

스테로이드에 의한 즉시형 과민반응 1예

김은지,¹ 손경희,^{2,3} 이진,⁴ 강동윤,⁴ 이주연,¹ 강혜련^{2,3,4}

¹한양대학교 약학대학, ²서울대학교 의과대학 내과학교실, ³서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, ⁴서울대학교병원 약물유해반응감시센터

Immediate hypersensitivity reaction to steroids: a case report

Eun Ji Kim,¹ Kyoung-Hee Sohn,^{2,3} Jin Lee,⁴ Dong Yoon Kang,⁴ Ju-Yeun Lee,¹ Hye-Ryun Kang^{2,3,4}

¹College of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Science and Technology, Hanyang University, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul; ³Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁴Seoul National University Hospital Drug Safety Monitoring Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Steroids are widely used for the treatment of a variety of diseases, including autoimmune and allergic diseases. Immediate hypersensitivity reactions can occur within 1 hour after administration of steroids and are regarded as IgE-mediated hypersensitivity presenting as urticaria, angioedema, bronchospasm, and anaphylaxis. Steroid hypersensitivity is rare, but can be life-threatening. Therefore, it is important to find implicated drugs and to choose safe alternative agents. A 44-year-old female was diagnosed with steroid hypersensitivity after intralesional steroid injection. She underwent a skin prick test and an intradermal test for methylprednisolone, triamcinolone, hydrocortisone, and dexamethasone. The results were positive to triamcinolone and methylprednisolone. The patient was educated to avoid culprit agents in order to prevent recurrence. Herein, we report a rare case of steroid hypersensitivity that showed positive reactions to triamcinolone and methylprednisolone. A review of the literature for steroid hypersensitivity is also provided. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:165-168)

Keywords: Drug hypersensitivity, Steroids, Skin tests

서론

스테로이드는 염증 치료에 매우 효과적인 약으로 알레르기 질환, 자가면역 질환 등 다양한 질환에 사용되고 있다. 이처럼 스테로이드는 알레르기 질환의 치료제로 사용되지만 드물게 알레르기반응을 일으키기도 한다.¹ 스테로이드 과민반응의 발생률은 연구들마다 다르지만 최근 연구에 따르면 전신 투여 후 0.3%에서 나타난다.² 이처럼 스테로이드 과민반응은 빈도가 낮아 이에 대한 임상인들의 경험 이 제한적이다. 또한 스테로이드가 알레르기반응에 대한 치료제로 인식되고 있어 스테로이드 투여 후 과민반응이 발생하더라도 원인 약제일 가능성을 간과하여 정확한 진단을 내리기 쉽지 않다.

저자들은 스테로이드 복용 후 두드러기, 안면홍조를 보인 환자에서 피부단자시험과 피내시험을 통해 스테로이드에 대한 양성반응을 확인하여 원인 약물로 진단하였기에 이에 보고하는 바이다.

증례

환자: 44세 여자, 정OO

주소: 눈꺼풀부종

현병력: 6년 전부터 다리의 켈로이드 병변에 스테로이드(triamcinolone) 주사를 수차례 맞았다. 최초 주사 당시에는 별다른 반응이 없었으나, 이후 동일한 주사를 맞고 수분 내 발생하는 눈꺼풀 부종을 여러 차례 경험하였다. 외용 스테로이드를 도포한 경우에는 증상이 나타나지 않았다.

과거력: 결절성 양진으로 피부과에서 치료를 받고 있음.

알레르기 질환력: 특이사항 없음.

사회력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 손과 다리에 결절성 양진(prurigo modularis)의 병변이 관찰되었다.

Correspondence to: Hye-Ryun Kang  <https://orcid.org/0000-0002-2317-4201>
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

• This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the regional pharmacovigilance center in 2016.

Received: August 11, 2016 Revised: October 25, 2016 Accepted: November 7, 2016

© 2017 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/>).

Table 1. The result of skin prick test with various steroids

Steroid	Skin prick test		Intradermal test		
	Concentration (mg/mL)	Wheal size (mm×mm)	Concentration (mg/mL)	Bleb size (mm×mm)	Wheal size (mm×mm)
Histamine	1.7	5×5	N/A	-	-
Normal saline	9	0×0	N/A	-	-
Dexamethasone	5	0×0	0.05	3×3	-
			0.5	3×3	-
Triamcinolone	40	10×23	N/A	N/A	-
Methylprednisolone	40	0×0	0.4	3×3	-
			4	3×3	5×10
Hydrocortisone	100	0×0	1	3×3	-
			10	3×3	-

N/A, not assessed.

