

# 소아에서 방사선 조영제 유해반응의 임상적 특징

김민정,<sup>1</sup> 이보라,<sup>1</sup> 최영훈,<sup>2</sup> 강동윤,<sup>3,4</sup> 강혜련,<sup>3,5</sup> 서동인<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>2</sup>서울대학교 의과대학 영상의학교실, <sup>3</sup>서울대학교병원 약물유해반응감시센터, <sup>4</sup>서울대학교 의과대학 예방의학교실, <sup>5</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실

## Clinical characteristics of adverse reaction to radiocontrast media in children - A single center experience

Min Jung Kim,<sup>1</sup> Bo Ra Lee,<sup>1</sup> Young Hun Choi,<sup>2</sup> Dong Yoon Kang,<sup>3,4</sup> Hye-Ryun Kang,<sup>3,5</sup> Dong In Suh<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Drug Safety Monitoring Center, Seoul National University Hospital, Seoul; <sup>4</sup>Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Radiocontrast media are widely used in medical imaging to improve diagnostic accuracy. However, studies on the adverse reactions of radiocontrast media in children are limited. We aimed to describe the characteristics of adverse reactions to radiocontrast media among children who had a computed tomography scan or magnetic resonance imaging in a tertiary university hospital.

**Methods:** We retrospectively collected data on adverse reactions to radiocontrast media by the reporting system of a tertiary university hospital. We selected data from children under the age of 19 from July 2011 to December 2017 and analyzed their characteristics. We focused mainly on the characteristics of the index case which is defined by the first adverse event of each subject.

**Results:** During the period, a total of 88,050 radiocontrast media-enhanced imaging studies were performed and 184 cases of adverse reactions were reported. A total of 71 were identified as index cases. Forty-nine (69.0%) were male and the mean age was  $12.7 \pm 3.2$  years. The incidence of radiocontrast media-related adverse reactions was 0.09% and severe reactions were 0.002%. The most common clinical feature was skin manifestations (54.9%), followed by gastrointestinal symptoms (40.8%) and neuropsychiatric symptoms (7.4%).

**Conclusion:** Adverse reactions to radiocontrast media rarely occur in children and the incidence of severe reactions is low. Most reactions are mild and are related to the skin and gastrointestinal system. This report would provide good evidence for establishing a management strategy in children scheduled for imaging studies using radiocontrast media. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:315-321)

**Keywords:** Radiocontrast media, Adverse reaction, Child

## 서 론

현대 의학에서 영상검사는 중요한 부분을 차지하고 있다. 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)과 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 질병을 진단하고 치료 효과를 판정하기 위해 널리 시행된다. 조영제는 조직의 대조도를 향상시켜 진단의 정확도를 높이기 때문에 CT와 MRI를 찍을 때 광범위하게 사용된다. 그 결과 조영제는 정맥용 주사 약제 중 가장 많이 사용되는 약제이다.<sup>1</sup>

조영제는 일반적으로 안전한 약제로 평가되나<sup>2</sup> 유해반응이 꾸준히

히 보고되고 있으며, 간혹 생명을 위협할 중증 반응이 발생하기도 한다.<sup>3,4</sup> 성인에서 보고되는 조영제 연관 유해반응은 피부발진이 압도적으로 많고 소화기 증상이 다음으로 흔하며, 아나필락시스가 드물지 않고, 이전 조영제 부작용 발생 여부가 가장 중요한 위험 인자이며, 지연형 반응이 전체 반응의 1/8을 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>5,6</sup> 그러나 소아의 조영제 연관 유해반응은 드물다고만 알려져 있을 뿐 특징적 임상 양상이나 위험 인자, 경과 및 전 처치의 효과 등에 대해 잘 알려져 있지 않다.

일반 약물의 경우를 고려하면, 소아는 용량과 용법에 관한 자료가 부족하고, 약동학적 특성이 성인과 다른 가운데, 예비용적이 성

Correspondence to: Dong In Suh <https://orcid.org/0000-0002-7817-8728>  
Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea  
Tel: +82-2-2072-3625, Fax: +82-2-743-3455, E-mail: dongins0@snu.ac.kr  
Received: May 25, 2018 Revised: August 27, 2018 Accepted: August 27, 2018

© 2018 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/>).

