

# 요오드화 조영제에 의한 고정약진 1예

심지수<sup>1,2</sup>, 정수지<sup>1,2</sup>, 김건우<sup>1,2</sup>, 손경희<sup>1,2</sup>, 김주영<sup>1,2,3</sup>, 강혜련<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, <sup>3</sup>서울대학교병원 지역의약품안전센터

## Iodinated contrast media-induced fixed drug eruption

Jisu Shim<sup>1,2</sup>, Soojie Chung<sup>1,2</sup>, Gun-Woo Kim<sup>1,2</sup>, Kyoung-Hee Sohn<sup>1,2</sup>, Ju-Young Kim<sup>1,2,3</sup>, Hye-Ryun Kang<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Iodinated contrast media (ICM) can cause not only immediate onset hypersensitivity but also delayed onset hypersensitivity. While the most common form of delayed onset hypersensitivity reaction to ICM is exanthematous eruption, fixed drug eruption (FDE) can occur rarely related to ICM. A 70-year-old male with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma repeatedly experienced erythematous patches on his right forearm and hand 6 hours after exposure to iopromide for computed tomography scan. ICM induced FDE was diagnosed clinically. Intradermal test with 6 kinds of ICM (iobitridol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, and iodixanol) was performed and showed the weakest positive reaction to iohexol compared to the others in 48 hours. After changing iopromide to iohexol based on these results, FDE did not recur. We report here a case of iopromide induced FDE which was successfully prevented by changing ICM to iohexol based on intradermal test results. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:375-379)

**Keywords:** Contrast media, Drug eruptions, Delayed hypersensitivity, Intradermal tests

## 서론

조영제 주입과 관련된 과민반응은 드물지 않게 발생하며 조영제 투여 1시간 이내에 증상이 나타나는 즉시형 반응, 1시간 후부터 다양한 시점에 나타나는 지연형 반응 모두 가능하다.<sup>1)</sup> 지연형 과민반응은 대부분 반점구진상 발진으로 나타나지만 드물게 두드러기성 혈관염, 스티븐스존슨 증후군, 약물과민반응 증후군, 급성 전신홍반성 농포증 등의 사례들도 보고된 바 있다. 고정약진은 특정 약제에 의해 동일 부위에 반복적으로 발진이 나타나는 것으로 발진은 보통 적색의 판(patch) 형태이며, 종종 영구적인 색소 침착을 동반한다.<sup>2)</sup> 고정약진을 일으키는 것으로 알려진 약물로는 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염제, 설펜아마이드, 테트라사이클린, 바르비투레이트 등이 있으며, 드물게 조영제에 의한 고정약진 사례가 보고되었다.<sup>3)</sup>

일반적으로 조영제에 의한 지연형 과민반응은 정확한 재발률이

알려져 있지 않으며 조영제 간 교차반응이 흔하여 조영제를 변경해도 재발하는 경우가 많아 완벽하게 예방하기 어렵다.<sup>4)</sup> 본 저자들은 피부시험의 지연판독(delayed reading)을 통해 지연형 과민반응이 상대적으로 약할 것으로 예상되는 조영제로 변경한 후 조영제에 의한 고정약진이 더 이상 발생하지 않았던 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증례

**환자:** 홍○○, 남자 70세

**주소:** 반복되는 피부발진

**현병력:** 간경화 및 간암으로 2-3개월마다 조영증강 전산화 단층촬영으로 경과를 확인해 오던 중 10년이 경과했을 때 조영증강 전산화 단층촬영을 하고 6시간 후 우측 손등과 팔에 타원형의 발적이 발생하였다. 소양감이 동반되었고, 회복 후에는 병변 부위에 자



**Fig. 1.** Erythematous patch on the right forearm developed one day after computed tomography scan with iodinated contrast media.

