

피부시험으로 확인된 디클로페낙 아나필락시스

이재천

제주대학교 의과대학 내과학교실

A single nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced anaphylaxis to diclofenac confirmed by skin testing

Jaechun Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Jeju National University, Jeju, Korea

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a major culprit of drug-induced hypersensitivity. No reliable diagnostic tests other than a direct challenge are available. Cross-reactivity among NSAIDs that inhibit cyclooxygenase-1 is common. However, in rare cases, the mechanism underlying hypersensitivity is immunologically understood, without involving cross-reactivity of NSAIDs or even with a positive skin test for an NSAID. A 55-year-old woman was referred to the Emergency Department for anaphylaxis. She suffered from generalized hives, chest tightness, and hypotension a few minutes after intramuscular diclofenac injection. One year before, she had experienced a similar reaction after intramuscular injection of aceclofenac. Thereafter, she had been taking naproxen as needed to relieve her osteoarthritis pain, without having an adverse reaction. To confirm drug hypersensitivity and to find alternative drugs, provocation tests were performed with acetaminophen, celecoxib, and lysine-aspirin. All tests were negative, and a skin prick test with diclofenac was also negative. However, intradermal injection of 0.05 mL (37.5 mg/mL) diclofenac provoked an anaphylactic shock and resulted in her admission. Here, we report a rare case of single NSAID-induced anaphylaxis, which was only triggered by acetic acid derivatives of NSAIDs, presumably by an immunoglobulin E-mediated reaction. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:184-186)

Keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory agents, Drug hypersensitivity, Anaphylaxis, Diclofenac, NSAID-induced hypersensitivity

서 론

비스테로이드항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)는 염증 및 통증 조절을 위해 다빈도로 사용되는 약물군이다. NSAID에 속하는 다양한 약물들은 서로 상이한 화학적 구조를 보이지만, 이로 인한 약물이상반응은 NSAID의 공통적인 약리학적 기전인 cyclooxygenase-1 억제 기능에 기인한 것으로 NSAID에 속하는 약물들 간의 교차반응이 흔하게 나타난다.¹ 이 경우, 대체 약물로 선택적 cyclooxygenase-2 억제제를 사용해 볼 수 있다.²

일부 NSAID의 약물이상반응이 다른 종류의 NSAID와의 교차반응성을 보이지 않는 경우가 있다. 해당 약물에 대한 면역글로블

린 E (IgE) 매개 과민반응이 나타날 수 있는데, 단일 NSAID에 의한 과민반응(Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis)이라 부르며, 매우 드물게 발현된다.³

단일 화학적 분류군에 국한된 단일 NSAID에 의한 아나필락시스 환자를 경험하고 피부시험 및 유발검사로 확진하여 보고한다.

증 례

55세의 여자 환자가 아나필락시스 쇼크 의심 하에 응급실로 이송되었다. 타 의원에서 골관절염 통증 조절을 위해 디클로페낙 근육주사를 맞았고, 수 분 내 진신 두드러기, 흉부압박감, 저혈압 등의

Correspondence to: Jaechun Lee <https://orcid.org/0000-0003-1220-8282>

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Jeju National University, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 63243, Korea

Tel: +82-64-754-8170, Fax: +82-64-754-1131, Email: doc4u@hanmail.net

• This work was supported by the 2021 education, research and student guidance grant funded by Jeju National University.

Received: May 12, 2021 Revised: June 1, 2021 Accepted: June 1, 2021

© 2021 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/>).

증상 및 징후를 보였다. 외부병원 응급실에서 에피네프린 근육주, 글루코코르티코이드 정주, 항히스타민제 정주 등으로 처치하였고, 급속한 증상 및 징후의 회복을 보여 본원 알레르기 클리닉으로 의뢰되었다.

1년 전, 관절통증 조절을 위해 아세클로페낙 근육주사를 맞은 후 유사한 증상 및 징후를 경험한 과거력이 있었으며, 관절 통증 조절의 필요에 따라 나프록센을 복용 중이었으며, 이로 인한 부작용은 나타나지 않았다.

아나필락시스 발생 3주 후, 약물이상반응을 보인 원인 약물을 확인하고, 통증 조절을 위한 대체 약물을 찾기 위해 약물유발검사를 계획하였다. 당일수술센터에 입원 후 파라세타몰(Denogan injection, Yungjin Pharm., Seoul, Korea), 셀레콕시브(Celebrex, Pfizer Inc., New York, NY, USA), 라이신-아스피린(Arthalgyl injection, Il-Yang Pharm., Yongin, Korea)의 순서로 각 정맥주사(총용량 1.5 g), 경구투여(총용량 200 mg), 정맥주사(누적용량 841.5 mg) 및 경구(500 mg)⁴를 면밀한 의학적 관찰 하에 순차적으로 투여하였다. 모든 유발시험에서 음성을 보였다.

