

세 가지 이상의 항혈소판제 약물과민반응 환자에서 성공적인 급속 순차적 탈감작요법 1예

김건우,^{1,2,3} 강성윤,^{1,2,3} 손경희,^{1,2,3} 김세훈,^{1,2,3} 조상현,^{1,2} 민경업,^{1,2} 장윤석,^{1,2,3}¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, ³분당서울대학교병원 내과

Successful sequential desensitization in a patient with drug hypersensitivity to three kinds of antiplatelet agents

Gun-Woo Kim,^{1,2,3} Sung-Yoon Kang,^{1,2,3} Kyoung-Hee Sohn,^{1,2,3} Sae-Hoon Kim,^{1,2,3} Sang-Heon Cho,^{1,2} Kyung-Up Min,^{1,2} Yoon-Seok Chang^{1,2,3}¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Antiplatelet agents, such as aspirin, clopidogrel, and cilostazol, are essential for the treatment and prevention of cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases. A 53-year-old male with aspirin hypersensitivity developed dizziness, which was caused by severe stenosis of the left vertebral artery. Clopidogrel was administered, but discontinued due to generalized urticaria and angioedema. As an alternative drug, cilostazol was administered, but discontinued again because of the same adverse reactions. Desensitization was planned as other alternative antiplatelet agents were not available. Initially, aspirin desensitization was successfully performed. One day after aspirin desensitization, clopidogrel desensitization was sequentially done successfully. After a few months, cilostazole desensitization was performed. During the follow-up period, he had to stop aspirin and cilostazol twice to prevent the risk of bleeding after a procedure and an operation. After discontinuing medicines, sequential desensitization of aspirin and cilostazol was successfully performed. Physicians should be aware that drug hypersensitivity could be induced by various kinds of antiplatelet agents and that desensitization could be the treatment of choice unless alternative medicines are available.

(Allergy Asthma Respir Dis 2016;4:374-377)

Keywords: Immunologic desensitization, Aspirin, Clopidogrel, Cilostazol, Drug hypersensitivity

서론


항혈소판제는 혈소판 응집을 억제하여 항응고 효과를 나타내는 약물로 뇌혈관 질환, 심혈관 질환 및 말초혈관 질환의 치료와 예방 목적으로 빈번히 사용된다.¹ 일반 인구에서 항혈소판제 과민반응 발생률은 아스피린(aspirin) 0.6%–2.5%, 클로피도그렐(clopidogrel) 4%–6%로 보고되고 있으며, 실로스타졸(cilostazol)에 대한 과민반응은 매우 드물다.²⁻⁴ 한 사람이 두 가지 이상의 항혈소판제에 과민반응을 보이는 경우는 굉장히 드물며 또한 그 발생률도 알려져 있지 않다.⁵ 약물 과민반응의 증상은 경증의 피부 반응부터 중증의 아나필락시스(anaphylaxis)까지 다양한 반응으로 나타난

다.⁶ 이러한 경우 의심 약물을 중단하고 추후 회피하는 것이 일반적이나 다른 안전한 대체약제가 없고 치료를 위해 꼭 필요한 약물이 라면 탈감작(desensitization)을 시행할 수 있다.⁶ 저자들은 작용기전이 서로 다른 3종류의 항혈소판제에 모두 과민반응을 보이는 환자를 경험하였으며, 이에 급속 순차적 탈감작요법을 통한 성공적인 약물 재투여가 가능하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 김OO, 53세, 남자

주소: 약물 복용 후 발생한 발진, 두드러기, 혈관부종

Correspondence to: Yoon-Seok Chang  <http://orcid.org/0000-0003-3157-0447>
Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital,
82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel: +82-31-787-7023, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: addchang@snu.ac.kr
Received: January 11, 2016 Revised: March 10, 2016 Accepted: June 13, 2016

© 2016 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/>).