색 색소 침착을 보였다. 이후 조영증강 전산화 단층촬영을 시행할 때마다 항상 동일 부위에 동일한 양상의 병변이 반복적으로 발생하여 조영제에 의한 고정약진으로 진단하였다. 조영제 투여가 반복되면서 고정약진의 지속 기간이 길어졌고 병변이 손과 팔 외에 귀 두에도 추가로 발생하였다. 증상 예방을 위해 조영증강 전산화 단층촬영 1시간 전 항히스타민제(chlorpheniramine 4 mg)와 스테로이드제(methylprednisolone 20 mg)를 투여하고, 검사 후 경구 항히스타민제(fexofenadine 180 mg 1일 1회), 경구 스테로이드제(prednisolone 15 mg, 1일 2회)를 3일간 유지하였으나 지속 기간이 3주에서 2주로 짧아졌을 뿐 여전히 고정약진을 10회 연속 경험하여 알레르기내과에 의뢰되었다(Fig. 1).

**과거력:** B형 간염으로 인한 간경화 및 간암과 IgA 신증으로 인한 말기 신부전, 그 외 알레르기 질환의 병력 및 약물 알레르기의 병력은 없었다.

**가족력:** 특이 사항 없었다.

**사회력:** 특이 사항 없었다.

**신체 진찰 소견:** 우측 손등 및 팔에 색소가 침착된 타원형 자색 병변

**검사 소견:** 백혈구 2,460/ $\mu$ L (호산구 7.4%), 헤모글로빈 10.6 g/dL, 혈소판 92,000/ $\mu$ L, 총 단백 7.4 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 아스파르테이트아미노전이효소/알라닌아미노전이효소 22/10 IU/L, 알칼리인산분해효소 83 U/L, 크레아티닌 7.75 mg/dL, 프로트롬빈 시간 1.12 international normalized ratio였다. 총 면역글로불린 E 및 알레르겐 피부단자시험 또는 혈청 특이 항체 검사와 같은 특이 면역글로불린 E 평가는 시행하지 않았다.

**조영제 피부시험:** 좌측 팔 및 이전 피부병변이 발생했던 부위에 6종의 요오드화 조영제(iobitridol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, iodixanol)에 대해 각각 원액을 이용한 피부단자시험과

**Table 1.** The result of intradermal skin test with iodinated contrast media

	Purplish discoloration (mm)
Saline	No increase
Iobitridol	3.0×3.0
Iohexol	2.0×1.5
Iomeprol	3.0×3.0
Iopamidol	3.0×3.0
Iopromide	4.0×3.0
Iodixanol	3.0×3.0

Iobitridol tested with Xenetix350, iohexol with Omnipaque350, iomeprol with Iomeron400, iopamidol with Pamiray370, iopromide with Ultravist370, iodixanol with Visipaque320.

1:10 희석액을 사용한 피내반응시험을 시행하였다. 병변이 발생하지 않은 피부에 피부시험을 시행할 경우 위음성을 나타낼 수 있어 5.5 cm×4.5 cm의 피부병변 내에 피부시험을 시행하였다. 20분 후 판독을 시행한 결과 즉시형 반응을 나타낸 조영제는 없었다. 48시간 후 지연판독을 시행한 결과 병변 내 조영제 피내 주입 위치에 자색반이 관찰되었으며, 이 중 iohexol (Omnipaque, GE Healthcare, Princeton, NJ, USA)에 대한 반응이 가장 약했다(Table 1).

**임상 경과:** 조영제 피부시험의 결과를 토대로 그동안 사용해 왔던 iopromide (Ultravist, Bayer HealthCare, Wayne, Germany)를 피부시험에서 가장 약한 반응을 보인 iohexol 성분의 조영제 (Bonorex, Dai Han Pharm, Seoul, Korea)로 변경하여 조영증강 전산화 단층촬영을 시행한 결과, 별다른 과민반응 없이 검사를 완료하였다. 검사 후 3일간 복용하도록 처방한 경구 스테로이드제 (methylprednisolone 20 mg, 1일 2회)는 전산화 단층촬영을 시행한 당일 저녁 증상 예방용으로 1회 복용하였으나, 증상이 나타나지 않아 더 이상 복용하지 않았다. 이후 한 달간 경과를 관찰하였으나 지연형 과민반응의 재발 소견은 나타나지 않았다.