인보다 작기에 동일한 유해반응에도 치명적인 위험에 빠질 수 있다.<sup>7</sup> 조영제 연관 유해반응의 경우, 소아가 성인과 동일한 특성을 나타내는지 혹은 더욱 심각한 결과를 나타내는지에 대해 알려진 바가 많지 않다. 이에 저자들은 조영제를 사용한 영상검사를 많이 시행하는 특정 단일 기관에서 조영제 연관 유해반응으로 신고된 사례들을 후향적으로 분석하여, 소아의 조영제 연관 유해반응의 특징적 임상 양상에 대해 살펴보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2017년 12월까지 서울대학교병원에서 조영제를 사용한 영상검사를 시행한 환자 중 전자의무기록 시스템의 조영제 연관 유해반응으로 보고된 자료를 수집하였다. 본 기관에서는 2012년 6월부터 조영제를 사용한 검사 후 유해반응이 발생하면 이를 의료진이 신고하는 별도의 보고체계를 운영하고 있으며, 조영제를 사용하는 CT나 MRI를 처방할 때 과거 조영제 연관 유해반응을 경험한 적이 있었는지를 입력하도록 강제하고 있다. 이 두 체계를 활용하여 각 대상별로 가장 처음으로 발생한 유해반응을 지표증례(index case)로 정의하여 관련된 자료를 수집하였다. 이 시스템은 이전 유해반응 유무를 입력하도록 설계되어 있어 2012년 이전에 발생한 반응이라도 전산 시스템에 보고되어 있으며 의무기록 고찰을 통해 파악할 수 있다면 지표증례가 2012년 이전에 발생하였다 하더라도 대상에 포함시켰다. 결과적으로 2011년 7월 이후의 증례가 수집되었다. 첫 유해반응이 타원에서 발생하여 지표증례에 대한 자세한 정보 수집이 불가능하거나, 지표증례가 본원에서 발생하였더라도 의무기록 검토를 통해 지표증례와 관련된 주요 정보를 파악하기 어려운 경우는 분석에서 제외하였다. 분석은 CT와 MRI만을 대상으로 하였고 입원 환자와 외래 환자 모두를 대상으로 포함시켰다. 본 기관의 약물 유해반응 보고 시스템은 대퇴동맥경유 뇌혈관조영술(transfemoral cerebral angiography)이나 심도자술(cardiac catheterization)을 시행할 때 관찰되는 조영제 연관 유해반응을 수집하지 않았기에 이 분석에서 이들 검사는 제외하고 분석하였다. 한편 지표증례 이후 추가로 CT나 MRI를 시행한 경우만을 모아, 전 처치 유무와 전 처치의 종류에 따른 추가적인 조영제 연관 유해반응의 발생에 관한 자료를 수집하여 별도로 분석하였다. 이 연구는 기관윤리심의위원회의 승인을 받아 진행되었으며(과제번호: 1804-147-941) 각 대상으로부터의 동의 취득은 면제받았다.

### 2. 방법

#### 1) 조영제 연관 유해반응에 대한 자료 수집

본 기관의 보고 프로그램에 수집된 정보와 의무기록 고찰을 통해 연령, 성별 등의 인구학적 정보와 임상 특성, 기저질환이나 이전

약물유해반응의 병력, 유해반응의 종류와 발생시각, 지속시간 관련 정보를 수집하였다. 또한 사용한 조영제의 종류, 발생한 유해반응의 중증도, 유해반응 관련 처치의 종류와 결과도 수집하였다. 여러 번 검사를 시행한 경우, 의무기록 고찰을 통해 전 처치 유무와 그 종류에 대해 자료를 모았으며, 이후 조영제 연관 유해반응의 재발과 추가적 조치에 관련된 정보를 확보하였다. 본 기관의 지침에 따르면, 유해반응의 중증도에 따라 다음 검사 시 전 처치 여부를 결정한다. 경증 유해반응의 경우 불편감 유무에 따라 다르게 처치하는데, 경미한 경우 전 처치를 하지 않으며 환자가 불편하게 느끼는 경우 항히스타민제를 전 처치로 투여한다. 중등증 유해반응의 경우 전 처치로 항히스타민제와 스테로이드를 병행 투여하며, 중증 유해반응의 경우 알레르기 전문가의 진료를 보아 조영제 변경의 필요성과 전 처치 종류를 결정한다.

#### 2) 조영제 유해반응의 분류

조영제 유해반응은 발생 시기에 따라 조영제 투여 후 한 시간을 기준으로, 이내에 나타나는 즉시형 반응과 이후에 나타나는 지연형 반응으로 구분하였다.<sup>8,9</sup> 지표증례의 중증도는 미국영상의학과 학회 지침을 참고하여 경증, 중등증, 중증으로 분류하였다.<sup>10</sup> 이 지침에 따르면 경증 반응은 제한된 두드러기, 가려움증, 피하 부종, 코 막힘, 재채기나 콧물, 오심, 구토, 두통이나 어지러움, 불안감 등 저절로 호전되는 증상들이 해당되고, 중등증은 전신 두드러기나 가려움증, 전신 홍반, 안면부종, 경한 호흡곤란, 혈압상승, 가슴 통증 등 치료를 요하나 치료에 반응을 잘하는 경우로 구분된다. 중증 유해반응은 전신 부종 혹은 호흡곤란을 동반한 안면부종, 혈압강하를 동반한 전신 홍반, 심한 후두부종이나 기관지경련, 아나필락시스 쇼크, 경련, 부정맥 등 즉시 치료하지 않으면 대상이 위험에 처하거나 후유증이 남을 수 있는 경우가 해당된다.

