

Nizatidine (histamine H₂ receptor antagonist)에 의해 유발된 즉시형 과민반응 1예

박승우,¹ 허연정,¹ 이규선,¹ 권재우^{1,2}

¹강원대학교병원 내과, ²강원대학교 의학전문대학원 알레르기내과

A case of nizatidine-induced immediate hypersensitivity

Seung-Woo Park,¹ Yeon-Jeong Heo,¹ Kyu-Sun Lee,¹ Jae-Woo Kwon^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Chuncheon; ²Department of Allergy and Clinical Immunology, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Nizatidine is a histamine H₂ receptor antagonist that inhibits stomach acid production and is commonly used in the treatment of peptic ulcer and gastroesophageal reflux. H₂ receptor antagonists are typically well tolerated, and hypersensitivity reactions are rare. A 19-year-old woman developed urticaria 30 minutes after taking a drug containing nizatidine. Allergic reactions to nizatidine were confirmed via skin prick test, which also revealed cross-reactions to ranitidine. We believe that this is the first case report on immediate hypersensitivity to nizatidine in Korea. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:106-108)

Keywords: Nizatidine, Immediate hypersensitivity, Ranitidine, Histamine H₂ antagonists

서 론

Nizatidine은 4세대 히스타민 H₂ 수용체 길항제로서 위궤양, 십이지장궤양, 역류성식도염 및 스트레스성궤양에 사용된다.¹ 경구 생체이용률은 90%가 넘으며 cimetidine에 비해 3배의 효력을 가지고 있다.² 피부발진, 두드러기, 졸림, 혈소판감소증 등의 부작용이 알려져 있으며, 즉시형 과민반응 사례도 드물게 보고되고 있다.³ 국내에서는 히스타민 H₂ 수용체 길항제인 ranitidine, cimetidine에 대한 아나필락시스 등의 즉시형 과민반응이 보고된 바 있으나 nizatidine에 대한 즉시형 과민반응은 지금까지 보고된 바 없다.⁴ 저자들은 nizatidine 복용 후 즉시형 과민반응이 발생한 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 19세, 여자

주소: 투약 30분 후 생긴 두드러기

현병력: 코에 생긴 상처로 병원에서 받은 약을 먹고 30분 후 발생

한 몸통 주위의 두드러기로 내원하였다. 병원에서 처방받은 약은 dexibuprofen, nizatidine, cefuroxime, streptodornase, tiopramide였다. 약을 먹은 후에 즉시 목이 붓는 느낌이 들었고 약 30분 후에 몸통부터 피부발진, 가려움증이 동반되었으며, 양쪽 눈의 붓는 듯한 느낌도 동반되었다. 몸통 전체에 팽진 및 발적이 생겼고 숨찬 증상이나 어지러움 등은 동반되지 않았다고 하였다. 이전에도 nizatidine, prednisolone, bepotastine, hydroxyzine 등을 먹은 직후 온몸에 발진이 발생한 적이 있었다.

과거력: 특이사항 없음.

가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 혈압은 122/63 mmHg, 분당 맥박 수 130회, 분당 호흡 수 20회, 체온 37.4°C, 산소포화도(SpO₂) 98%였으며, 의식은 명료하였다. 목이 붓는 느낌이 있었으나 숨찬 증상은 없었다. 폐 청진상 천명음은 없었으며 심음도 규칙적이었다. 몸통 주변에 발진 관찰되었으며 두부에 혈관부종이나 눈 충혈 및 사지에 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 5,800/μL, 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 178,000/μL였으며, 백혈구 감별계산상 호중구 54%, 림프구 36%, 단핵구 9%, 호산구 1%, 호염구 0%였다. Aspartate aminotrans-

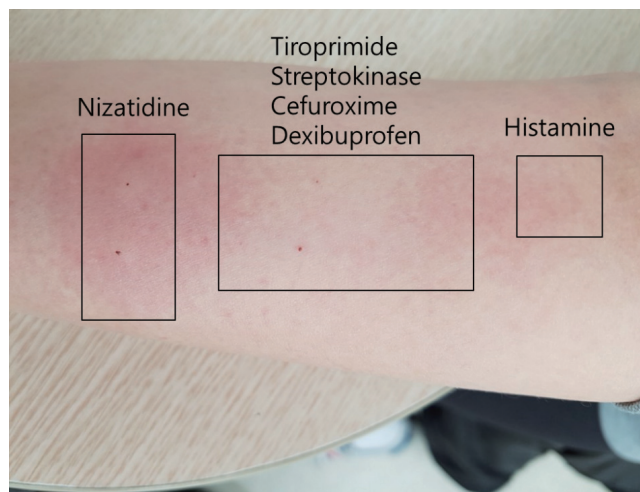


Fig. 1. Skin prick tests with nizatidine (duplicated).

ferase/alanine aminotransferase 45/56 U/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, blood urea nitrogen/creatinine 13.6/0.6 mg/dL, Na/K/Cl 142/4.3/106 mEq/L였다. 가슴 X-선검사에서 이상 소견은 없었다.