## 고 찰

고정약진은 원인 약제에 노출되고 0.5–8시간 경과 후 동일한 위치에 발생하는 비교적 경계가 명확한 원형 또는 타원형의 적색판으로, 원인 약제를 중단하면 대개 3주 정도 지속 후 사라지는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 회복되더라도 병변 부위에 특징적인 색소 침착을 남긴다.

고정약진은 발생했던 부위에 국소 재발한다는 점에서 반구진 발진, 스티븐스존슨 증후군 등의 다른 지연형 과민반응과 차이를 보이는데, 전신적으로 순환하지 않고 병변 부위 피부에 국한된 피부 거주 기억 T림프구(skin-resident memory T cells)에 의한 세포 독성이 국소적인 피부 손상의 주된 기전일 것으로 추정하고 있다.<sup>5)</sup>

고정약진은 특유의 임상 양상을 보이기 때문에 주로 병력 청취를 통해 임상적 진단을 할 수 있지만, 여러 가지 약제를 동시에 복용

**Table 2.** Summary of ICM induced fixed drug eruption case reports

Source	Age/sex	Causative ICM	The clinical indication of ICM	Clinical features	Patch testing	Intradermal testing	Clinical courses
Wright and Cohen <sup>12)</sup>	41 yr/F	Iopamidol	Underlying lupus nephritis, to evaluate arteriovenous shunt patency	Multiple, erythematous patches (3 cm × 5 cm); the lower limbs; a few hours after administration	Iopamidol (+)	Not tested	Not stated
					Iohexol (–)		
					Ioxaglic acid (–)		
					Iotrolan (–)		
					Iodoxamic acid (–)		
					Iodamid (–)		
					Ioversol (–)		
Cha et al. <sup>3)</sup>	69 yr/M	Iopromide	Underlying non–ST-elevation myocardial infarction, for percutaneous transluminal angioplasty	Multiple, erythematous patches (3–5 cm); both palms and trunk; several days after administration	Iopromide (–)	Not tested	Not stated
Benson et al. <sup>7)</sup>	61 yr/M	Iopromide	To exclude the neoplasm	Single, erythematous patch (15 cm × 8 cm); the right inguinal region; 4 hr after administration	Iopromide (–)	Not tested	After changing to iopamidol based on skin test, FDE did not recur.
					Iomeprol (+)		
					Iohexol (+)		
					Iopamidol (–)		
					Iotrolan (–)		
					Iodixanol (–)		
					Ioxaglate (–)		
Le Beller et al. <sup>10)</sup>	67 yr/F	Iomeprol	To evaluate response for chemotherapy regularly (breast cancer)	Multiple, erythematous papules (pea-sized); the trunk and extremities; 4 days after administration	Iomeprol (+)	Iomeprol (+)	Not stated
					Ioversol (–)		
					Iohexol (–)		
					Iotrolan (–)		
					Iopamidol (–)		
Bohm et al. <sup>8)</sup>	60 yr/M	Ioversol	To evaluate a aortic aneurysm regularly	Multiple, erythematous and blistering eruptions (1 cm); the back and both hands; 24 hr after administration	Ioversol (+)	Not tested	Not stated
					Iopamidol (+)		
					Iohexol (+)		
Hosoya et al. <sup>6)</sup>	51 yr/F	Iothalamate	To evaluate a right-sided pulmonary mass	Single, erythematous plaque (8 cm); the right thigh; 12 hr after administration	Not tested	Not tested	Not stated