피부반응검사: 다양한 스테로이드로 피부단자시험 및 피내시험을 시행하였다. 양성 대조액으로는 히스타민을, 음성 대조액으로는 생리식염수를 사용하였다. 피부반응검사를 위해 dexamethasone 5 mg/mL, triamcinolone 40 mg/mL, methylprednisone 40 mg/mL, hydrocortisone 100 mg/mL으로 피부단자시험을, 1:100, 1:10으로 희석한 용액으로 피내시험을 진행하여, triamcinolone, methylprednisolone에 대한 반응을 양성으로 판정하였다(Table 1).

예방 및 경과: Triamcinolone, methylprednisolone 투여 시 두드러기, 혈관부종 발생 위험성이 있음에 대해 교육을 시행함과 함께 약물카드를 발급하였고, 스테로이드 투여가 필요한 경우 피부시험에서 음성을 보인 hydrocortisone, dexamethasone을 우선 사용하도록 교육하였다.

고찰

스테로이드는 면역억제, 항염증 효과가 있어 천식 등 알레르기 질환, 류마티스 관절염, 루프스 등 자가면역 질환, 이식 후 면역억제 치료 등 다양한 질환에 사용되고 있다. 스테로이드 치료는 고혈압, 당뇨, 성장지연, 면역억제, 골 괴사, 골다공증 등 다양한 부작용이 빈번하게 나타날 수 있음이 잘 알려져 있다.² 그러나 이러한 약리학적 특성에 의한 부작용 외에 스테로이드에 의한 과민반응 역시 발생할 수 있음이 몇몇 연구들에 의해 보고된 바 있다.³

스테로이드는 분자량이 작고(400 Da), 지질친화적 특성이 있어 피부를 쉽게 통과한다.¹ 구조적으로는 스테로이드는 3개의 육각 환(A, B, C환)과 1개의 오각 환으로 구성되어있는 cyclopentanoperhydrophenanthrene을 모핵으로 가진다(Fig. 1).^{1,2} 이 구조 중 D환에 있는 C21이 스테로이드 과민반응에 중요한 역할을 한다. C21은 수용액 상태에서 스테로이드 글리옥살(glyoxal)로 분해되는데, 이는 피부, 혈청에 있는 단백질의 아르기닌(arginine)의 구아니딘기(guanidino group)에 공유 결합을 형성하는 합텐(hapten)으로 작

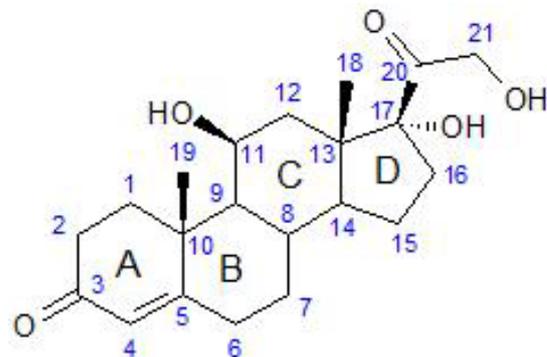


Fig. 1. The structure of hydrocortisone.

용하여 과민반응을 일으키게 된다.^{1,2} 스테로이드 글리옥살 형성에 의한 과민반응 외에도 스테로이드 고용량을 정맥으로 대량 주입하였을 때 혈청에 있는 트랜스코르틴(transcortin)이나 알부민과 결합하여 안정한 형태를 형성하여 과민반응을 일으키기도 한다.¹ 이 기전은 특히 비스테로이드성 소염진통제에 과민반응이 있는 환자, 천식 환자, 신염이나 신장 이식 환자에서의 높은 과민반응 위험성과 관련이 있다.¹ 천식, 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 스테로이드를 이용하여 치료를 하기 때문에 스테로이드 과민반응이 유도되면 오히려 과민반응이 질환을 악화시킬 수도 있다.¹ 하지만 이번 증례의 환자의 경우 스테로이드 과민반응과 관련 있는 특별한 질환이 없었던 점으로 보아 이런 질환이 없는 환자에게도 스테로이드 과민반응이 나타날 수 있음을 시사한다.