#### 3) 통계

발생 빈도는 당해 기간에 시행된 CT 혹은 MRI 검사 중 조영제를 사용한 건수를 모수로 하고 발생한 조영제 연관 유해반응 사례수를 분자로 하여 계산하였다. 분석은 통계 소프트웨어 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 유해반응의 양상과 분류는 기술적으로 분석하였고, 전 처치를 통한 유해반응의 발생 위험 감소 여부는 Fisher exact test를 시행하고 교차비를 구하였다.

## 결 과

### 1. 조영제 유해반응의 발생 빈도

소아 연령에서 연구 기간 중 시행된 조영제를 사용한 CT와 MRI 검사는 총 88,050예이며 이 중 CT가 40,834예, MRI가 47,216예였

다. 실제로 조영제 유해반응이 발생한 경우는 지표증례 71예와 지표증례의 환자가 추후에 추가로 시행한 검사 중에서 발생한 9예를 합하여 총 80건이 발생하여 0.09%의 발생 빈도를 보였다. 이 중 CT가 42예, MRI가 38예로 각각 0.10%, 0.08%의 발생 빈도를 보였다. 중증 유해반응은 요오드화 조영제를 사용하는 CT에서는 한 건도 발생하지 않았고, gadolinium 조영제를 사용하는 MRI에서는 2예가 발생하여 발생 빈도는 0.004%였다.

## 2. 조영제 유해반응을 나타낸 대상자들의 일반적 특성

총 106명으로부터 184예가 시스템을 통해 보고되었다. 외부병원에서 검사 중 유해반응이 발생했던 18명의 18예와 본 기관에서 발생하였으나 오래되어 자세한 정보가 없는 17명의 31예를 제외하고 총 71명의 135예를 분석 대상으로 확정하였다(Fig. 1). 지표 증례를 기준으로 정리한 이들 71명의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 남자가 49명으로 69.0%를 차지했으며, 평균 나이는  $12.7 \pm 3.2$ 세였다. 기저질환이 있는 사람은 56명으로 78.9%에 해당되었으며, 그 중 혈액종양 질환이 가장 많았고( $n=31$ , 43.7%), 신경계질환(14.1%), 심장질환(8.5%) 순이었다. 조영제 이외의 약제에 대해서 유해반응을 보였던 경우는 13명(18.3%)이었다. 검사의 사유는 질환마다 달랐는데, 혈액종양 환자는 질병의 진단 및 추적 관찰을 위해 영상검사를 시행하였고, 신경계질환에서는 주로 간질 발작이나 모야모야병의 평가를 위해 시행하였다. 기저질환이 없던 사람에서는 복통을 주소로 내원하여 충수돌기염을 확인하기 위해 복부 CT를 시행한 경우가 가장 많았다( $n=8$ , 11.3%) (Table 1).

## 3. 검사별 조영제의 종류

조영제 종류에 따른 유해반응의 빈도는 Table 2와 같다. 지표증

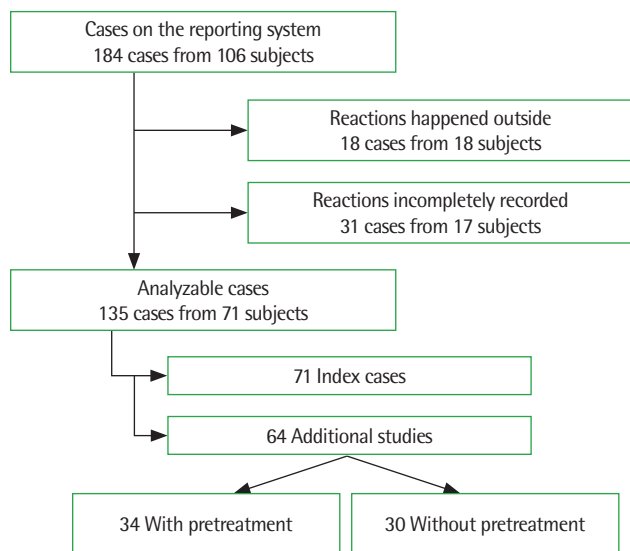


Fig. 1. Flowchart of the study population.

