

# 알부민에 의한 아나필락시스를 보인 소아에서 성공적인 탈감작 적용 1예

정소윤<sup>1</sup>, 최윤정<sup>1</sup>, 이승현<sup>2</sup>, 강혜련<sup>3,4</sup>, 서동인<sup>1</sup><sup>1</sup>서울대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>2</sup>서울대학교어린이병원 소아조제과, <sup>3</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>4</sup>서울대학교병원 지역약품안전센터

## Successful desensitization of a patient with albumin hypersensitivity

So Yoon Jung<sup>1</sup>, Yun Jung Choi<sup>1</sup>, Seung Hyun Lee<sup>2</sup>, Hye Ryun Kang<sup>3,4</sup>, Dong In Suh<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Department of Pediatric Pharmacy, Seoul National University Children's Hospital, Seoul; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>4</sup>Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

There have been few cases of albumin hypersensitivity reported, and there is limited information on this condition. When a patient is anaphylactic to a certain drug and no alternative drug is available to treat the underlying condition, desensitization is a reasonable option and can be performed successfully to treat the patient. A standard 12-step, 3-solution rapid desensitization protocol allows the safe readministration of a medication after certain types of immediate hypersensitivity. However, we demonstrated that a new 10-step, 1-solution desensitization protocol using antihistamine and leukotriene receptor antagonist as premedications, which was effective and safe in a patient with hypersensitivity. We report a 13-year-old boy with Gorham-stout syndrome who was presented with newly acquired albumin anaphylaxis and successfully treated with the 10-step rapid drug desensitization protocol.

(Allergy Asthma Respir Dis 2017;5:117-120)

**Keywords:** Drug hypersensitivity syndrome, Anaphylaxis, Immunologic desensitization

## 서 론

약물의 반복 투여는 과민반응과 아나필락시스를 유발할 수 있다. 이 경우 치료 원칙은 원인 약제의 회피 및 다른 약제로의 변경이지만 치료 과정에서 부득이하게 약제의 지속이 필요한 상황이다. 대표적인 경우로 항암제, 영상 검사용 조영제 및 인체 혈액유래 제제의 투여 등이 그에 해당된다.

고함스병(Gorham-Stout disease)은 뼈에서의 비정상적 림프관 증식으로 인한 골기질의 손실을 특징으로 하는 극희귀 질환으로 경과가 다양하고 정립된 치료법은 없다.<sup>1</sup> 병이 진행되는 경우 흉수의 지속적 누출로 체액 소실, 저단백혈증 등이 나타나며, 소실된 체액과 단백을 보충해주지 않으면 생명 유지가 어려울 수 있다. 이러한 이유로 고식적이기는 하나 부족한 수액과 단백질의 보충 투여가 필수불가결하다.

저자들은 고함스병 치료 과정에서 발생한 알부민 아나필락시스

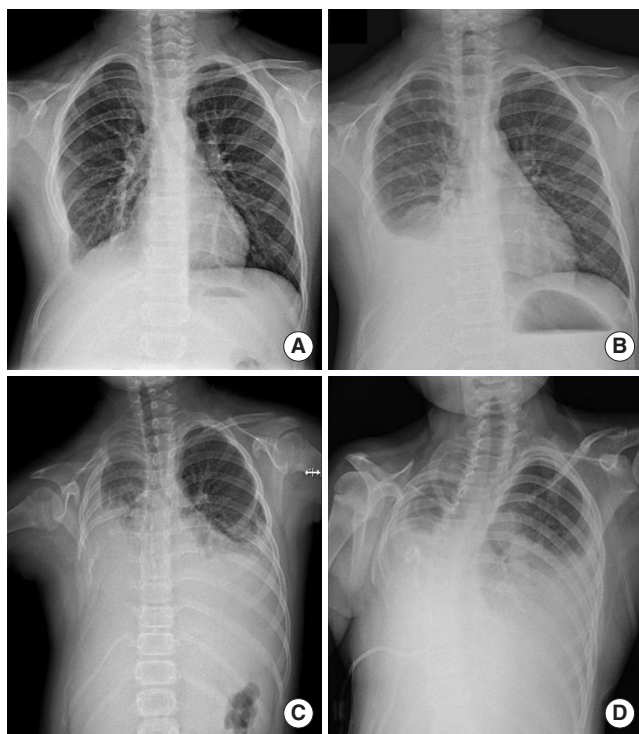
에 대해 탈감작요법을 적용하여 성공적인 알부민 투여를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