현병력: 내원 30년 전부터 아스피린 복용 후 전신의 두드러기 및 눈, 코, 입술, 귀 부위에 혈관부종이 있어 진통소염제를 철저히 회피하였고 아세트아미노펜에는 특이 증상이 없었던 환자는, 내원 4주 전 갑자기 발생한 어지러움으로 타 병원을 방문하였다. 이때 시행한 뇌 자기공명영상에서 좌측 척추동맥이 좁아진 소견이 발견되어 대퇴동맥을 통해 좁아진 뇌동맥 부위에 혈관성형술을 시행 받았다. 시술 후 아스피린 과민반응 과거력을 고려하여 클로피도그렐 75 mg을 복용하였다. 복용 1시간 후 몸통과 등 부위의 간지러움을 호소하였고, 3시간 후 얼굴, 눈, 입술 부위의 혈관부종 및 전신으로 두드러기가 진행하여 항히스타민제 피프린히드리네이트(piprin-hydrinate) 2 mg을 근주하였다. 증상 소실 후(클로피도그렐 복용으로부터 15시간 후) 실로스타졸 25 mg (상용량의 4분의 1) 소량 복용을 시도해 보았으나 피부 간지러움, 두드러기, 혈관부종 등 동일한 증상이 발생하여 투약을 중단하고, 본원 뇌신경센터로 전원되어 알레르기내과로 의뢰되었다.

과거력: 천식, 알레르기비염, 꽃게 및 벵데기 음식 알레르기, 고혈압, 지방간이 있었다.

가족력: 특이 사항 없음

진찰 소견: 혈압 147/93 mmHg, 맥박 수 분당 82 회, 호흡수 분당

20회, 체온 36.5°C.

검사 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 14.2 g/dL, 백혈구 7,400/μL (호산구 6.2%), 혈소판 289,000/μL, 혈액요소질소 10 mg/mL, 크레아티닌 0.81 mg/dL이었고, 간기능검사는 정상이었다. 총 IgE 588 IU/mL, multiple allergen simultaneous test 검사에서 계(class 3), 수중다리진드기(class 3), 집먼지진드기(class 2) 양성을 보였다. 뇌 자기공명영상에서 좌측 척추동맥 제3분절 및 4분절 접합부위에서 심한 협착이 관찰되었다.

경과 및 치료: 뇌신경센터에서는 치료를 위해 아스피린과 다른 항혈소판제 한 가지를 동시에 사용하길 원하였다. 병력을 바탕으로 아스피린, 클로피도그렐, 실로스타졸에 모두 급성 과민반응이 있는 것으로 판단하였고 탈감작을 진행하기로 하였다. 입원 1일째 탈감작 프로토콜(Table 1)에 따라 아스피린 복용을 시작하였다. 백분의 1의 용량(1 mg)부터 시작하여 30분 간격으로 2배씩 용량을 증량하였다. 탈감작 진행 중 입술 주위의 붓는 느낌, 등 부위의 경미한 간지러움을 호소하였으나 육안상의 변화는 없었으며, 이후 용량 증량에도 증상 악화는 없어 탈감작을 계속 진행하였다. 총 8단계를 거쳐 최종 100 mg 투여를 성공적으로 마쳤다. 다음날인 입원 2일째 아스피린 100 mg을 복용하였고 특이한 과민반응은 관찰되지 않았다. 입원 3일째 아스피린 100 mg 복용과 함께 클로피도그렐 탈감작을 시행하였다. 탈감작 프로토콜(Table 2)에 따라 0.02 mg (약 2 만분의 일)부터 시작하여 30분 간격으로 2배씩 용량을 증량하였다. 탈감작 진행 중 양쪽 눈 주위, 입술 주위의 붓는 느낌을 호소하였으나, 육안상의 뚜렷한 변화가 없고 용량 증량에도 증상의 악화를 보이지 않아 탈감작을 지속하였다. 총 13단계로 진행된 탈감작을 통해 클로피도그렐 75 mg 투여를 성공적으로 마쳤다. 입원 4일째 투여한 아스피린 100 mg, 클로피도그렐 75 mg 투여에 특별한 과민반응을 보이지 않았으며, 이후 규칙적인 복용을 통해 환자 약물 복용을 유지 할 수 있었다. 18개월 경과 후 클로피도그렐에서 실로스타졸로의 약제 변경을 위해 입원하여 실로스타졸 탈감작(Table 3)을 성공적으로 진행하였다.