례만 놓고 볼 때, CT에 사용되는 다양한 요오드화 조영제는 고르게 유해반응이 발생하였으나 유해반응 사례 중 iobitridol이 25예로 가장 많은 부분을 차지하여 62.5%에 해당하였다. 이 중 두드러기 등 피부 증상은 16예였다. 같은 기간 동안 조영제별 총 사용 횟수는 1,822회에서 3,081회 이내로 조영제별 큰 차이가 없었다. 유해반응을 가장 많이 보인 iobitridol도 2,346회 사용되어 1.07%의 발생률을 보였다. 그 외 요오드화 조영제에서 유해반응의 발생률은 0.10%–0.33%였다. 이들 조영제는 모두 저삼투압성, 비이온성 단일체였다. MRI에서는 5예에서 종류를 알 수 없었으나 이들을 제외하면 나머지 사례는 모두 gadolinium이 사용되었다. 특히, meglumine gadoterate와 연관된 유해반응이 MRI 조영제 관련 유해반응 중 가장 많은 부분을 차지하였다( $n=23$ , 74.2%).

## 4. 조영제 유해반응의 임상 양상

지표증례에서 보고된 조영제 유해반응의 증상으로는 피부 증상이 39예로 가장 많았으며 소화기 증상이 29예로 뒤를 이었다. 그 외

Table 1. General characteristics of subjects who firstly experienced adverse reactions to radiocontrast media

Characteristic	Value
Age (yr)	12.7 ± 3.2
Male sex	49 (69.0)
Underlying diseases	
Hematologic and oncologic diseases	31 (43.7)
Neurologic diseases	10 (14.1)
Cardiologic diseases	6 (8.5)
Other diseases	9 (12.7)
None	15 (21.1)
Previous ADR other than RCM	
Yes	13 (18.3)
No	58 (81.7)

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). ADR, adverse drug reaction; RCM, radiocontrast media.

Table 2. Frequency and the incidence of adverse reactions according to the type of radiocontrast media

Type of radiocontrast media	Total use (n)	Frequencies of adverse reaction (n)	Incidence of adverse reaction (%)
Iodinated contrast media			
Ioversol	2,094	2	0.11
Iometrol	3,081	3	0.10
Iohexol	2,982	3	0.10
Iopamidol	1,822	6	0.33
Iobitridol	2,346	25	1.07
Gadolinium contrast media			
Meglumine gadoterate	15,286	23	0.15
Gadobutrol	9,560	3	0.03

신경학적 증상, 호흡기계 증상, 아나필락시스 등이 보고되었다. 피부 증상 중에는 두드러기와 혈관 부종이 가장 흔하였고, 소화기 증상으로는 오심과 구토가 가장 많았다. 그 외 호흡곤란, 가슴 답답함 등이 보고되었다(Table 3).

증상 발현 시기에 따라 구분을 한 결과, 지표증례 중 63예(88.7%)는 즉시형 반응인 반면 8예(11.3%)는 지연형 반응이었다. 지연형 반응은 모두 두드러기, 혈관부종 등 피부 증상이었고, 이 중 요오드화 조영제를 사용한 경우가 5예, gadolinium 조영제를 사용한 경우가 3예였다. 요오드화 조영제에 의한 지연형 반응 중에서 3예에서 iobitridol이 사용되었고 그 중 중증증의 두드러기 및 혈관부종이 1예에서 발생하였다. 지표증례의 유해반응을 중증도에 따라 분류하였을 때, 경증이 61예(85.9%)로 가장 많았고, 중증증은 8예(11.3%), 중증은 2예(2.5%)였다. 조영제를 사용한 전체 검사를 기준으로 할 때 중증 유해반응의 발생 빈도는 0.002%였다. CT에서 사용되는 요오드화 조영제와 관련된 유해반응에서는 중증 반응이 없었던 반면, MRI에서 사용되는 gadolinium 조영제 관련 유해반응에서는 중증 반응이 2예(0.004%) 발생하였으며, 이는 광범위한 두드러기, 혈관 부종과 함께 혈압 강하가 동시에 나타난 아나필락시스 사례였다.

유해반응에 대해 가장 많이 시행한 조치는 항히스타민제 투여로, 18예에서는 항히스타민제 단독 투여만으로 호전되었다. 특별한 조치 없이 경과 관찰만으로 호전된 경우도 49예였으며, 에피네프린

을 투약한 사례는 총 3예였다. 이 중 2예는 중증 유해반응이어서 즉각적인 대처로 투여한 경우였고 나머지 1예는 중증도의 반응만 보였으나 당시 응급실에서 관찰한 담당의사가 유해반응이 중증으로 진행할 우려가 있다는 판단하에 미리 투여하도록 지시한 경우였다. 한 예에서는 항구토제만 단독 투약하였고, 다른 한 예에서는 항히스타민제와 스테로이드를 함께 투여하였다(Table 4). 조영제 유해반응은 대부분 한 시간 이내에 호전되었으나 중증 유해반응 2예를 포함하여 총 3예에서는 한 시간 이상 증상이 지속되었다.

