소(antigenic determinant)에 대한 특이 IgE가 존재함을 증명할 수 있는 혈청학적 검사가 시도되고 있으며 이러한 연구들에서는 propyphenazone 과민성의 주된 기전을 제I형 면역반응으로 설명하고 있다.²⁰⁾

증례에서 환자는 기침과 호흡곤란을 유발했던 진통소염제, 그리고 이것들과 교차 반응이 일어날 수 있는 아스피린을 사용하여 경구유발검사를 시행하였다. Geworin[®]와 Saridon-A[®]에 의해서 기침과 호흡곤란이 유발되었고 이 진통소염제의 공통 성분 중 하나인 propyphenazone만으로 같은 증세가 유발되어 결론적으로 환자는 propyphenazone에 대한 과민성이 존재함을 확인하였다.

환자에서 아스피린과 아세트아미노펜은 기관지 과민반응을 일으키지 않았다. 비록 피부단자시험에서는 음성반응을 보였지만 경구유발검사서 아스피린과 propyphenazone이 교차반응을 보이지 않고 propyphenazone에만 과민반응을 나타낸 것은 propyphenazone에 대한 특이 IgE의 존재와 propyphenazone 과민성이 면역학적 반응을 통하여 발생할 가능성을 시사한다. 현재 특이 IgE를 증명할 수 있는 혈청학적 검사가 없고 피부단자시험의 양성반응의 빈도도 낮으며 적절한 농도도 알려지지 않았기 때문에 정확한 과민성의 반응기전을 밝히는 데는 특이 IgE 항체에 대한 혈청학적 검사나 좀더 표준화된 피부반응검사 등의 진단법의 개발이 필요하리라 생각된다.

결론

저자들은 알레르기 비염의 병력이 있는 환자에서 아스피린에 대한 과민성은 없으면서 pyrazolone계열의 NSAIDs인 propyphenazone에 의해서는 기관지 천식이 발생한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다. 환자는 Geworin[®]과 Saridon-A[®], 그리고 두 약제의 공통성분인 propyphenazone의 경구유발검사에서 양성반응을 보였으나 아스피린과 아세트아미노펜의 경구유발검사에서는 음성반응을 보여, 이 과민반응에 cyclooxygenase 억제 기전과는 다른 기전이 관계할 것으로 생각한다.

참고 문헌

- 1) Torrelo A, Soria C, Rocamora A, Ledo A. Propyphenazone-induced seum sickness. *Int J Dermatol* 1990;29:384-5
- 2) Quirarte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carillo T. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and crossreactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:293-6
- 3) Woessner KM. Crossreacting drugs and chemicals. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:149-58
- 4) Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Update on sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorder* 2001;1:233-40
- 5) Kim YJ, Cho YJ, Maeng SH. A case of acetaminophen induced anaphylaxis without aspirin sensitivity. *Korean J Int Med* 2003;65:S926-30
- 6) Hong CS, Park JW, Yoon YY. A case of acetaminophen anaphylaxis. *Korean J Asthma, Allergy Clin Immunol* 1999;19:110-5
- 7) Park HS, NAM DH, Kim SS. A case of acetaminophen induced bronchial asthma without aspirin sensitivity. *Korean J Asthma, Allergy Clin Immunol* 2000;20:545-50
- 8) Kim SH, Ahn YS, Lee JY. Two cases of anaphylaxis to dichlofenac with aspirin tolerance. *Korean J Int Med* 2005;69:113-6
- 9) Szczeklik A, Sanak M, Niz E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:51-6
- 10) Hedman J, Kaprio J, Poussa T. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22
- 11) Stevenson DD. Challenge procedures in detection of reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1993;71:417-8
- 12) de Weck AL. Immunological effects of aspirin anhydride, a contaminant of commercial acetylsalicylic acid preparations. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971;41:393-418
- 13) Romano A, Pietrantonio F, Di Fonso M, Garcovich A, Chiarelli C, Venuti A, et al. Positivity of patch tests in cutaneous reaction to diclofenac. Two case reports. *Allergy* 1994;49:57-9
- 14) Szczeklik A, Gygleski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84
- 15) Alkhawajah AM, Eifawal M, Mahmoud SF. Fatal anaphylactic reaction to diclofenac. *Forensic Sci Int* 1993;60:107-10
- 16) Spector SL, Morris HG, Selner JC. Clinical responses and serum prostaglandin levels in aspirin idiosyncrasy. *Chest* 1981;80:676-81
- 17) Mathison DA, Stevenson DD. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: indications and methods for oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:669-74
- 18) Voigtlander V, Hansck GM, Rother U. Effect of aspirin on complement in vivo. *Int Arch Allergy Appl. Immunol* 1980;61:145-9
- 19) Weltman JK, Saaro RP, Settupare GA. An analysis of the rule of IgE in tolerance to Aspirin and tartrazine. *Allergy* 1978;34:273-7
- 20) Martin H, Beatrice JS, Klaus PT, Barbara B, Karl G, Fatima F, et al. IgE mediated immediate type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882-8