이후 대장 용종 제거, 발치, 지방종 제거 수술 전 출혈 등의 합병

Table 1. Aspirin desensitization protocol

Step	Time (min)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	30	1	1
2	30	2	3
3	30	4	7
4	30	8	15
5	30	16	31
6	30	32	63
7	30	64	127
8	30	100	227

Table 2. Clopidogrel desensitization protocol

Step	Time (min)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	30	0.02	0.02
2	30	0.04	0.06
3	30	0.08	0.14
4	30	0.16	0.30
5	30	0.32	0.62
6	30	0.6	1.22
7	30	1.2	2.42
8	30	2.5	4.92
9	30	5	9.92
10	30	10	19.92
11	30	20	39.92
12	30	40	79.92
13	30	75	154.92

Table 3. Cilostazol desensitization protocol

Step	Time (min)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	30	0.2	0.2
2	30	0.4	0.6
3	30	0.8	1.4
4	30	1.6	3.0
5	30	3.2	6.2
6	30	6.4	12.6
7	30	12.8	25.4
8	30	25.0	50.4
9	30	100	150.4

중 예방 목적으로 아스피린, 실로스타졸을 중단해야만 하는 상황이 2차례 발생하였다. 시술 및 수술 완료 후 과거의 탈감작 프로토콜을 참고하여, 첫날 아스피린 탈감작 후, 익일 실로스타졸 연속 탈감작(sequential desensitization)을 재차 시행하였으나 2차례 모두 특별한 부작용은 없었다. 또한 외래 경과 관찰 중 환자는 조영제 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography) 5회, 조영제 자기공명영상(magnetic resonance imaging) 2회, 뇌혈관 조영술 2회 시행하였으나 조영제 과민반응은 없었다. 현재 4년째 경과 관찰 중이며 아스피린, 실로스타졸을 복용하며 특별한 과민반응은 보이지 않고 있다.

고 찰

World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology의 정의에 의하면 과민반응(hypersensitivity)이란 정상인에서 용인되는 일정량의 자극에 노출되더라도, 객관적으로 재현 가능한 증상 또는 징후가 나타나는 경우를 말한다.⁷ 과민반응은 면역학적, 비면역학적 기전에 의해 발생되며 이런 자극이 약물일 경우 약물과민반응(drug hypersensitivity)이라 불린다.⁷

전세계적으로 대뇌 주요 혈관의 죽상경화성 협착은 뇌경색의 가장 흔한 원인이다. 특히 아시아인의 죽상경화성 협착에 따른 뇌경색 발생률은 30%~50%로 서양인에 비해 높으며, 이러한 뇌경색 예방 및 치료에 있어 아스피린은 가장 선호되는 항혈소판제이다.⁸ 아스피린은 cyclooxygenase-1 (COX-1)의 비가역적인 억제제로써 thromboxane A2의 생합성을 막아 혈소판응집을 억제한다.² 아스피린 과민반응의 기전은 명확하지 않으나, COX-1 차단에 의해 prostaglandin E2 생산이 줄고 오히려 아라키돈산의 다른 중요 대사 경로인 5-lipoxygenase 경로가 우세해져 과다 생산된 류코트리엔(leukotriene)에 의해 과민반응이 발생하는 비면역학적인 기전(두드러기, 혈관부종, 천식 악화, 폐렴, 무균성 뇌막염, 신장염)과 제 1-4형 면역학적 기전(두드러기, 혈관부종, 아나필락시스, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 혈청병, 접촉성 피부염, 약물과민증후군, 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증후군)에 의해 과민반응이 발생할 수 있다.^{2,5,9,10} 아스피린 과민반응의 진단은 병력, 증상 발생 시간 및 양상, 약물 복용력 등 병력 청취 및 필요한 경우 유발 시험(경구, 비강 또는 기관지)을 통해 확인할 수 있다.¹¹ 아스피린 과민반응이 있는 환자에 있어서 항혈소판제 사용이 필요한 경우 대체약물(thienopyridine계: clopidogrel, ticagrelor, prasugrel)사용을 고려할 수 있으나,¹² 본 증례와 같이 대체약물에도 과민반응을 보이며 아스피린이 효과적 치료를 위해 반드시 필요한 경우 탈감작을 시행할 수 있다.