환자: 13세, 남자

주소: 알부민 투약 후 발생한 아나필락시스

**현병력:** 고함스병으로 2010년 진단받고 양측의 흉수가 반복되어 세 차례 흉관 삽관 및 흉수배액 병력이 있는 환자로 2015년 2월부터 저알부민혈증을 보여 알부민 대체 요법을 반복적으로 시행하고 있었다(Fig. 1). 알부민 대체 요법 6회차 진행 시까지 특이 반응은 보이지 않았으나 비슷한 시기에 적혈구를 함께 수혈하였고, 7회차 알부민 투약 시에 두드러기, 오심, 일시적인 산소포화도 저하(Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.03 Immune system disorder - allergic reaction grade 2에 해당)<sup>2</sup>를 보였다. 이에



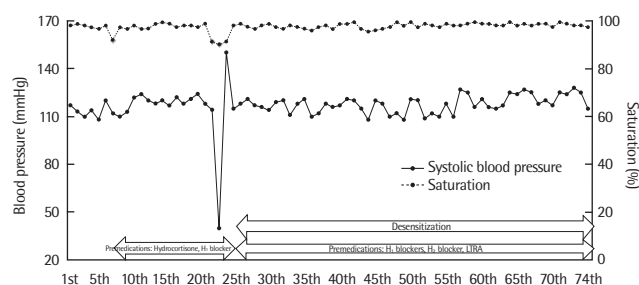
**Fig. 1.** Serial X-ray images show the gradual increase in the pleural fluid of both lung fields in 2010 (A), in 2012 (B), in February 2015 (C), and in December 2015 (D).

알부민 8회차 투약 시부터는 전처치로 hydrocortisone (Cortisolu 100 mg; Hanall Biopharma, Seoul, Korea)과 antihistamine (Chlorpheniramine maleate 4 mg; Jeil Jeyak, Daegu, Korea)을 사용하였고, 20회차 알부민 투약까지는 특이 반응을 보이지 않았다. 21회차 알부민 투약 시 갑자기 두드러기, 일시적인 산소포화도 저하 증상을 보여 투약 속도를 감량하였고, 이후 증상은 호전되었다. 다음날, 속도를 감량하여 22회차 알부민 투약을 시작한지 약 2시간 경과시점에 갑자기 호흡곤란, 자발 호흡 소실, 혈압저하, 의식소실을 보여 (CTCAE v.4.03 Immune system disorder – anaphylaxis grade 4에 해당)<sup>2</sup> 기관 삽관 후 소아중환자실에 입실하였다(Fig. 2).

**과거력:** 다른 약물에 대한 알레르기 병력은 없었고, 이전에 아토피 성향도 없었으며 알레르기 관련 검사는 시행한 바 없었다. 고합스병에 대하여 Pamidronate (Panorin 20 mg; Han Lim Pharm., Seoul, Korea), Peginterferon alfa-2b (Peg-intron Redipen 50 µg; MSD Korea, Seoul, Korea) 등의 약제를 사용하였으나, 지속적으로 골 손실이 발생하고 흉수가 반복되었다.

**가족력:** 환자의 아버지는 알레르기비염의 병력이 있으며, 어머니는 알레르기비염과 아스피린 및 페니실린 계열 항생제에 대한 두드러기가 발생한 기왕력이 있었다. 환자의 동생은 아토피피부염의 병력이 있다.

**신체검사 소견:** 키 144.1 cm (3rd–5th 백분위수), 몸무게 35.4 kg



**Fig. 2.** Hypotension and desaturation occurred after albumin injections, however, vanished after desensitization. LTRA, Leukotriene receptor antagonist. ◆ indicates symptoms of flushing or rash.