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

Source	Age/sex	Causative ICM	The clinical indication of ICM	Clinical features	Patch testing	Intradermal testing	Clinical courses
Watanabe et al. <sup>11)</sup>	57 yr/F	Iohexol	Follow-up surveillance appointments for renal cell carcinoma every 6 months	Single, erythematous patch (9 cm × 13 cm); the left breast; 15 hr after administration	Not tested	Not tested	Not stated
Frias et al. <sup>9)</sup>	27 yr/F	Iodixanol	Underlying end-stage renal failure due to AA amyloidosis, for arteriovenous fistula patency intervention	Multiple, erythematous lesions (size not clearly stated); a few hours after administration	Not tested	Not tested	After changing to iobitridol empirically, FDE did not recur.
Jin et al. <sup>14)</sup>	48 yr/M	Iodixanol	Underlying end-stage renal failures, for percutaneous transluminal angioplasty to arteriovenous fistula	Multiple, oval shaped, brownish to violaceous patches (size not clearly stated); several hours after administration	Iopamidol (-)	Not tested	Skin prick tests were performed, the results were all negative.
					Iomeprol (-)		Provocation test was performed, the result was positive.
					Ioversol (-)		
					Iopromide (-)		
					Iohexol (-)		
					Iodixanol (-)		

ICM, iodinated contrast media; FDE, fixed drug eruption; AA, amyloid A.

했거나 기존에 알려진 약제가 고정약진의 원인 약제가 아니라면 확진을 위해서 약물유발시험이나 피내반응시험 또는 철폍시험과 같은 피부시험이 필요하다.

약물유발검사는 고정약진의 진단에 있어서 가장 정확한 방법이지만 한 번에 한 가지 약물에 대한 반응만 평가할 수 있어 여러 약제가 의심될 경우에는 원인 약제 감별에 시간이 많이 소요될 수 있고, 드물지만 전신적인 반응을 일으킬 수 있으며 환자로서는 원인일지 모르는 약제를 재투약해야 한다는 부담이 있다.

철폍시험의 경우 여러 약물을 동시에 시험할 수 있다는 장점이 있으나 침투농도의 불명확성, 또 대사물에 의한 반응일 경우 대사되지 않은 상태의 약물 자체를 적용해서는 반응을 유도할 수 없다는 한계점 때문에 민감도가 우수하지 않아 위음성의 우려가 있다. 즉, 철폍시험 양성일 경우 원인 약제임을 시사하는 소견이지만 음성이라고 해서 배제할 수는 없다. 게다가 고정약진은 이전 피부부변 부위에 시행했을 경우에 보다 높은 양성률을 보이므로 검사를 시행할 수 있는 영역 자체가 좁다.<sup>5)</sup> 피내반응시험은 보통 즉시형 반응을 확인하는 데 주로 사용되지만 48시간 후 반응을 보일 경우 지연형 과민반응을 시사한다. 피내반응시험은 진피층에 직접 주사하기 때문에 체내에서 약제 대사도 일부 이루어질 것으로 추정되며, 철폍시험과 상호 보완적인 정보를 줄 수 있다.

조영제에 의한 지연형 반응의 경우 50% 이상이 반구진 발진으로 알려져 있으며<sup>6)</sup> 조영제에 의한 고정약진은 국외에서 총 8건이 증례로 보고되었고<sup>3,7-13)</sup> 원인 조영제는 iopromide 2건, iothalamate, iohexol, iopamidol, iomeprol, ioversol, iodixanol이 각각 1건이었다 (Table 2). 이 중 5건에서 철폍시험을 시행하였고 3건에서 증상을 유발한 조영제에 양성 반응을 확인하였다. 이 밖에 증상 유발 전 사용한 조영제에는 음성을 보였으나 다른 조영제에 지연형 반응을 확인한 사례가 1건 있었다. 피내반응시험은 단 1건에서 시행되었으며, 양성 소견을 보였다. 국내에서도 iodixanol에 의한 고정약진 사례가 보고된 바 있으며, 철폍시험 및 피부단자시험을 시행하였으나 모두 음성 소견을 보였다.<sup>14)</sup>

아직까지 조영제 과민반응에 있어 정확한 조영제 교차반응률과 피부시험의 유용성은 정립되어 있지 않으며<sup>5)</sup> 조영제에 의한 고정약진에 관한 문헌은 증례보고 수준에 그쳐 정보가 많지 않다. 본 증례에서는 철폍시험은 시행하지 않았으나, 피내반응시험의 지연판독을 통해서 조영제에 의한 고정약진에 대한 검사가 가능함을 보였다. 피내반응시험은 이전 고정약진이 발생한 병변 부위에 여러 조영제에 대한 검사를 진행하는 데 있어 철폍시험보다 용이하였고, 환자의 입장에서도 장시간 철폍을 부착할 필요가 없다는 장점이 있었다.

