

에페리손에 의한 즉시형 과민반응 증례 보고

강동윤,¹ 이진,¹ 손경희,² 강성윤,² 조윤숙,³ 강혜련^{1,2}¹서울대학교병원 약물유해반응감시센터, ²서울대학교 의과대학 내과학교실, ³서울대학교병원 약제부

A case series of eperisone-induced immediate hypersensitivity

Dong Yoon Kang,¹ Jin Lee,¹ Kyoung-Hee Sohn,² Sung Yoon Kang,² Yoon Sook Cho,³ Hye-Ryun Kang^{1,2}¹Drug Safety Monitoring Center, Seoul National University Hospital, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul;³Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Eperisone is a widely used muscle relaxant and believed to be relatively free of adverse drug reactions. However, a rare case of fatal anaphylaxis has been reported in the literature. Poor awareness due to its rarity and combined administration with other drugs are the major hurdles in diagnosing eperisone-induced anaphylaxis. We experienced 3 cases of immediate hypersensitivity reaction occurring after eperisone administration. Case 1, a 63-year-old female, was admitted via the Emergency Department with urticaria, generalized erythroderma, sore throat, chest discomfort, and dyspnea within 1 hour after administration of common cold remedy. Case 2, a 58-year-old male, visited our allergy clinic to detect culprit drugs. He experienced itching, urticaria, hypotension for several hours after administration of the pills for back pain in the last 3 years. Case 3, a 58-year-old male developed urticaria and dyspnea after administration of medication for a headache. He also experienced urticaria and facial edema after administration of the common cold remedy. Among the medications, eperisone hydrochloride was proven as the culprit drug and others were excluded through oral provocation tests. We advised them to avoid eperisone and issued drug safety card. Clinicians should be aware that eperisone hydrochloride is a potential culprit agent of fatal anaphylaxis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:228-231)

Keywords: Eperisone, Neuromuscular agents, Immediate hypersensitivity, Anaphylaxis

서 론

진통제 및 중추성 근이완제로 널리 사용되고 있는 eperisone (4'-ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone hydrochloride)은 다른 계열의 진경제(antispasmodics)에 비해 효능이 뛰어나고 약물 유해반응이 상대적으로 드물어 근육통 및 재할 치료에 흔히 처방된다.¹⁻⁴ 하지만 일부에서는 eperisone에 의한 알레르기 반응의 발생이 보고되고 있으며,⁵⁻⁷ 생명을 위협하는 아나필락시스 사례도 드물게 보고되고 있다.⁸⁻¹⁰ Eperisone은 비스테로이드성 소염진통제나 항생제 등 상대적으로 약물 알레르기가 빈번한 다른 약물과 병용하는 경우가 많기 때문에 알레르기 증상 발생 시 원인 약제로 진단되지 않는 경우가 있어 예방에 어려운 점이 있다. 이에 저자들은 여러 약물을 병용투여 후 아나필락시스를 경험한 사례들에서 경구

유발검사를 통해 eperisone을 원인 약제로 확인하였기에 eperisone 아나필락시스에 대한 경각심을 높이기 위해 보고하는 바이다.

증례 1

환자: 여자 63세, 박OO**주소:** 전신 발적과 호흡곤란

현병력: 감기약 복용 1시간 후 두드러기, 부종, 인후통, 흉통 증상 발생하여 인근 병원에서 chlorpheniramine, dexamethasone 투여했으나 증상이 호전되지 않아 응급실을 방문하였다. 도착 당시 전신 발적과 함께 호흡곤란 및 목부터 가슴까지 이르는 통증과 삼킴 장애를 호소하였다.

과거력: 전자궁 적출술 시행 후 여성 호르몬제 복용. 고혈압으로

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 the regional pharmacovigilance center in 2016.

Received: September 21, 2016 Revised: October 28, 2016 Accepted: November 2, 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/>).

항고혈압약제 복용

가족력: 특이사항 없음.

알레르기력: 다시마 섭취 후 두드러기 발생. 감기약 복용 후 여러 차례 두드러기를 경험한 바 있음.

진찰 소견: 혈압 168/70 mmHg, 맥박 수 분당 119회, 호흡 수 분당 20회, 체온 36.5°C, 산소포화도 97%였다. 의식 명료하였으며 눈꺼풀과 안면에 부종, 팔, 다리, 가슴에 광범위한 발적이 관찰되었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 6,900/ μ L (호산구 0.6%), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 261,000/ μ L였다. 심전도, 소변검사에서 특이 소견은 없었다.