임상 경과 및 치료: 내원 후 dexamethasone 5 mg, pheniramine 4 mg 정맥 내 투여 후 가려움증 및 피부발진은 호전되었다. 당일 퇴원 이후 모든 약물을 중단하였으며 추가적인 두드러기 증상은 없었다. 혈액 검사에서 total IgE 263.7 IU/mL였다. 증상 호전되고 15일 이후 외래에서 시행한 피부단자시험에서 팽진의 크기는 histamine 4 mm × 4 mm, nizatidine 5 mm × 5 mm, normal saline 0 × 0 mm, 당시 먹었던 tiroprimide, streptokinase, cefuroxime, dexibuprofen에는 피부반응검사상 음성의 결과를 보였다(Fig. 1). Nizatidine은 총 300 mg (150 mg capsule 제제 2개)을 생리식염수 10 mL에 5분간 흔들어 녹여 30 mg/mL로 만들어 상층액을 사용하였다.⁵ 다른 H₂ 수용체 길항제와 교차반응을 확인하기 위해 ranitidine, cimetidine, famotidine에 대하여 피부단자시험을 시행하였다. 피부단자시험에서 ranitidine에서만 양성 반응을 보였다(histamine 4 mm × 4 mm, ranitidine 4 mm × 4 mm, cimetidine 0 mm × 0 mm, famotidine 0 mm × 0 mm). Ranitidine, cimetidine, famotidine은 각각 10 mg/mL 원액과 1:10 희석 농도를 피부단자시험에 사용하였다. Cimetidine과 famotidine은 피부단자시험에서 음성 반응을 보여 1:100 및 1:1,000 농도를 피내반응검사에 사용하였고 음성의 반응을 보였다.⁶ 환자에게 nizatidine에 대한 즉시형 과민반응 ranitidine에 대한 교차반응 가능성을 설명하고 H₂ 수용체 길항제를 회피하고 필요 시 프로톤펌프 억제제로 대체할 수 있음을 교육하였다.

고 찰

히스타민 H₂ 수용체 길항제는 위의 벽세포에 있는 H₂ 수용체에

작용하여 위산분비를 억제하여 소화성궤양, Zollinger-Ellison증후군, 역류성식도염, 급성스트레스성궤양, 미란 등에 널리 사용되고 있다. 1960년대 cimetidine이 1세대로 처음 소개되었고, 이후 ranitidine, famotidine 등이 소개되었다. Nizatidine은 Eli Lilly사에서 개발되어 1987년에 처음 소개되었으며 ranitidine의 furan ring이 thiazole ring으로 대체된 4세대 약물이다.^{7,8} Nizatidine은 간대사를 거치지 않는다. 따라서 간에서 1차 대사를 거치면서 생체이용률이 35%–60%까지 감소되는 cimetidine, ranitidine, famotidine에 비해 생체이용률이 90%에 이른다. Cimetidine에 비해 효력이 4배 높으며 그 효과가 위에 국한되어 심혈관계나 중추신경계에 거의 영향을 미치지 않고, 항안드로겐 효과가 없다는 장점이 있다.² 또한 famotidine에 비하여 역류성식도염의 재발률도 적다는 보고도 있다. 소화성궤양 치료 등에서 꾸준히 사용되어 안정성을 입증받은 약으로⁹ 두통, 피로감, 변비 및 설사, 혈액학적 부작용 등의 약물 이상반응이 보고된 바 있으나 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다.¹⁰

히스타민 H₂ 수용체 길항제에 대한 과민반응은 매우 드문 것으로 알려져 있으나 심각한 과민반응도 보고되고 있다. 아나필락시스는 히스타민 H₂ 수용체 길항제(cimetidine, ranitidine)와 프로톤펌프 억제제의 약물 부작용 중 0.2%–0.7%를 차지한다.⁵ 국내에서도 아나필락시스를 포함한 즉시형 과민반응이 보고되고 있는데 상대적으로 ranitidine의 과민반응에 대한 보고가 많으며,^{10,11} ranitidine 아나필락시스의 빈도가 0.86/million treatments의 확률로 발생한다.¹¹ 히스타민 H₂ 수용체 길항제에 대한 과민반응의 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않지만 복용 후 30분 이내 발생, 피부반응시험 양성 등으로 미루어 IgE 매개 즉시형 과민반응 가능성이 높다.⁷ 교차반응의 경우 cimetidine 외에 ranitidine, famotidine, nizatidine은 화학구조상 ring의 side chain이 유사하기 때문에 구조적으로 동일계열로 구분하고 교차반응 가능성이 있는 것으로 알려져 있으며,^{12,13} 구조적으로 다른 계열에 속하는 히스타민 H₂ 수용체 길항제에 교차과민반응을 보인 경우는 극히 드문 것으로 알려져 있다.¹⁴ 국내에서는 ranitidine 아나필락시스 환자에서 피부반응검사 혹은 유발검사를 통하여 famotidine에 대한 교차반응이 없는 사례들이 보고되고 있으나,^{10,15} 경구유발검사를 통하여 famotidine 교차반응이 증명된 보고도 있다.¹² 또한 famotidine 아나필락시스 환자에서 피부반응검사를 통하여 ranitidine과 nizatidine 교차반응을 증명한 바 있다.¹² 피부반응 시험은 높은 예민도로 다른 검사들로 대체될 수 없는 약물알레르기 진단의 가장 중요한 검사이다.¹⁶ 세계적으로 nizatidine에 대한 과민반응 보고는 매우 드물다. 1996년에 Mira-Perceval 등¹⁷이 nizatidine 아나필락시스 환자를 보고하면서 경구유발검사를 통하여 famotidine, ranitidine, cimetidine에는 교차반응이 없음을 확인한 바 있으며, ranitidine에 의한 피부발진이 있었던 환자에서 nizatidine에 대한 피부단자시험과 피내반응검사는 음성이었으나 nizatidine을 복용한 이후에 발진이 발생한 보고가