고정약진은 원인 약제를 중단하면 호전되나, 보다 빨리 증상을 완화시키기 위해 항히스타민제, 국소 스테로이드제, 경구 스테로이드제를 사용해 볼 수 있는데 이번 증례의 환자에서는 효과적이지 않았다. 조영제 변경에 따른 경과에 대하여 iopromide에 의해 발생



한 고정약진 사례 1건에서 피부시험 결과를 바탕으로 조영제를 변경한 후,<sup>8)</sup> iodixanol에 의한 사례 1건에서는 피부시험 없이 다른 조영제로 변경한 후 고정약진이 재발하지 않았음을 보고한 바 있다.<sup>10)</sup>

이번 증례에서는 iohexol 외에 다른 조영제를 투여하여 확인하지 않아 피부시험이 전신반응 발생을 정확하게 반영한다고 단언할 수 없다는 한계가 있다. 그러나, 전신 스테로이드제 전처치 및 검사 후 스테로이드 유지요법에도 반복적으로 나타났던 조영제 고정약진을 피부시험 결과를 근거로 성공적으로 예방하였기에 임상적으로 참고할 만한 사례로 판단하여 보고하는 바이다.

결론적으로 반복적으로 나타나는 조영제에 의한 고정약진을 피내시험을 통해 지연형 반응을 확인하고 가장 약한 반응을 보이는 조영제로 교체하여 증상 재발을 예방할 수 있었다.

## REFERENCES

1. Shin MJ, Cho YJ. Management of adverse reaction to iodinated radiocontrast media. *J Korean Med Assoc* 2012;55:779-90.
2. Jung JW, Cho SH, Kim KH, Min KU, Kang HR. Clinical features of fixed drug eruption at a tertiary hospital in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:415-20.
3. Cha SH, Kim HS, Lee JY, Kim HO, Park YM. Fixed drug eruption due to iopromide (Ultravist). *Ann Dermatol* 2011;23 (Suppl 1):S33-5.
4. Kim MH, Lee SY, Lee SE, Kim MY, Jo EJ, Park CM, et al. Clinical features of delayed contrast media hypersensitivity. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:352-7.
5. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: the dark side of activation of intraepidermal CD8+ T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:106-21.
6. 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.
7. Benson PM, Giblin WJ, Douglas DM. Transient, nonpigmenting fixed drug eruption caused by radiopaque contrast media. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(2 Pt 2):379-81.
8. Bohm I, Medina J, Prieto P, Block W, Schild HH. Fixed drug eruption induced by an iodinated non-ionic X-ray contrast medium: a practical approach to identify the causative agent and to prevent its recurrence. *Eur Radiol* 2007;17:485-9.
9. Frias M, Fernandez E, Audicana MT, Longo N, Munoz D, Reyes SM. Fixed drug eruption caused by iodinated contrast media. *Contact Dermatitis* 2011;65:43-4.
10. Le Beller C, Fraitag S, Jacquot C, Lillo-Le Louet A, Auffret N. Fixed drug eruption caused by iodixanol. *Ann Dermatol Venerol* 2008;135:684-5.
11. Watanabe H, Sueki H, Nakada T, Akiyama M, Iijima M. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeron), a nonionic contrast medium. *Dermatology* 1999;198:291-4.
12. Wright NA, Cohen PR. Fixed drug eruption associated with intravenous contrast media: report in a woman receiving iohexol. *J Drugs Dermatol* 2011;10:802-4.
13. Yamauchi R, Morita A, Tsuji T. Fixed drug eruption caused by iopamidol, a contrast medium. *J Dermatol* 1997;24:243-5.
14. Jin SY, Kim DH, Choi YS, Kwon JH, Lee AY, Lee SH. Iodixanol-induced fixed drug eruption diagnosed by systemic provocation test. *Korean J Dermatol* 2012;50:1073-6.
15. Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29: 453-68.