치료 및 경과: 약물에 의한 즉시형 과민반응으로 판단하고, 후두부종과 기도폐쇄를 개선하기 위해 epinephrine 0.5 mg을 근육주사하고 정맥경로를 통하여 수액을 공급한 후 증상 및 활력징후가 호전되어 퇴원하였다. 이후 외래를 방문하여 원인약제를 확인하기 위해 경구유발검사를 시행하였다. 과거 두드러기가 발생한 감기약은 레녹스 정(loxoprofen sodium 68.1 mg), 엑소펜린 정(eperisone HCl 50 mg), 에취투 정(cimetidine 400 mg), 마그밀 정(magnesium hydroxide 500 mg), 세파클러 캡슐(cefaclor 250 mg)이었으며, 이번 아나필락시스 발생 전에는 아마돌 정(tramadol HCl 37.5 mg, acetaminophen 325 mg), 에릭손 정(eperisone HCl 50 mg), 정장생 캡슐(bacillus licheniformis 250 mg), 알스틴 정(azelastine HCl 1 mg), 심발타 캡슐(duloxetine HCl 33.7 mg)을 복용하였다. 두 차례의 과민반응 발생 전 동일하게 투여된 eperisone을 원인약제로 의심하였으며, aspirin, acetaminophen, celecoxib의 안전성을 확인하기 위해 경구유발검사를 시행하여 음성임을 확인하였다. 수일 후 원인약제로 의심된 eperisone으로 경구유발검사를 시행하였다. 이전 증상의 중증도를 감안하여 12.5 mg으로 복용을 시작하였고 50분에 손바닥 가려움증, 60분에 손바닥, 발바닥, 두피, 등 가려움증과 어지러움 오심 등의 증상이 발생하여 eperisone이 원인약제임을 확인하였다. 약물안전카드를 발급하고 향후 eperisone 재투여를 금지하도록 교육하였다.

증례 2

환자: 남자 58세, 박OO

주소: 두드러기와 저혈압

현병력: 3년 전 회전근개 손상으로 아세크론 정(aceclofenac 100 mg), 에페로신 정(eperisone HCl 50 mg), 돔피돈 정(domperidone maleate 12.72 mg)을 복용하고 알레르기 쇼크반응을 경험하였다. 한 달 전 요통에 대해 프로닥 정(nabumetone 500 mg), 셀벡스 캡슐(teprenone 50 mg), 뮤렉스 정(eperisone HCl 50 mg) 복용하고 소양증, 두드러기, 혈압 저하(80/40 mmHg), 의식소실 발생하여 응급실에서 치료 받았다. 2주 전 울트라셋 정(tramadol HCl 37.5 mg, ac-

etaminophen 325 mg), 셀벡스 캡슐(teprenone 50 mg), 뮤렉스 정(eperisone HCl 50 mg)으로 처방 변경하였으나 복용 20분경 가려움증, 두드러기, 변실금, 혈압 저하(80/50 mmHg)가 발생하여 응급실에서 치료받았다. 반복되는 아나필락시스에 대해 원인약제 확인을 위한 유발검사를 시행하기 위해 입원하였다.

과거력: 고혈압으로 항고혈압약제 복용.

가족력: 특이사항 없음.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 6,260/ μ L (호산구 1.9%), 혈색소 14.8 g/dL, 혈소판 228,000/ μ L였다. 심전도, 소변검사에서 특이 소견은 없었다.

경과: 세 차례의 과민반응 발생 전 동일하게 투여된 eperisone을 원인약제로 의심하였다. 먼저 aspirin, aceclofenac, acetaminophen/tramadol로 경구유발검사를 시행하여 음성임을 확인하였다. 원인약제로 의심된 eperisone 5 mg 투여 10분경에 전신 가려움 및 호흡곤란이 발생하여 아나필락시스의 원인약제임을 확진하였다. 약물안전카드를 발급하여 향후 eperisone 재투여를 금지하도록 교육하였다.