(3rd–5th 백분위수), 체질량지수  $17.1 \text{ kg/m}^2$  (10th–25th 백분위수)이며, 대근육 운동, 소근육 운동, 인지, 언어 및 사회성 평가에서 발달 지연은 보이지 않았다. 22회차 알부민을 투약할 당시 활력징후는 혈압 118/75 mmHg, 맥박 수 분당 120회, 호흡 수 분당 32회, 체온  $36.6^\circ\text{C}$ , 비강캐놀라  $3 \text{ L/min}$ 에서 산소포화도 97% 상태였고 의식은 명료하였다. 양측 호흡음은 저하되어 있었고 우측 흉관을 삽관하여 흉수 배액 중이며 심잡음 없이 심음은 규칙적이었다. 알부민 투약 2시간 후 갑자기 환자는 호흡곤란을 호소하며 산소포화도가 88%까지 저하되었고 혈압은 측정되지 않았으며 의식과 자발 호흡이 소실되었다.

**검사 소견:** 아나필락시스 쇼크 직후 시행한 말초혈액검사에서 백혈구  $9.24 \times 10^9/\text{L}$  (중성구 88.6%, 호산구 0.0%), 혈색소 10.0 g/dL, 혈소판  $178 \times 10^9/\text{L}$ 였다. 혈중 알부민 농도 2.8 g/dL였다. 트립타제 (tryptase) 0.1 µg/L (정상범위: 0–11.0 µg/L)이고 알부민에 대한 피부단자시험(skin prick test) 결과는 음성이었다. 이후 추가적인 피부단자시험과 피내반응검사는 시행하지 않았다.

**치료 및 경과:** 중환자실 입실 직후 epinephrine (0.01 µg/kg/min; Dai Han Pharm, Seoul, Korea)을 정맥주사 후에 증상이 호전되었으며, 23회차 알부민 투약 시에도 같은 양상의(CTCAE v.4.03 Immune system disorder – anaphylaxis grade 4에 해당)<sup>2</sup> 아나필락시스가 발생하여 epinephrine 0.01 mg/kg 근육주사 후에 호전되었다. 이에 전처치 약제를 ketotifen fumarate (Ketotifen 5 mL; Sama Pharm, Wonju, Korea), fexofenadine (Allegra 180 mg; Handok, Seoul, Korea), famotidine (Gaster 20 mg; Donga ST, Seoul, Korea), montelukast (Lukair 5 mg; CJ Health Care, Eumseong, Korea)로 변경하고, 새로운 탈감작 프로토콜(Table 1)을 적용하여 24회차 알부민을 정맥주사 하였는데 과민반응 없이 성공적으로 투약하였다. 첫 번째 탈감작 프로토콜의 성공 이후, 4개월 후인 74회차 알부민 투여 시까지 동일한 프로토콜을 적용하여 문제 없이 투약을 완료하였다. 상기 기간 동안 환자는 고합스병에 대해 림프관 조영술 및 색전술을 성공적으로 시행하였고, sirolimus (Rapamune 2 mg; Pfizer Pharmaceutical Korea, Seoul, Korea)를 투약한 후 더 이상

**Table 1.** Rapid desensitization protocol which was applied to this case

Concentration (mg/mL)	Rate (mL/hr)	Duration (min)	Volume (mL)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
20.0	0.1	15.0	0.025	0.5	0.5
20.0	0.2	15.0	0.050	1.0	1.5
20.0	0.4	15.0	0.100	2.0	3.5
20.0	0.8	15.0	0.200	4.0	7.5
20.0	1.2	15.0	0.300	6.0	13.5
20.0	2.5	15.0	0.625	12.5	26.0
20.0	5.0	15.0	1.250	25.0	51.0
20.0	10.0	15.0	2.500	50.0	101.0
20.0	20.0	15.0	5.000	100.0	201.0
20.0	30.0	179.9	89.95	1,799.0	2,000.0
Total	-	314.9	100.00	2,000.0	-

This new protocol needs only 1 kind of concentration of drug comparing with previous protocol which needed at least 3 kinds of gradual concentrated drug.