Coopman (또는 ABCD) 분류 체계에 따르면 스테로이드는 구조와 화학적 특징에 따라 4가지 그룹으로 구분할 수 있다(Table 2).¹ 일반적으로 그룹 A, B (Budesonide), D2에 속한 약물들이 스테로이드 과민반응과 관련이 있으며 그룹 내에서 서로 교차반응을 나타낼 수 있다. 반면에 C16에 할로겐이나 메틸기를 가지고 있는 그룹 C, D1에 속한 약물들은 상대적으로 과민반응과 관련성이 적다.²

Table 2. Classes of corticosteroids

A	B	C	D	
			D1	D2
Hydrocortisone	Triamcinolone	Betamethasone	Clobetasone-17-butyrate	Hydrocortisone-17-propionate
Prednisolone	Fluocinolone	Dexamethasone	Clobetasol-17-propionate	Hydrocortisone-17-butyrate
Methylprednisolone	Halcinonide	Desoximetasone	Beclomethasone dipropionate	Methylprednisolone aceponate
Cortisone acetate	Desonide	Fluocortolone	Betamethasone valerate	Prednicarbate
Prednisone	Fluocinonide		Betamethasone dipropionate	
Tixocortol pivalate	Budesonide			

Table 3. Reported cases of hypersensitivity to steroids in literature¹⁻¹¹

Implicated drug (No. of subjects)	Age (yr), mean±SD	Male sex (No. of subjects)	Clinical manifestations (No. of cases)
Methylprednisolone (n=37)	31.24±20.51	20	Anaphylaxis (28), urticaria (10), urticarial/angioedema (3), angioedema (1), bronchospasm (1), dyspnea (1), rash (1)
Triamcinolone (n=18)	32.64±26.38	10	Anaphylaxis (17), urticaria (1)
Prednisolone (n=13)	9.00±6.53	6	Anaphylaxis (4), urticaria (4), rash (2), urticaria /angioedema (1), angioedema (1), dyspnea (1)
Hydrocortisone (n=8)	44.00±29.90	1	Anaphylaxis (3), urticaria (2), urticarial/angioedema (1), urticarial/angioedema/vomiting (1), acute itchy/maculopapular eruption (1)
Prednisone (n=6)	8.17±5.19	3	Anaphylaxis (2), urticaria (2), rash (2)
Betamethasone (n=6)	50.50±25.38	3	Anaphylaxis (5), nausea/vomiting/paroxysmal cough/fecal incontinence (1)
Dexamethasone (n=3)	62.60±17.33	1	Anaphylaxis (3), urticaria (1), urticaria/angioedema (1)
Deflazacort (n=1)	37	0	Anaphylaxis (1)
Fluticasone (n=1)	38	1	Anaphylaxis (1)
Mometasone (n=1)	10	1	Anaphylaxis (1)

SD, standard deviation.

그러므로 그룹 A에 과민반응이 있는 환자에게 그룹 C에 있는 약물을 대체약물로 사용해볼 수 있다.¹ 이전 연구에 따르면 같은 그룹 내 약물 간 교차반응을 보이지 않고^{4,5} 국소형 제제에 비해 전신형 제제의 교차반응 분류에 대해 덜 알려져 있기 때문에 이 분류체계가 임상적으로 적절한지 확인할 수 없다.¹ 따라서 대체약물 투여 전에 피부 시험과 유발시험을 통해 안전성을 확인하여야 한다.

다른 약물 과민반응들처럼 스테로이드 과민반응도 즉시형 과민반응(immediate hypersensitivity)으로 나타날 수 있다. 즉시형 과민반응은 경구, 비경구 투여 모두 유발 가능하며 지연형 과민반응보다 상대적으로 드물게 나타난다. 즉시형 과민반응은 주로 약물 투여 1시간 이내에 발생하고 IgE 항체 매개에 의해 두드러기, 발진과 같은 알레르기반응이 일어나며 드물게 심각한 호흡곤란을 유발할 수 있어 천식 환자, 자가면역 질환이나 다른 면역학적 질환을 가지고 있는 고위험군 환자에서 스테로이드 과민반응이 생기면 생명을 위협할 수 있다.⁵ 그러므로 스테로이드 과민반응이 나타났을 때는 원인 약제를 찾고 안전한 대체약물을 고르는 것이 중요하다.¹

스테로이드 과민반응의 원인 약물을 확인하는 표준 방법은 없지만 주로 피부단자시험, 피내시험이나 첩보검사, immunoCAP, 호염기구활성화검사(basophil activation test) 등의 방법을 통해 확인할 수 있다.¹ 스테로이드 과민반응은 원인 약물 이외 다른 스테로이드

제와 교차반응을 보일 수 있다. 그러므로 대체 약물을 고를 때는 피부단자시험, 피내시험을 순차적으로 시행하여 감각 여부를 확인하고, 피부시험 음성인 약제로 유발시험으로 안전성을 확인한 뒤, 주의하여 안전한 약물로 선택해야 한다. 특히 같은 그룹에 있는 약물을 사용하지 않는 것이 좋다. 그룹 A, B, D2에 속하는 약제들은 알레르기 교차반응이 드문 그룹 C, D1 약제를 대체 약제로 생각할 수 있다. 투여 전 대체 약제 안전성을 확인한 뒤 투여해야 한다.