증례 3

환자: 남자 58세, 김OO

주소: 전신 두드러기와 호흡곤란

현병력: 5개월 전 두통에 대해 케롤에프 정(ibuprofen arginine 368.9 mg), 뮤렉스 정(eperisone HCl 50 mg), 아스피린 정(aspirin 500 mg), 크레스토 정(rosuvastatin calcium 10.4 mg), 스타브론 정(sodium tianeptine 12.5 mg)을 복용하고 15분 후 전신 두드러기, 호흡곤란 발생하였다. 한 달 전 감기약으로 키아제 정(streptokinase, streptodornase 10mg), 페인리스 정(tramadol HCl 37.5 mg, acetaminophen 325 mg), 케이페리 정(eperisone HCl 50 mg), 레보스톤 정(levosulpiride 25 mg), 코데날 정(guaifenesin 50 mg, chlorpheniramine maleate 1.5 mg, dihydrocodeine tartrate 5 mg, DL-methylephedrine HCl 17.5 mg)을 복용하고 30분 후 전신 두드러기, 얼굴부종이 발생하였다. 원인약제 확인을 위한 유발검사 위해 입원하였다.

과거력: 천식

가족력: 특이사항 없음.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 6,110/ μ L (호산구 2.5%), 혈색소 14.9 g/dL, 혈소판 225,000/ μ L였다. 심전도, 소변검사에서 특이 소견은 없었다.

경과: 두 차례의 과민반응 발생 전 동일하게 투여된 eperisone을 원인약제로 의심하였으며, 경구유발검사에서 aspirin, ibuprofen, acetaminophen에 음성반응을 보였으며, eperisone 25 mg 복용 50분 후 손발 가려움, 두드러기, 호흡곤란, 혈압저하(64/34 mmHg),

안면부종 등의 증상 발생하여 과민반응의 원인약제임을 확인하였다. 약물안전카드를 발급하여 향후 eperisone 재투여를 금지하도록 교육하였다.

고 찰

약물유해반응 중 면역학적인 기전에 의해 나타나는 일련의 과도한 반응을 약물알레르기라 한다. 특히, 투여 1시간 내에 발생하는 즉시형 반응은 비만 세포(mast cell)의 활성화에 따른 결과로 두드러기, 혈관부종, 비염, 기관지수축, 아나필락시스 등이 나타날 수 있는데, 매우 급격하게 진행하여 사망에 이를 수 있어 의학적으로 매우 중요하다. 여러 가지 약제 중 베타락탐계 항생제 또는 비스테로이드성 진통소염제와 같은 약제들이 즉시형 반응으로 나타나는 약물알레르기의 주요 원인약제로 꼽히지만, 매우 다양한 약제들이 드물게 즉시형 과민반응을 일으킬 수 있어 사례별로 정확한 원인약물을 확인하는 것이 재발방지를 위해 중요하다. 이번 증례보고에서는 여러 가지 약물을 복용한 후 나타난 즉시형 과민반응에 대해 경구유발검사를 시행하여 eperisone이 원인약제임을 확인하였다.

1980년대에 일본에서 Myonal이란 상품명으로 등장한 eperisone은 기존의 중추성 근이완제인 tolperisone과 동등한 효능을 보이며서 유해반응은 적고,¹¹ 다른 경구 근이완제인 baclofen에 비하여 상하지의 운동기능 회복과 관절 움직임 개선 등에 임상적으로 더 유용하고 약물유해반응이 적은 것으로 보고된 바 있어 현재 일본, 한국, 인도 등의 아시아 지역에서 여러 상품명으로 널리 사용되고 있다.¹²

Eperisone은 운동신경에 직접 작용해 활동전위를 과분극시켜 신경전도를 감소시키며 근방추의 민감도를 떨어뜨려 근긴장을 완화시킨다. 통증 발현 시 생성되는 Substance P에 대한 길항작용과 척수반사 억제 작용으로 통증반사를 차단해 진통효과를 나타내며, 칼슘 길항작용과 교감신경 흥분 억제작용으로 혈관을 확장하고 근혈류 장애를 개선시켜 근경축 상태로의 진행을 차단한다. 다른 근이완제에 비하여 근력의 약화, 쇠면, 진정, 현기증, 이명 등의 이상증상이 적으며 상대적으로 안전한 약제로 알려져 있다.¹³