홍수가 발생하지 않아 74회차 알부민 투약 이후 추가 알부민 수혈이 필요 없었으며, 호흡곤란도 호전되어 퇴원 후 통원 치료 중이다.

## 고 찰

치료 과정에 있어 반복적인 약물 투여는 과민반응을 일으킬 수 있으며, 약물의 과민반응은 원활한 치료를 방해하는 큰 요소 중 하나이다. 이 때 치료 원칙은 기존 약제의 회피이나, 기저질환을 치료함에 있어 대체할 만한 약물이 없는 경우, 다른 약물들보다 월등한 치료 효과를 갖지만 과민반응의 정도가 생명을 위협할 정도는 아닌 경우, 혹은 탈감작으로 얻는 이득이 과민반응으로 인한 위험 부담보다 더 큰 경우 등에 있어 약물 탈감작 시도를 고려해 볼 수 있다.<sup>3</sup>

고함스병은 젊은 성인에서 호발하는 것으로 알려져 있으며 현재까지 전세계적으로 300여 정도 보고되어 있다. 고함스병은 기관 침범의 심각도에 따라 임상 양상이 다양하다.<sup>4</sup> 이번 증례의 환자에서는 과도한 골재흡수로 인한 골기질의 손실로 우측의 빗장뼈와 6-10번째 갈비뼈가 소실되었고, 홍수의 지속적 누출로 인하여 저단백혈증이 반복되었다. Pamidronate, peginterferon alfa-2b 등의 약제도 사용하였으나 병의 진행은 지속되어 알부민의 반복수혈이 필수적이었다. 물론 알부민의 반복 투여가 과민반응을 유발할 위험도 있으나, 실제 아나필락시스가 발생한 후에도 마땅한 대체 가능한 약제의 부재로 해당 제제를 사용할 수 밖에 없는 상황에서 탈감작을 통한 해결책을 시도하였다.

약물에 대한 탈감작은 소량에서부터 시작하여 점차 약물의 노출을 증가시키면서 약물에 대한 과민 상태로부터 벗어나는 것을 의미하는데, 비만 세포의 반응성을 낮추도록 유도함으로써 아나필락시스를 유발하는 과민성을 조절하는 기전이다.<sup>5</sup> 성공적인 약물 탈감작 프로토콜은 대부분 페니실린(penicillin), 세팔로스포린

(cephalosporin), 메로페넴(meropenem)과 같은 베타락탐(betalactam)<sup>3,5</sup> 계열의 항생제와 연관되며, 이외에도 항생제 중에서는 반코마이신(vancomycin),<sup>6</sup> 아미노글리코사이드(aminoglycosides), 설푼아마이드(sulphonamides),<sup>5</sup> 이소니아지드(isoniazid), 리팜피신(rifampicin), 에탐부톨(ethambutol)과 같은 항결핵제<sup>3</sup> 등이 보고되어 있다. 이외 백금계열의 일부 항암약제,<sup>7</sup> 단일클론항체(monoclonal antibody),<sup>8</sup> 인슐린(insulin),<sup>3,5</sup> 헤파린(heparin),<sup>5</sup> 디페록사민(deferoxamine),<sup>5</sup> 아스피린(aspirin)<sup>3</sup>과 같은 약물에서도 성공한 탈감작 사례들이 알려져 있다. 이러한 기존의 탈감작 사례들은 대개 농도가 다른 3-5종류의 용액으로 나누어 12-16단계로 투약 속도를 증량하며 성공한 것으로 보고되어 있다.<sup>6,9,10</sup>