## 5. 조영제 유해반응 병력이 있는 환자의 추후 검사들

지표증례 71예 중 이후에도 조영제를 사용한 영상검사를 시행한 경우가 64예였다. 이 중 30예에서는 특별한 전 처치 없이 검사를 진행했으며 나머지 34예에서는 전 처치를 시행하였다. 기저질환이나 과거 병력 등 인구학적 특성에서 두 군 간의 유의미한 차이점은 없었다. 32예에서는 검사 전 처치로 항히스타민제 단독 투여를, 2예에서는 항히스타민제와 스테로이드를 함께 투약하였다. 64예 중 조영제를 변경한 경우는 총 4예였으며 3명은 경증의 두드러기, 1명의 중증증의 두드러기 반응이 있었던 환자였다. 경증의 두드러기를 보였던 3명 중 1명은 특별한 전 처치 약물 없이 조영제를 변경하여 이후 검사에는 유해반응을 보이지 않았고, 1명은 조영제를 변경하고 항히스타민제를 함께 사용하여 유해반응을 보이지 않았다. 다른 1명은 처음 유해반응을 보인 후 다음 검사에서 항히스타민제 전 처치를 시행하였으나 동일한 반응을 보여 이후 검사에서는 항히스타민제를 사용하며 조영제를 변경하였고 이후 유해반응이 나타나지 않았다. 중증증의 두드러기를 보인 환자는 다음 검사 시행 전 항히스타민제와 스테로이드를 함께 전 처치로 투약하고 조영제 종류도 변경한 결과 유해반응이 더 이상 관찰되지 않았다. 조영제를 변경한 경우는 모두 CT 시행 시 사용하였던 iobitridol을 ioversol로 변경하였던 사례였다.

전 처치를 시행하지 않은 30예 중 4예와 전 처치를 시행한 34예 중 5예에서 조영제 연관 유해반응이 발생하였다. 두 군 모두 즉시형 반응이 나타났으며 대부분 경증으로 오심, 구토의 소화기계 반응이 주를 이루었다. 전 처치를 시행하였던 군 중 1예에서 호흡기계 중

**Table 3.** Clinical manifestations of adverse reactions to contrast media

Classification	Clinical manifestations (n)	No. (%)
Skin	Urticaria (35), Itching (11), Angioedema (6)	39 (54.9)
Gastrointestinal	Nausea (25), Vomiting (27), Abdominal pain (2)	29 (40.8)
Neuropsychiatric	Headache (3), Dizziness (2), Behavioral disorder (1)	5 (7.0)
Respiratory	Dyspnea (1)	1 (1.4)
Cardiovascular	Chest tightness (1)	1 (1.4)
Generalized	Fever (1), Anaphylaxis (2)	2 (2.8)

**Table 4.** Distribution of symptoms severity and treatment modalities according to the adverse reaction types

Variable	Classification of symptoms		Total (n = 71)
	Immediate (n=63)	Delayed (n=8)	
Symptoms severity			
Mild	55	6	61
Moderate	6	2	8
Severe	2	0	2
Treatment			
Observation	45	4	49
Antihistamine	14	4	18
Antiemetic	1	0	1
Steroid*	1	0	1
Epinephrine	3	0	3

\*Steroid was administered simultaneously with antihistamine.

**Table 5.** Risk of another adverse reaction to radiocontrast media according to the pretreatment in subjects already perceived previous adverse reactions

	Adverse reaction to radiocontrast media				
	Yes	No	Total	OR	95% CI
Pretreatment				1.12	0.27–4.62
(-)	4 (13.3)	26 (86.7)	30 (46.9)		
(+)	5 (14.7)	29 (85.3)	34 (53.1)		
Total	9 (14.1)	55 (85.9)	64 (100)		

Values are presented as number (%).

OR, odds ratio; CI, confidence interval.



등증 유해반응이 발생하였다. 전 처치 시행 여부에 따른 유해반응 발생의 교차비는 1.12 (95% confidence interval, 0.272–4.624)로 전 처치가 조영제 연관 유해반응의 발생 위험을 유의하게 낮추지는 못하였다( $P=0.88$ ) (Table 5).

## 고 찰

소아의 조영제 연관 유해반응은 드물며, 대부분이 즉시형 경증 반응으로 피부와 소화기계 증상을 주로 동반한다. 전 처치는 유해반응 발생을 효과적으로 차단하지 못했으나, 조영제 종류를 변경하면서 유해반응이 조절되는 경우도 있었다. 이번 연구는 조영제를 사용한 영상검사에서 발생하는 유해반응 사례를 모아 특성을 분석한 연구로, 우리나라 소아를 대상으로 시행된 첫 번째 연구이다.