일반적으로 피부시험에 음성을 보인 경우 대체 약물로 고려해볼 수 있다. 스테로이드 과민반응 환자의 74.1%에서 피부검사서 양성을 보였다는 보고를 통해 피부시험이 스테로이드 과민반응을 평가하는 데 유용함을 알 수 있다. 하지만 위음성을 보일 수 있어 유발검사를 통해 최종 확인을 해야 한다. 실제로 피부반응검사에는 음성을 보였지만 유발검사서 양성을 보인 사례가 보고된 바 있다.⁵ 또한 이전 연구에서는 대부분의 환자에서 유발검사를 통해 대안약제를 확인하여 약제를 선정하였으며, 탈감작이 필요한 사례도 보고된 바 있다.⁶

일반적으로 스테로이드 과민반응은 흔하지 않으나 지금까지 다양한 사례들이 문헌으로 보고되어 있다(Table 3).¹⁻¹¹ 가벼운 발진은 보고에서 누락되었을 수 있음을 감안하더라도 아나필락시스가 다수를 차지하여 중증반응이 나타날 수 있음을 시사하였다. 원인약

제로는 triamcinolone, methylprednisolone, prednisolone/prednisone이 대부분을 차지하였고, betamethasone, deflazacort, dexamethasone에 의한 사례도 있었다. 이 중 한 보고에 따르면 triamcinolone의 과민반응을 피부단자시험을 통해 확인할 수 있었는데,³ 이번 증례도 피부단자시험에서 triamcinolone, 피내시험에서 methylprednisolone에 양성반응을 보여 triamcinolone, methylprednisolone이 원인 약물로 진단한 바 있다.

스테로이드는 널리 사용되고 있지만 스테로이드 과민반응 보고가 많지 않은 것은 스테로이드 과민반응 자체가 드물기 때문일 수도 있으나 과민반응이 발생했을 때 스테로이드를 원인 약제로 의심하지 않아 진단이 되지 않았을 가능성도 있다.² 특히 국내에서는 스테로이드에 의한 과민반응 사례가 매우 드물다. 따라서 스테로이드가 과민반응을 유발할 수 있음을 인지하고 스테로이드가 포함된 약제를 투여한 후 과민반응을 보인 사례에서는 스테로이드에 의한 과민반응도 감별 진단에 포함시켜야 하겠다.

저자들은 스테로이드 투여 후 두드러기, 혈관부종을 보인 환자에서 스테로이드에 대한 과민반응을 피부단자시험, 피내시험 양성 반응으로 확인하여 검사 결과와 함께 증례로 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Ventura MT, Calogiuri GF, Muratore L, Di Leo E, Buquicchio R, Ferranini A, et al. Cross-reactivity in cell-mediated and IgE-mediated hypersensitivity to glucocorticoids. *Curr Pharm Des* 2006;12:3383-91.
2. Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47:26-37.
3. Karsh J, Yang WH. An anaphylactic reaction to intra-articular triamcinolone: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:254-8.
4. Venturini M, Lobera T, del Pozo MD, González I, Blasco A. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:51-6.
5. Atanasković-Marković M, Gavrović-Jankulović M, Janković S, Blagojević G, Cirković-Velicković T, Milojević I, et al. Immediate allergic reaction to methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140:233-5.
6. Patel A, Bahna SL. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:178-82.e3.
7. Danley SG. Steroid allergy? A case report and review of the literature. *J Okla State Med Assoc* 2007;100:28-31.
8. 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.
9. Fieß A, Halstenberg S, Fellas A, Frisch I, Steinhorst UH. Anaphylactic reaction to intravenous corticosteroids in the treatment of ocular toxoplasmosis: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:110.
10. Shirahata A, Matsumiya A, Saito M, Ishibashi K, Kigawa G, Nemoto H, et al. A case of advanced breast cancer with anaphylaxis-like reaction after intravenous administration of dexamethasone. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009;36:1383-5.
11. Bianchi L, Hansel K, Antonelli E, Bellini V, Rigano L, Stingeni L. Deflazacort hypersensitivity: a difficult-to-manage case of systemic allergic dermatitis and literature review. *Contact Dermatitis* 2016;75:54-6.