혈액제제가 아나필락시스를 더 심하게 혹은 더 잦은 빈도로 유발한다고 할 수는 없지만<sup>11,12</sup> 이번 증례는 특이하게도 알부민 제제가 아나필락시스를 유발한 점에서 주목할 만하다. 이에 대한 전처치로써 초반에는 하이드로코티손과 항히스타민제 투약 후에 과민반응이 효과적으로 조절되었으나, 이후에는 전처치 후에도 과민반응이 조절되지 않아 탈감작요법을 고려하게 되었다. 이번 증례의 환자가 투여 받은 알부민 제제의 주성분은 사람혈청알부민으로, 주성분의 50-75분의 1 수준의 첨가제 성분이 있었으나 이에 의한 영향은 배제할 수 없었다.

이번 증례에서는 흥미롭게도 알부민 제제에 대하여 트립타제와 피부단자시험 결과가 모두 음성으로 확인되었고, 초기에는 함께 투여하였던 적혈구 제제의 영향과도 구분이 어려워 진단에 의구심이 드는 상황이었다. 하지만 IgE mediated 즉시형 반응인 전형적 아나필락시스가 아니거나, 증상 발생 후 동일 약제 반복 사용 중에 충분한 시간 간격을 두지 못하고 검사를 시행한 탓에 검사 결과가 위음성으로 확인되었을 가능성을 고려하였다. 현실적으로 알부민 수혈의 빈도가 잦아 중단 후 검사는 불가능한 상황이었고, 같은 사유로 피내반응검사도 시행하지 못하였다. 아나필락시스와 아나필락시스양 반응을 구분하지 않고 임상적인 양상으로 진단하는 최근 추세에 맞춰 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre에서 제시한 인과관계 평가 방법에 따르면 본 증례는 알부민 투약 직후 증상 발현으로 인한 시간적 관련성, 재투약 시 동일 증상 반복되며 다른 약제 혹은 제제에 의한 가능성은 낮은 조건들을 만족하기에 인과성 평가에서 “확실함 (certain)”에 해당하는 것으로 판단된다.<sup>13</sup>

기존의 탈감작 프로토콜에서는 농도를 달리한 3종류 이상의 용액을 투약 속도를 증량하며 10단계 이상으로 나누어 투약해왔으며 이는 반코마이신<sup>6</sup>을 비롯한 광범위항 약제에 두루 적용되고 있다. 이번 증례에서는 기존과 다른 탈감작 프로토콜을 적용하였는데, 기존의 프로토콜을 적용했어도 탈감작에 성공했는지 모른다. 하지만 기존 요법은 시행 중에도 부작용이 종종 발현되고, 실질 투약 방법이 복잡하여 투약 준비 및 시행에 많은 의학적 자원이 필요하



여 해당 질환에서 오랜 기간 반복하여 적용하는 데에는 무리가 있었다. 이에 이번 증례에서는 1가지 농도의 알부민 용액을 10단계에 걸쳐 0.1 mL/hr의 속도에서 시작하여 이상반응 여부를 평가하며 15분씩 점진적으로 투약 속도를 2배씩 증가시키는 방법을 적용하였고, 최고 속도 30 mL/hr로 나머지 용량을 모두 투약하여 총 315분 동안 100 mL의 20% 알부민을 성공적으로 투약하였다. 같은 프로토콜로 51회 동안 추가 투약하였으나 부작용은 보이지 않았다. 이로 인해서 기존의 탈감작 프로토콜에서는 3종류 이상의 농도를 달리한 용액을 만드는데 많은 자원이 필요하나, 새로운 프로토콜에서는 기존의 용액을 유지하여 사용할 수 있다는 점에서 장점을 보였다. 이와 같은 새로운 프로토콜은 다른 질환으로의 확대 적용 가능성도 예상해 볼 수 있다.