이번 연구에서 집계된 소아연령에서 발생한 조영제 과민반응의 전체 발생 빈도는 다른 집단에서 보고된 결과보다 낮았다. 이 연구에서 집계된 CT에서의 0.10%, MRI에서의 0.08%의 발생 빈도는 이전 Callahan 등<sup>11</sup>이 외국의 소아를 대상으로 시행한 대규모 연구의 결과인 0.46%보다 낮으며 국내에서 전체 인구를 대상으로 시행하였던 연구에서 보고한 0.1%–2.3%보다 각각 같거나 낮았다.<sup>12,13</sup>

한편 지표증례를 대상으로 분석한 결과 소아의 조영제 연관 유해반응은 경증이 대다수였다. 전체 조영제 연관 유해반응에서 중증 유해반응의 비율이 낮은 현상은 기존 외국의 보고와 부합한다.<sup>2</sup> 다만, 발생한 조영제 연관 유해반응의 전수가 적은 점은 결과적으로 조영제 연관 중증 유해반응의 발생 위험 자체가 낮은 것처럼 오도할 우려가 있다. 즉 이 연구에서 중증의 유해반응 발생 빈도가 이전 보고의 0.04%–0.21%보다 낮은 결과를 보이지만<sup>13–15</sup> 전체 유해반응의 발생 빈도 또한 낮은 경향을 보이므로, 전체 유해반응에서 중증의 반응이 차지하는 비율이 다르지 않다. 실제로 이 연구에서 유해반응 중 중등도에 따른 비율은 경증 85.9%, 중등증 11.3%, 중증 2.8%로 이전 연구 결과에 부합하였다.<sup>16–19</sup>

이 연구에서는 유해반응의 증상으로 피부 증상이 가장 흔했으며(54.9%) 다음으로 소화기 증상이 많았다(40.8%). 피부와 소화기 증상이 가장 흔히 보고되는 현상은 어느 집단을 대상으로 한 연구에서도 공통적으로 흔히 관찰되는 증상이며,<sup>13,20</sup> 이는 해당 증상이 가장 뚜렷하게 드러나는 증상이기 때문으로 생각한다. 다만, 이 연구는 이전 연구들보다 피부 증상을 보다 적게, 소화기 증상을 좀 더 많이 보고하고 있다. 이는 암환자의 비율이 43.7%로 기존 연구의 3.3%보다<sup>12</sup> 많고, 본 기관에서 진정 약제의 사용이 많았다는 점 등 환자군의 구성에 따른 특성과 연관된 결과로 생각한다.

이 연구에서 즉시형 유해반응은 지연형 유해반응보다 7.9배 많았다. 이는 외국에서 보고된 1.6–33배의 범위 안에 들면서<sup>3</sup> 국내에서 일관되게 보고되는 6.4–6.6배에 잘 부합하는 소견이었다.<sup>5,13–15</sup> 이 연구에서 즉시형 조영제 연관 유해반응이 지연형 유해반응보다

흔하게 관찰되는 이유는 명확하지 않으나, 다음의 네 가지 경우가 가능하다. 첫째는 실제로 즉시형 반응이 흔하게 발생하는 경우이다. 둘째는 본 기관의 특성상 다양한 기저질환을 가지고 있는 경우가 많아 지연형 유해반응이 실제로 발생했음에도 조영제 때문이라고 생각하기보다 기저질환에 의한 현상이나 기저질환 때문에 사용한 약제와 연관된 반응으로 간주하여 신고하지 않은 경우다. 셋째는 지연반응의 특성상 환자가 귀가 후 증상이 발생하거나 병동에서 관찰하던 중 발견되기 때문에, 환자나 병동의료진 입장에서는 저절로 해결되는 경미한 증상들까지 보고하는 번거로운 절차를 굳이 밟으려 하지 않기 때문이다. 마지막으로, 소아의 특성상 검사 전 진정제를 사용하는 경우가 많은데, 발생한 증상이 진정제로 인한 유해반응인지 아니면 조영제에 의한 것인지 판단하기 어려워 신고를 주저하게 되는 경우가 존재한다. 따라서 조영제 관련 유해반응의 정확한 발생 빈도를 알기 위해서는 현재의 보고 시스템을 지연형 반응까지 포함할 수 있도록 정비하고, 조영제를 사용한 검사 후 일상적으로 유해반응 여부를 직접 물어 확인하는 절차를 수립하는 것이 필요하다.

이 연구의 대상들은 대부분 유해반응에 대처하기 위해 항히스타민제를 단독으로 사용하였다. 미국영상의학과학회 지침에 따르면 조영제 유해반응을 조절하기 위해 사용할 수 있는 약제로 항히스타민제 외에도 스테로이드, 에피네프린 등이 추천된다.<sup>10,21</sup> 그러나 지표증례를 분석해보면, 극히 일부에서만 스테로이드나 에피네프린의 사용이 필요하였다. 심지어 49예(69.0%)에서는 특별한 처치를 시행하지 않았음에도 불구하고 특별한 후속 조치 없이 유해반응이 사라졌다. 이는 소아에서 발생하는 조영제 연관 유해반응이 대부분 경증인 것과 연관된 현상으로 생각된다.