Eperisone에 의한 약물유해반응은 주로 복부불편감, 오심, 구토, 식욕 감소, 소화불량, 설사, 변비 등 경미한 위장관 관련 증상이며 드물게 과도한 근육의 이완, 현훈, 기면증, 불면증, 피부발진 등이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.³⁴ Eperisone에 과민반응은 흔하지 않지만, 요통으로 eperisone을 복용하고 4시간 후 복부에 가려움과 작열감을 동반한 발진이 발생한 사례와 감기, 두통, 관절통으로 eperisone 복용 2시간 후 손에 홍반과 부종이 발생하여 전신으로 발진이 퍼진 사례가 보고되었으며,⁵⁶ 요통으로 이틀간 eperisone을 투약한 69세 여자에서 급성 전신성 발진 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis)이 발생한 사례도 보고된 바 있다.⁷

Eperisone과 유사한 구조인 tolperisone의 주사에 의한 아나필락

시스 발생이 처음 보고된 이후 eperisone에 의한 아나필락시스 발생 가능성도 제기되었으며,¹⁴ 최근 들어 몇몇 확인된 사례가 보고되었다.⁸⁻¹⁰ 국내에서는 어깨통증으로 eperisone과 diclofenac 등 진통제를 복용하고 전신두드러기, 혈관부종, 호흡곤란, 저혈압, 어지러움이 발생한 사례와 요통으로 eperisone과 meloxicam 등 진통제를 복용하고 혈관부종, 호흡곤란 등이 발생한 사례가 최초로 보고되었고,⁸ 경추 추간판 탈출증으로 eperisone을 복용하고 1시간 후 전신두드러기, 소양감, 어지러움, 저혈압, 후두부종, 의식소실 등의 증상이 발생한 사례가 보고된 바 있다.⁹ 최근에는 일개 대학병원에서 집계한 약물 유발 아나필락시스 사례에도 2건이 보고되었으며,¹⁵ 일본에서도 요통으로 eperisone과 loxoprofen을 복용하고 두드러기, 후두부종, 의식소실 발생한 사례가 있다.¹⁰ 이들 사례에서는 모두 유발검사로 eperisone이 원인 약제로 확인되었다. Eperisone이 과민반응을 일으키는 기전에는 몇 가지 가설이 있다. 첫째, eperisone이 생체 내에서 특정 대사산물로 변형되면 이 대사산물이 IgE 매개 반응을 일으킨다는 주장과, 둘째, eperisone에 의한 혈관확장 효과가 급속하게 나타나는 경우 이로 인해 과민반응과 두드러기 등이 발생한다는 것이다.¹⁶ 최근에는 IgE와 무관한 가성알레르기 반응으로 특정 수용체에 의해 비만 세포에서 히스타민이 분비되어 발생할 수 있다는 주장도 있다.¹⁷ 이번 사례들에서는 피부반응시험이나 호염기구 활성 검사 등을 시행하지 않았으므로 어떠한 기전에 의하여 아나필락시스가 발생하였는지 정확히 감별할 수는 없으나 경구 유발시험 시 과민반응 발생까지 50분 정도 시간이 소요되는 부분은 eperisone 자체가 아닌 변형된 대사산물에 의한 반응일 가능성을 의심할 수 있다. 또한 반복되는 노출로 알레르기 증상이 악화되어 아나필락시스까지 진행하는 부분은 IgE 매개에 의한 면역반응을 의심해 볼 수 있다.

약물에 의한 과민반응 및 아나필락시스는 그 빈도가 극히 낮고 미리 예측할 수 없으므로 1차 예방은 거의 불가능하다. 실제 임상에서는 과민반응이 발생한 사람에게 원인약제의 재투여를 피하여 2차 예방을 하는 것이 중요하다. 그러나 eperisone의 경우 대부분 사례들처럼 다른 약제와 함께 처방되고 흔히 함께 처방되는 비스테로이드성 소염진통제가 비교적 흔하게 두드러기, 혈관부종 혹은 아나필락시스 등의 약물유해반응을 일으키는 것으로 알려져 있어 과민반응이 발생 시 eperisone을 원인약제로 의심하기가 쉽지 않다. 이번 사례들 역시 공통적으로 최초 과민반응 발생 이후 eperisone을 원인약제로 의심하지 못해 재투여를 피하지 못하였다. 특히 첫 번째 사례의 경우 두드러기 등의 경한 과민반응이 발생했을 때 eperisone을 원인으로 의심하여 재투여를 피했다면 아나필락시스 발생을 예방할 수 있었을 것으로 생각한다.