다음 번 외래 방문에서 디클로페낙(Cafenac injection, Hana Pharm., Seoul, Korea) 원액(37.5 mg/mL)을 이용한 피부단자시험을 시행하였고 음성을 보였다. 원액을 이용하여 피내주사(0.05 mL) 후 즉시 주사 부위에 팽진 및 발적이 나타났고, 국소 소양감을 호소하였다. 10분 이내 아나필락시스 반응이 재현되었다. 혈압은 69/47 mmHg로 측정되었고, 전신에 두드러기가 발생했으며, 가려움증, 심계항진, 흉부 압박감 등을 호소하였다.

에피네프린, 전신 스테로이드 및 항히스타민제를 즉시 투여했지만, 증상 및 징후가 완전히 조절되지 않아 1일간의 입원 관찰이 필요했다.

아세클로페낙 근육주사, 디클로페낙 근육주사, 디클로페낙 피내주사에 의해 아나필락시스를 보였으며, 경구 나프록센, 경구 셀레콕시브, 라이신-아스피린 정맥투여, 경구 아스피린, 파라세타몰 정맥투여에는 내성을 보여 아세트산 유도체군의 단일 NSAID에 의한 아나필락시스(Single-NSAID induced anaphylaxis)로 확진하였다(Table 1).

다른 종류의 NSAID로 추가 피부시험 및 유발검사를 권유하였으나, 환자는 아나필락시스 재현에 대한 두려움으로 추가 검사를 거부하였다. 의약품안전카드를 발급하였고, 향후 아세트산 유도체군의 NSAID에 노출되는 것을 철저히 회피할 수 있도록 교육하였다.

고 찰

NSAID는 cyclooxygenase isoenzymes의 상대적 억제 정도 및 화학 구조의 유사성에 기반하여 두 가지 방식으로 분류된다(Table 1).

Table 1. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs classification according to chemical structure and pharmacological activity in inhibition of cyclooxygenase isoenzymes^{1,5}

Chemical classification		Pharmacological classification	
Chemical group	Example drugs	Relative COX-inhibition	Example drugs
Salicylic acid derivatives	Aspirin Salsalate	Strong COX-1 inhibitors	Aspirin Ibuprofen Indomethacin Sulindac Naproxen Meclofenamate Diclofenac Aceclofenac Ketoprofen Piroxicam Mefenamic acid
Para-aminophenol	Acetaminophen		
Acetic acid derivatives	Indomethacin Sulindac Etodolac Diclofenac Aceclofenac		
Propionic acid derivatives	Ibuprofen Naproxen Ketoprofen	Poor COX-1 inhibitors	Acetaminophen Salsalate
Fenamic acid derivatives	Mefenamic acid Meclofenamate	Preferential COX-2 inhibitors	Meloxicam Nimesulide
Enolic acid derivatives	Piroxicam Meloxicam phenylbutazone		
Selective COX-2 inhibitors	Celecoxib Parecoxib Etoricoxib	Selective COX-2 inhibitors	Celecoxib Parecoxib Etoricoxib

Note that diclofenac and aceclofenac are pharmacologically classified in the same group as aspirin and naproxen, in terms of inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1), but it is not related to either substance in its chemical structure. Drugs in bold are tested ones in the report. COX-2, cyclooxygenase-2.

NSAID에 의한 약물이상반응의 기전은 첫 번째 분류에 따른 cyclooxygenase-1의 억제 정도와 두 번째 분류에 의한 면역 반응으로 각각 나타날 수 있다.⁵

단일 NSAID 또는 동일한 화학군의 NSAIDs에 의한 즉시형 과민반응이 발생하면, 단일 NSAID에 의한 과민반응으로 진단할 수 있다. 반면, 이 환자들은 해당 NSAID와 화학 구조의 유사성이 적은 다른 NSAID에 대해서는 내성을 보인다.¹ 단일 NSAID에 의한 과민반응은 피라졸론(pyrazolones) 계열, 파라세타몰(paracetamol), 이부프로펜(ibuprofen), 디클로페낙(diclofenac), 나프록센(naproxen) 등에서만 보고되었다.³ 피라졸론 계열의 약물인 프로피페나존(propyphenazone) 과민증 환자 53명 중 피부시험에서 83%의 양성률을 보였고, 혈청 특이 IgE는 enzyme-linked immunosorbent assay법으로 58%에서 검출되었다.⁶ 피라졸론 계열 이외의 NSAIDs에서는 혈청 특이 IgE가 검출된 바가 없다.¹ 디클로페낙 과민반응 병력이 있는 59명에게서 디클로페낙 자체 또는 그 대사 산물에 대한 특이 IgE는 검출을 시도하였지만, 검출된 사례는 없었다.⁷

국내에서 디클로페낙에 의한 아나필락시스 환자들에게 아나필락시스 후 3일 이내에 다양한 NSAID로 피부시험을 시도했으나 모

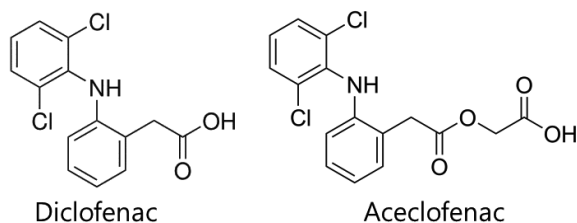


Fig. 1. Chemical structures of diclofenac and aceclofenac.