조영제 유해반응의 알려진 위험 인자로는 여성, 천식을 포함한 알레르기질환이나 아토피의 병력, 심장질환, 신장질환, 탈수, 베타 차단제나 비스테로이드성 항염증제의 사용 등이 알려져 있다.<sup>3,22,23</sup> 이 연구에서는 의무기록 고찰을 통해 위험 인자에 대해 기술적 분석을 실시하였으나 아토피나 알레르기 병력에 대해 따로 구분하여 기술한 기록이 많지 않아 정확한 검증이 어려웠다. 다만 다른 약제에 대해서도 유해반응을 보였던 경우가 71명 중 13명이었고, 의학적인 이유로 조영제를 사용한 영상 검사를 다시 시행해야 했던 64건 중 9건에서 다시 유해반응이 관찰된 것은 이전 다른 약제 혹은 조영제 유해반응이 추후 유해반응 발생의 강력한 위험 인자가 될 수 있다는 사실을 뒷받침한다. 그러나 전 처치가 반드시 필요한가에 대해서는 이 자료만으로는 결론을 내기 어렵다. 다시 조영제 사용 검사를 시행하는 과정에서 발생한 유해반응의 대부분이 대증적 조치만으로 충분한 경증 유해반응이고, 전 처치를 시행하지 않더라도 유해반응이 발생할 위험에 대한 교차비가 높지 않았기 때문이다. 다만, 추후 시행하는 검사에서의 유해반응 발생 여부는 전 처치의 방법과 강도에 따라 결과가 다를 것이므로, 개별 환자가 이전

에 겪은 유해반응의 중증도를 파악하여 원내 지침에 따라 중등증 이상의 경우 전 처치를 시행하고 경증의 경우 환자의 주관적 불편감 정도에 따라 전 처치 시행 여부를 결정하는 것이 보다 실용적인 접근으로 생각한다.

소아의 조영제 연관 유해반응은 iobitridol을 제외한 모든 조영제에서 고르게 관찰되었다. 이는 이온성 요오드화 조영제가 조영제 연관 유해반응의 위험을 유의하게 높이기<sup>15,20</sup> 소아에서는 저삼투압성 비이온성 조영제만 사용하기 때문이다. 한편 iobitridol에서 압도적으로 발생 빈도가 높은 것은 해당 조영제를 가장 많이 사용하였기 때문이 아니라 iobitridol 자체의 특성으로 보인다. 실제로 당해 기간 동안 사용된 요오드화 조영제의 종류별 유해반응 발생률을 확인한 결과, iobitridol은 이전 연구에서 보인 0.6%–2.3%에<sup>24</sup> 부합하는 1.07%로 발생하여 요오드화 조영제 중 가장 높았다. 이는 성인을 대상으로 한 이전 연구에서 iomeprol과 iopromide가 요오드화 조영제 중 가장 높은 발생률을 보인 것과 대조된다.<sup>25</sup> Iobitridol이 성인보다 소아에서 유해반응 발생률이 높은 현상은 나이가 어릴수록 면역반응이 활발하게 일어나기 때문으로 설명할 수 있으나<sup>26</sup> 왜 다른 요오드화 조영제보다 유난히 높은가에 대해서는 잘 알려져 있지 않으며 향후 추가적인 연구가 필요한 부분으로 생각한다. 한편 MRI 조영제의 경우, 종류가 기입되지 않았던 5예를 제외하면 모두 gadolinium이었다. 이 연구에서 MRI 조영제를 사용한 검사에서 유해반응 발생률은 0.08%로 이전 외국에서 전체 인구를 대상으로 gadolinium을 사용하였을 때 유해반응의 발생률인 0.07%–0.48%에 부합하는 결과를 보였다.<sup>27,28</sup>

이 연구는 한 환자가 여러 번 검사하는 경우와 여러 명이 한 번씩 검사한 경우를 구분하기 위해 지표중례를 설정하여 특성을 분석하였다. 중례를 경험한 개별 환자의 특성을 분석하기에 유리한 점은 있으나 지표중례 관련 자료가 불분명한 대상자들을 모두 제외하게 되므로 대상 수가 실제보다 적게 집계되는 문제가 있다. 그러나 연구 기간 동안 처음으로 유해반응을 경험하는 환자들의 특성을 파악할 수 있어 임상 현장에서 보다 직관적으로 적용 가능한 정보를 도출할 수 있다는 장점이 있다.