있다.^{6,18} 이 증례의 경우에는 병력상 두 번의 약물과민반응에서 공통된 약이 nizatidine뿐이었으며, 피부단자시험을 통하여 nizatidine 즉시형 과민반응을 진단하고 ranitidine의 교차반응을 확인하였다.

Nizatidine에 의한 즉시형 과민반응은 매우 드물며, 지금까지 국내에는 nizatidine에 의한 즉시형 과민반응 사례보고가 없었다. 저자들은 nizatidine에 의한 즉시형 과민반응 사례를 경험하고 ranitidine에 대한 교차반응을 확인하였기에 보고하는 바이다. 히스타민 H₂ 수용체 길항제는 비교적 흔히 사용하는 약으로 비교적 최근에 개발된 nizatidine의 경우에도 즉시형 과민반응이 나타날 수 있음을 인지하고, 이러한 경우 ranitidine 등과의 교차반응에도 주의할 기울이는 것이 필요하겠다.

REFERENCES

1. Morton DM. Pharmacology and toxicology of nizatidine. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;136:1-8.
2. Callaghan JT, Bergstrom RF, Rubin A, Chernish S, Crabtree R, Knadler MP, et al. A pharmacokinetic profile of nizatidine in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;136:9-17.
3. Koskenpato J, Punkkinen JM, Kairemo K, Färkkilä M. Nizatidine and gastric emptying in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2008;53:352-7.
4. Foti C, Cassano N, Panebianco R, Calogiuri GF, Vena GA. Hypersensitivity reaction to ranitidine: description of a case and review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2009;31:414-6.
5. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008;14:2778-91.
6. Kim HJ, Yoon SH, Kim MH, Seol HY, Kim JE, Kim KU, et al. A case of ranitidine-induced anaphylaxis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:140-3.
7. Dumanović D, Juranić I, Dzeletović D, Vasić VM, Jovanović J. Protolytic constants of nizatidine, ranitidine and N,N'-dimethyl-2-nitro-1,1-ethenediamine; spectrophotometric and theoretical investigation. *J Pharm Biomed Anal* 1997;15:1667-78.
8. Son BK, Lim DH. Allergic skin test. *Korean J Pediatr* 2007;50:409-15.
9. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. 1. *N Engl J Med* 1990;323:1672-80.
10. Lipsy RJ, Fennerty B, Fagan TC. Clinical review of histamine2 receptor antagonists. *Arch Intern Med* 1990;150:745-51.
11. Park KH, Pai J, Song DG, Sim DW, Park HJ, Lee JH, et al. Ranitidine-induced anaphylaxis: clinical features, cross-reactivity, and skin testing. *Clin Exp Allergy* 2016;46:631-9.
12. Kim YI, Park CK, Park DJ, Wi JO, Han ER, Koh YI. A case of famotidine-induced anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:166-9.
13. Bossi A, Romeo G, Pezzoli A. Side-effects, structure, and H₂-receptor antagonists. *Lancet* 1992;339:1366.
14. Song WJ, Kim MH, Lee SM, Kwon YE, Kim SH, Cho SH, et al. Two cases of h(2)-receptor antagonist hypersensitivity and cross-reactivity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:128-31.
15. Koh YI, Park HS, Choi IS. Ranitidine-induced anaphylaxis: detection of serum specific IgE antibody. *Allergy* 2006;61:269-70.
16. Cho YJ. Special review: update on the diagnosis of drug allergy. *Korean J Med* 2009;76:282-90.
17. Mira-Perceval JL, Ortiz JL, Sarrió F, Miralles JC, Hernández J, Negro-Alvarez JM, et al. Nizatidine anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:855-6.
18. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Loppinet V, Grandidier S. Cross-allergy to ranitidine and nizatidine. *Allergy* 2000;55:682-3.