클로피도그렐은 혈소판의 아데노신아인산 수용체(adenosine diphosphate receptor)를 차단하여 혈소판의 응집을 차단한다. 클로피도그렐은 아스피린 과민반응을 보이는 환자에서 대체약물로 사

용되거나 심혈관 질환자의 관상동맥성형술 및 스텐트 삽입술 후 또는 뇌경색 예방을 위한 이중 혈소판제 치료(dual antiplatelet therapy)로 아스피린과 함께 처방된다.^{13,14} 과민반응 증상은 대개 피부 증상이 가장 흔하며 약물 복용으로부터 6일 후 발생하는 경우가 많다. 그 외 드물지만 혈전성 혈소판 감소 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura), 아나필락시스 등의 중증 반응도 보고되고 있다.^{15,16} 클로피도그렐 과민반응은 세심한 임상적 병력 청취를 통해 진단되며, 특히 약물 중단으로 증상이 호전되고 재투여에 따른 증상 재발 여부가 진단에 결정적이다.¹⁵ 피부반응검사를 통해 확진하였다는 증례보고가 1예 있으나 과민반응에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않다.¹⁶ 다른 티에노피리딘(thienopyridine)계의 티클로피딘(ticlopidine), 프라스그렐(prasugrel)로의 교체는 구조적인 유사성에 따른 교차반응 가능성이 있어 클로피도그렐 탈감작을 고려할 수 있다.¹⁷

실로스타졸은 포스포디에스테라제(phosphodiesterase) 3 억제제로 작용하여 혈소판 응집을 막는다. 실로스타졸 과민반응의 정확한 기전은 알려져 있지 않으며, 피부발진, 간지러움 외 약물과민증후군, 독성표피괴사증후군 등의 약물과민반응 증례가 드물게 보고되고 있다.¹⁴ 이 증례는 아스피린과 클로피도그렐, 실로스타졸에 모두 과민반응을 보인, 이전에 보고가 된 적이 없는 매우 드문 증례이다.

이 증례의 환자는 뇌동맥 혈관성형술 후 바로 이중 혈소판제 치료(dual antiplatelet therapy)가 필요하였기에 탈감작요법을 시도하였다. 탈감작은 저농도부터 일정 시간 간격으로 용량을 점진적으로 증량하여 일시적 불응을 유도해 목표 농도의 약제를 재투여하는 방법이다.^{16,14} 탈감작의 기전 및 분자학적 표적에 대해 명확히 알려진 바는 없으나, 비만 세포 및 호염기세포를 타겟으로 하여 탈감작을 시행하는 동안 점차적으로 매개체를 분비하게 한다는 가설, 탈감작을 시행하는 동안 항원이 고친수성 IgE 수용체에 결합은 하지만 교차결합을 하지 못하게 하고 또한 수용체의 빠른 내재화를 통해 항원과의 결합을 억제하여 비만 세포가 반응하지 않게 한다는 가설, 탈감작을 시행하는 동안 류코트리엔 및 트립테이즈(trypsinase)를 감소시킨다는 가설 등이 제시되고 있다.⁶

아스피린 및 클로피도그렐에 관한 탈감작 프로토콜은 다수의 증례보고를 통해 잘 알려져 있다.^{12,14,17} 아스피린 탈감작 프로토콜은 10~20분 간격으로 10회 경구 투약법, 15분 간격 7회 경구 투약법, 3시간 간격 1일 3회 총 2일 경구 투약법, 30분 간격 4회 이후 2시간 간격 2회 총 6회 경구 투약법,⁵ 30분 간격 9회 정맥 투약법 등이 알려져 있다.¹² 이번 증례에서는 아스피린 경구 약물을 이용하여 30분 간격 8회 투여(Table 1) 방법을 통해 아스피린 탈감작에 성공하였다. 클로피도그렐 탈감작 프로토콜은 30분 간격 15회 경구 투약법,³ 15분 간격 11회 경구 투약법,⁵ 1시간 간격 1일 5회 총 2일 투약법¹⁴ 등이 알려져 있다. 이번 증례의 환자는 30분 간격 13회 경구 투약

Table 4. Time interval of desensitization

Desensitization	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	BTR
1st (2011.4.5)	Aspirin desensitization (Table 1)	-	Clopidogrel desensitization (Table 2)	-	No
2nd (2014.5.8)	Aspirin desensitization (Table 1)	Cilostazol desensitization (Table 3)	-	-	No
3rd (2015.10.21)	Aspirin desensitization (Table 1)	Cilostazol desensitization (Table 3)	-	-	No

BTR, break through reaction.