한편 이 연구는 일개 3차 의료기관에서 조영제를 이용한 영상검사를 시행한 소아를 대상으로 후향적으로 자료를 수집하였다. 중증 희귀난치질환을 가진 환자가 많이 방문하는 어린이병원의 특성을 고려할 때, 급성 의학적 문제를 해결하기 위해 이전에 건강하던 아이가 의료기관에 방문하는 일반적인 소아 인구의 특성을 대변한다고 보기에는 다소 무리가 있다. 본 기관의 소아는 상대적으로 불안정한 상태에 있고, 예비용적이 더욱 작으며, 조영제를 사용한 검사를 여러 번 반복하는 경우가 많아 반복되는 검사의 과정에서 조영제에 추가로 감각될 위험도 있다. 그러나 한편으로 약물 유해반응의 고위험군을 대상으로 한 분석에서도 유해반응이 흔하지 않으며 중증도가 낮다는 사실을 고려할 때, 일반 소아의 조영제 관련 유

해반응의 발생 빈도는 더 낮고 더 경할 것으로 예측이 가능하다.

이 연구는 국내 소아의 조영제 연관 유해반응의 빈도와 양상 및 임상적 특성을 최초로 분석하였다. 소아의 조영제 연관 유해반응은 발생빈도 0.09%로 드물며, 중증 반응의 발생 빈도도 낮다. 전형적 반응이 주로 즉시형 경증 반응으로 피부와 소화기계 증상을 나타내는 특성이 있고 조영제 종류를 바꾸는 것이 하나의 대안으로 시도될 수 있다. 이 연구에서는 전 처치의 필요성과 그 효과를 뒷받침하는 결론이 도출되지 않았으나 이에 대해서는 추후 연구에서 구체적 검증이 이루어질 필요가 있다.

## REFERENCES

- Christiansen C. X-ray contrast media—an overview. *Toxicology* 2005;209: 185-7.
- Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1643-7.
- Lee SY, Lim KW, Chang YS. Radiocontrast media hypersensitivity in the Asia Pacific region. *Asia Pac Allergy* 2014;4:119-25.
- Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: what the radiologist needs to know. *Radiographics* 2015;35:1738-50.
- Bae K, Lee SM, Ha JY, Jeon KN, Moon JI, Choi BH, et al. Adverse drug reactions to CT contrast media in South Korea: incidence and risk factors. *J Korean Soc Radiol* 2016;75:41-8.
- Kyung EJ, Ryu JH, Kim EY. Evaluation of adverse reactions to contrast media in the hospital. *Br J Radiol* 2013;86:20130418.
- Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). *Ital J Pediatr* 2010;36:4.
- Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:180-90.
- Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29: 453-68.
- American College of Radiology. ACR manual on contrast media. Version 10.3 [Internet]. Reston (VA): ACR; 2017 [cited 2018 Aug 9]. Available from: [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf).
- Callahan MJ, Poznauskis L, Zurakowski D, Taylor GA. Nonionic iodinated intravenous contrast material-related reactions: incidence in large urban children's hospital—retrospective analysis of data in 12,494 patients. *Radiology* 2009;250:674-81.
- Park BB, Park CH, Nho IY, Kim HS, Kang NK, Chang SI, et al. Prevalence and clinical features of hypersensitivity reaction to contrast media after prescreening skin test. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:442-8.
- Kim SS, Park CH, Park MJ, Choi SH, Kim YS, Park HW, et al. Adverse reactions to radio-contrast media in computed tomography (CT) in general population: incidence and clinical features. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:157-61.
- Bae YJ, Hwang YW, Yoon SY, Kim S, Lee T, Lee YS, et al. The effectiveness of automatic recommending system for premedication in reducing recurrent radiocontrast media hypersensitivity reactions. *PLoS One* 2013; 8:e66014.
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;

- 175:621-8.
16. Ho J, Kingston RJ, Young N, Katelaris CH, Sindhusake D. Immediate hypersensitivity reactions to IV non-ionic iodinated contrast in computed tomography. *Asia Pac Allergy* 2012;2:242-7.
17. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:409-15.
18. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1124-7.
19. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:31-4.
20. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
21. Ha SO, Kim DY, Sohn YD. Clinical characteristics of adverse reactions to nonionic low osmolality contrast media in patients transferred from the CT room to the emergency room. *Springerplus* 2016;5:929.
22. Goksel O, Aydın O, Atasoy C, Akay S, Demirel YS, Misirligil Z, et al. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis—a cross-sectional survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:297-305.
23. Idée JM, Pinès E, Prigent P, Corot C. Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:263-81.
24. McCormack PL. Iobitridol: a review of its use as a contrast medium in diagnostic imaging. *Clin Drug Investig* 2013;33:155-66.
25. Gomi T, Nagamoto M, Hasegawa M, Katoh A, Sugiyama M, Murata N, et al. Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? *Eur Radiol* 2010;20:1631-5.
26. Petersein J, Peters CR, Wolf M, Hamm B. Results of the safety and efficacy of iobitridol in more than 61,000 patients. *Eur Radiol* 2003;13:2006-11.
27. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1533-8.
28. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media—gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006;79:368-71.