두 음성을 보였다.⁸ Lee 등⁹은 아스피린에 내성을 보이면서, 디클로페낙에만 단독으로 아나필락시스를 보였던 환자를 보고하였다. 디클로페낙을 이용한 피부시험에서는 음성을 보였다. 11년간 프랑스의 Allergy Vigilance Network에 등록된 7명의 아나필락시스 사례를 포함한 총 9명의 디클로페낙 과민증 환자에서 IgE 매개 반응을 시사하는 4건의 피내시험 양성 사례를 보고하였다. 피내시험 음성을 보인 한 환자에서 경구 유발검사로 아나필락시스가 재현되었다.¹⁰

이전 문헌 고찰에서 알 수 있듯이 단일 NSAID에 의한 과민반응은 매우 드문 현상으로 표준화된 진단 프로토콜이 제시된 적이 없다. Kowalski 등³은 아스피린에 내성을 보이면서 디클로페낙에 과민반응을 보이는 경우, 디클로페낙을 이용한 피부단자검사를 시행하고, 음성인 경우에는 농도에 따른 피내시험을 시행해 볼 것을 제안하였다. 디클로페낙을 포함한 NSAID는 약물 가루로 단자시험을, 0.1 mg/mL 농도로 피내시험을 시행하도록 권고되어 있다.¹¹ 이 증례와 같은 전신 과민반응을 피하기 위해서는 권고된 희석액으로 피내시험을 시행하고, 음성인 경우 단계적으로 원액까지 올려 볼 수 있다.

아세클로페낙은 디클로페낙의 전구 약물로 화학 구조상 디클로페낙과 유사하다(Fig. 1). 골관절염으로 아세클로페낙 정제를 복용 후 아나필락시스가 발생한 사례에서 아세클로페낙을 이용한 피부시험에서는 양성을 보였으며, 디클로페낙을 포함한 다른 NSAID에는 내성을 보였다.¹²

이 증례에서는 원인 약물인 디클로페낙 주사제를 이용한 피부시험으로 즉시형 과민반응을 확인하였다. 피내시험 만으로도 아나필락시스가 발생될 수 있기에 주의를 요하며, 의학적 관찰이 가능한 환경에서 시도되어야 한다. 이 환자는 NSAID의 화학적 분류 중 아세트산 유도체(acetic acid derivatives)에 속한 디클로페낙 및 아세클로페낙에 의해 아나필락시스가 발생했다. 아세트산 유도체에는 이들 외에도 흔히 사용되는 NSAID인 인도메타신(indomethacin),

케토롤락(ketorolac) 등이 속해 있으나, 추가 검사를 시행하지 못해 이들에 대한 과민반응 여부를 증명하지 못했다. 아세트산 유도체 이외의 NSAID에 대한 내성은 실제 사용력 및 유발시험으로 증명되었다.

결론적으로, 아세트산 유도체 군의 NSAID인 디클로페낙과 아세클로페낙에만 아나필락시스가 발생한 단일 NSAID에 의한 아나필락시스를 경험하였고, 약물을 이용한 피부시험으로 NSAID에 의한 IgE-매개 과민반응을 시사하는 사례를 국내 최초로 보고한다.

REFERENCES

1. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:312-20.
2. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001;345:433-42.
3. Kowalski M, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
4. Seong GM, Lee J, Kim C. Intravenous aspirin challenge as a diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:124-8.
5. Thong BYH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in the Asia-Pacific. *Asia Pac Allergy* 2018;8:e38.
6. Himly M, Jahn-Schmid B, Pitterschatzsch K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882-8.
7. Harrer A, Lang R, Grims R, Braitsch M, Hawranek T, Aberer W, et al. Diclofenac hypersensitivity: antibody responses to the parent drug and relevant metabolites. *PLoS One* 2010;5:e13707.
8. Kim HS, Lee JH, Lee JY, Lee ES, Lim EJ, Park DS, et al. A case of diclofenac-induced anaphylaxis with elevated serum tryptase. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:228-30.
9. Lee JY, Byun YH, Cho YB, Lee BH, Ahn Y, Kim SH. Two cases of anaphylaxis to diclofenac with aspirin tolerance. *Korean J Med* 2005;69:113-6.
10. Picaud J, Beaudouin E, Renaudin JM, Pirson F, Metz-Favre C, Dron-Gonzalez M, et al. Anaphylaxis to diclofenac: nine cases reported to the Allergy Vigilance Network in France. *Allergy* 2014;69:1420-3.
11. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo M, et al. ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
12. Rojas-Hijazo B, Garcés MM, Ferrer L, Lezaun A, Colás C. Anaphylactic reaction after aceclofenac intake. *Allergy* 2006;61:511.