로 클로피도그렐 상용량 투여에 성공하였다(Table 2). 실로스타졸 탈감작 프로토콜은 알려져 있지 않아 30분 간격 9회 경구 투여 방법으로 탈감작에 성공하였다(Table 3). 탈감작의 시작 용량, 탈감작 단계 수, 각 단계 사이의 시간 간격, 총 탈감작 소요 시간은 명확히 정해진 기준은 없으나 임상 상황에 맞게 알레르기 전문의의 판단에 따라 적절히 수정하여 시행할 수 있다.⁶

탈감작 효과는 치료 기간 동안 규칙적인 약물 투약으로 유지 가능하다. 이 효과는 약물 중단 후 수시간에서 수일 이내 사라지며 이후 약물 과민반응이 다시 재발할 수 있어 이런 경우 다시 탈감작 요법을 시행해야 한다.

동시에 여러 약물을 탈감작할 경우 시간 간격은 일반적으로 정해져 있지 않다. Fernando와 Assaad⁵는 아스피린, 클로피도그렐 약물과민반응 환자에서 아스피린 탈감작 시행 3일 후 클로피도그렐 연속 탈감작에 성공하였고, Lee 등¹⁸은 4가지 항결핵약제 과민반응 환자에서 이를 간격으로 탈감작을 시행하여 성공한 증례를 보고한 바 있다. 이번 증례에서는 격일 및 익일에 걸쳐 순차적으로 탈감작을 성공하였고, 동시에 여러 약물에 대한 탈감작이 필요한 경우 탈감작 시간 간격으로 참고할 수 있겠다(Table 4).

작용기전이 서로 다른 3종류의 항혈소판제에 과민반응을 보인 환자에 대해 순차적 연속적 탈감작을 통해 성공적인 약물 투여가 가능하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Hofmeier KS. Hypersensitivity reactions to modern antiplatelet and anti-coagulant drugs. *Allergo J Int* 2015;24:58-66.
- Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
- Campbell KL, Cohn JR, Savage MP. Clopidogrel hypersensitivity: clinical challenges and options for management. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3:553-61.
- Kang SY, Kim JY, Kim MY, Lee SY, Kim MH, Kim TW, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by cilostazol and carbamazepine. *J Dermatol* 2012;39:723-4.
- Fernando SL, Assaad NN. Rapid and sequential desensitization to both aspirin and clopidogrel. *Intern Med J* 2010;40:596-9.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
- Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, Chimowitz MI. Treatment of atherosclerotic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2009;40:2257-61.
- Kim CW. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Korean J Med* 2014;87:659-64.
- Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:13-21.
- Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3-10.
- Woessner KM. Aspirin desensitization for cardiovascular disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:314-22.
- Makkar K, Wilensky RL, Julien MB, Herrmann HC, Spinler SA. Rash with both clopidogrel and ticlopidine in two patients following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Ann Pharmacother* 2006;40:1204-7.
- Fajt M, Petrov A. Clopidogrel hypersensitivity: a novel multi-day outpatient oral desensitization regimen. *Ann Pharmacother* 2010;44:11-8.
- Felix-Getzik E, Sylvia LM. Prasugrel use in a patient allergic to clopidogrel: effect of a drug shortage on selection of dual antiplatelet therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:511-3.
- Lokhandwala J, Best PJ, Henry Y, Berger PB. Allergic reactions to clopidogrel and cross-reactivity to other agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:52-7.
- Chin N, Rangamuwa K, Mariasoosai R, Carnes J, Thien F. Oral antiplatelet agent hypersensitivity and cross-reactivity managed by successful desensitisation. *Asia Pac Allergy* 2015;5:51-4.
- Lee AR, Kim SJ, Kim J, Park JH, Lee JK, Kim JY, et al. Successful desensitization for antitubercular drugs. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:395-9.