다양한 약물들의 과민반응과 탈감작 사례들이 알려져 있지만, 알부민에 대한 과민반응 사례는 보고된 바가 극히 드물다. 기존에 보고된 알부민에 의한 아나필락시스 사례<sup>14,15</sup>들은 수술 도중 발생한 혈량저하증을 치료하는 과정에서 발생하였으며, 대체 제제를 사용할 수 있어 진단과 증상에 대한 처치에 초점을 맞추었다. 반면에, 이번 증례에서는 알부민을 대체할 수 있는 약물이 없어 향후 반복적인 투약에 대한 계획에 더 중점을 두었다. 특히, 기존 문헌 중에서는 소아에서 알부민에 의한 아나필락시스 사례나 탈감작 시행 사례가 보고된 적은 없었다. 이번 증례에서는 고함스병의 악화로 저알부민혈증이 반복되어 알부민 수혈 이외 대체 방법은 없었던 환자가, 하이드로코티손과 항히스타민제 전처치 투약에도 불구하고 21번째 투약 시점 이후부터 갑자기 호흡곤란, 혈압저하, 의식 소실, 자발 호흡 소실 등의 아나필락시스 반응을 보였다. 전처치 약제를 항히스타민제, 류코트리엔 길항제로 변경하고, 같은 농도의 알부민 100 mL를 1종류만으로 속도를 달리하여 10단계에 걸쳐 총 315분 동안 이상반응 없이 투약을 완료하였다. 이는 탈감작요법을 알부민 투여에 성공적으로 적용한 사례이다.

이처럼 알부민 투약이 반드시 필요하나 이를 대체할 수 있는 다른 약물이 없는 상황에서 1가지 농도의 약제를 10단계에 걸쳐 투약한 새로운 프로토콜로 소아에서 탈감작을 성공한 사례로써 본 증례는 의미를 가지며, 다른 약제에서의 프로토콜 적용도 함께 기대되는 바이다.

## REFERENCES

1. Yoon JY, Lee JE, Park SW, Kang MJ, Lee YA, Yang SW, et al. Pamidronate treatment in 9-year-old boy diagnosed with gorham disease. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2011;16:189-92.
2. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Ver. 4.0 [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [cited 2016 Aug 5]. Available from: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/Archive/CTCAE\\_4.0\\_2009-05-29\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf).
3. Thong BY. Clinical applications of drug desensitization in the Asia-Pacific region. *Asia Pac Allergy* 2011;1:2-11.
4. Dellinger MT, Garg N, Olsen BR. Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone* 2014;63:47-52.
5. Gruchalla RS. Acute drug desensitization. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 4:63-4.
6. Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2001;35:1458-64.
7. Li Q, Cohn D, Waller A, Backes F, Copeland L, Fowler J, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol* 2014;135:90-4.
8. Ataca P, Atilla E, Kendir R, Bavbek S, Ozcan M. Successful desensitization of a patient with rituximab hypersensitivity. *Case Reports Immunol* 2015; 2015:524507.
9. Won HK, Moon SD, Shim JS, Chung SJ, Kim GW, Kim SJ, et al. Successful rapid desensitization for cetuximab-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:294-6.
10. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
11. Hendrickson JE, Roubinian NH, Chowdhury D, Brambilla D, Murphy EL, Wu Y, et al. Incidence of transfusion reactions: a multicenter study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication. *Transfusion* 2016;56:2587-96.
12. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:419-23.
13. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. Uppsala (Sweden): Uppsala Monitoring Centre; [cited 2016 Aug 5]. Available from: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.
14. Fujita A, Kitayama M, Hirota K. Anaphylactoid shock in a patient following 5% human serum albumin infusion during off-pump coronary artery bypass grafting. *J Anesth* 2007;21:396-8.
15. Abdel-Aziz S, Abdelnaem E, Kumar N, Ismael M. Anaphylactoid shock with infusion of 5% albumin in a patient under general anesthesia. *Open J Anesthesiology* 2012;2:214-6.