Eperisone은 임상에서 환자가 근육 통증을 호소하는 경우 흔히 처방되는 약물로 국내에서는 2015년 상반기 전체 골격근이완제 처방액 199억 4,338만 원 중 eperisone의 처방액이 147억 1,419만 원

으로 전체 처방액의 약 74%를 차지할 정도로 널리 사용되고 있다.¹⁸ 현재까지의 보고들로 미루어볼 때 국내에서의 많은 사용에도 불구하고 약물유해반응의 빈도는 낮은 것으로 추정되며 아나필락시스 등 치명적인 증상의 발생은 그 중에서도 더욱 드물기에 임상에서는 eperisone에 의한 약물과민반응의 가능성을 간과할 가능성이 있다. 그러나 eperisone 역시 치명적인 유해반응이 발생할 수 있는 약물임을 인지하고 처방 및 유해반응 발생 시 주의를 기울여야 할 것이다.

REFERENCES

- Iwase S, Mano T, Saito M, Ishida G. Effect of a centrally-acting muscle relaxant, eperisone hydrochloride, on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Funct Neurol* 1992;7:459-70.
- Ochiai T, Ishida R. Pharmacological studies on 6-amino-2-fluoromethyl-3-(O-tolyl)-4(3H)-quinazolinone (afloqualone), a new centrally acting muscle relaxant. (II) Effects on the spinal reflex potential and the rigidity. *Jpn J Pharmacol* 1982;32:427-38.
- Cabitza P, Randelli P. Efficacy and safety of eperisone in patients with low back pain: a double blind randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:229-35.
- Bavage S, Durg S, Ali Kareem S, Dhadde SB. Clinical efficacy and safety of eperisone for low back pain: a systematic literature review. *Pharmacol Rep* 2016;68:903-12.
- Choonhakarn C. Non-pigmenting fixed drug eruption: a new case due to eperisone hydrochloride. *Br J Dermatol* 2001;144:1288-9.
- Ueno T, Kawana S. A case of eperisone hydrochloride (myonal)--induced drug eruption leading to erythema and angioedema. *Arerugi* 2007;56:709-13.
- Yamamoto Y, Kadota M, Nishimura Y. A case of eperisone hydrochloride-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Dermatol* 2004;31:769-70.
- Hur GY, Hwang EK, Moon JY, Ye YM, Shim JJ, Park HS, et al. Oral muscle relaxant may induce immediate allergic reactions. *Yonsei Med J* 2012;53:863-5.
- Kim SH, Lee J, Kim SH, Kim HW, Kim YU, Lim Y, et al. Anaphylaxis caused by muscle relaxant (eperisone hydrochloride). *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:172-5.
- Miki Y, Washio K, Masaki T, Nakata K, Fukunaga A, Nishigori C. A case of eperisone hydrochloride-induced anaphylaxis: a true type I reaction? *Allergol Int* 2017;66:152-3.
- Naoichi T, Yasuhiro H, Ryuichi N, Keizo F, Hiroshi S, Masahiro O. Clinical evaluation of E-0646 (eperisone hydrochloride) on cervicobrachial syndrome, periarthritis scapulohumeralis and lumbago: a double-blind controlled study. *Clin Eval* 1984;12:231-73.
- Bresolin N, Zucca C, Pecori A. Efficacy and tolerability of eperisone and baclofen in spastic palsy: a double-blind randomized trial. *Adv Ther* 2009;26:563-73.
- Yoo MC, Cho YJ, Lee HK. The clinical evaluation of eperisone hydrochloride (Mulex). *J Korean Rheum Assoc* 1994;1:239-43.
- Ribi C, Vermeulen C, Hauser C. Anaphylactic reactions to tolperisone (Mydocalm). *Swiss Med Wkly* 2003;133:369-71.
- Kim SY, Kim JH, Jang YS, Choi JH, Park S, Hwang YI, et al. The basophil activation test is safe and useful for confirming drug-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:541-4.
- Fujioka M, Kuriyama H. Eperisone, an antispastic agent, possesses vasodilating actions on the guinea-pig basilar artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;235:757-63.
- McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015;519:237-41.
- Live symposium of Epesin SR. *Medical Times* [Internet]. 2015 June 3 [cited 2017 May 14]. Available from: <http://www.medicaltimes.com/Users4/Academy/AcademyNewsView.html?ID=1097459>.