

고주파열치료 중 펜타닐에 의해 발생한 아나필락시스 1예

김진용¹, 엄상용¹, 윤선영², 김태범², 조유숙², 문희범², 권혁수²¹울산대학교 의과대학 내과학교실, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과

Anaphylaxis due to fentanyl during radiofrequency ablation

Jin Yong Kim¹, Sang Yong Om¹, Sun-Young Yoon², Tae-Bum Kim², You Sook Cho², Hee-Bom Moon², Hyouk-Soo Kwon²¹Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

This case report describes a life-threatening anaphylaxis to fentanyl during radiofrequency ablation (RFA). A 50-year-old woman with hepatocellular carcinoma was admitted for RFA. She denied any history of adverse drug reactions or past adverse anesthetic reaction. Physical examination, vital signs, any laboratory findings were all within normal limits. Ten minutes after intravenous administration of 50 mcg of fentanyl before starting RFA, she developed generalized erythema and sudden onset of bronchospasm followed by respiratory arrest. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) commenced with 100% oxygen and intravenous administration of epinephrine 1 mg. After 5 minutes of CPR, she had the return of spontaneous circulation. Chest X-ray revealed pulmonary edema which resolved over two days. She recovered completely and was discharged home. After six weeks, intradermal tests performed with fentanyl, remifentanyl, midazolam, and propofol. Among those, only fentanyl induced positive skin response. Fentanyl induced anaphylaxis was diagnosed for this case, and fentanyl was avoided in the subsequent general anesthesia for liver transplantation. This case suggested that fentanyl could induce anaphylaxis combined with uncommon comorbidities like pulmonary edema. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:284-287)

Keywords: Anaphylaxis, Fentanyl, Skin test

서 론

펜타닐은 마약성 진통제로서 모르핀보다 진통 효과가 50배 이상 강하지만 호흡 억제 작용이 약해 마취보조제나 진통제로 많이 사용된다. 아나필락시스는 피부시험 등의 객관적인 검사로 증명되기 전까지 먼저 임상적으로 진단을 내리게 된다. 펜타닐은 종종 수술 전 마취제와 함께 아나필락시스의 원인약으로 의심을 받지만 대부분 함께 투여된 근이완제나 프로포폴 등이 원인이며 펜타닐에 의한 아나필락시스는 극히 드물다.^{1,2)} 또한 펜타닐은 모르핀이나 페치딘과는 달리 비만 세포를 직접 활성화시키지 않기 때문에 이러한 기전에 의한 아나필락시스 반응도 거의 생기지 않는 것으로 보고되어 있다.³⁾ 저자들은 고주파열치료 중 펜타닐 투여 후 발생한 아나필락시스 1예를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 류O자, 여자 50세

현병력: B형 간염 보균자이나 항바이러스제를 복용하지 않고 지내던 환자이다. 내원 3년 전, 간경화 진단받은 후, 정기검진 지속하던 중, 내원 1개월 전 간세포암 진단받고 고주파열치료를 계획하였다.

과거력: 이전에 특이 병력 없었으며, 다른 약물에 대한 약물유해 반응이나, 음식물 알레르기, 알레르기비염 또는 기관지천식 등과 같은 알레르기질환은 없었다. 과거 3차례의 제왕절개 분만수술 외에는 전신 마취 경험이나 다른 수술력은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.**사회력:** 특이 사항은 없었다.**계통적 문진:** 특이 증상 호소는 없었다.**신체검사:** 내원 시 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 수 68**Correspondence to:** Hyouk-Soo Kwon

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-1731, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: kwonhs21@naver.com

Received: June 5, 2013 Revised: July 29, 2013 Accepted: August 1, 2013

© 2013 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/3.0/>).

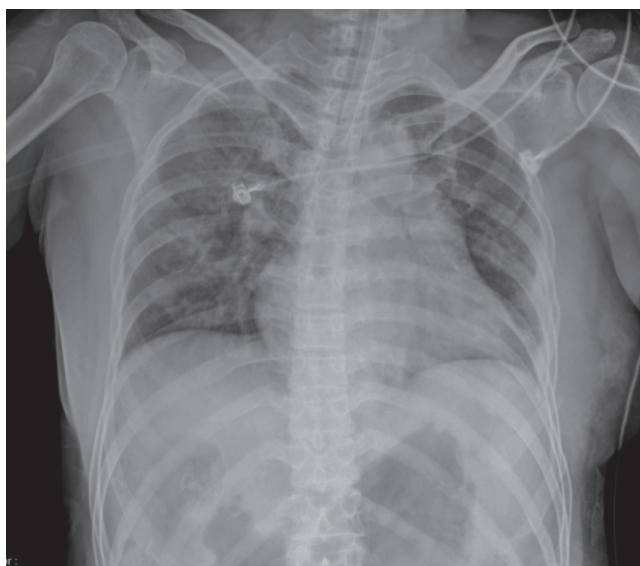


Fig. 1. Chest X-ray showed bilateral infiltrates consistent with pulmonary congestion.

회/min, 호흡 수 20회/min, 체온 36.4°C였다. 건강해 보였으며, 의식 상태는 명료하였고 피부의 발진이나 두드러기, 얼굴의 부종 등은 관찰되지 않았다. 심잡음은 들리지 않았고, 호흡음도 깨끗하였으며, 복부 진찰에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액검사, 혈액응고검사, 일반화학검사, 전해질 검사, 적혈구 침강속도, C-반응성단백질은 모두 정상 범위였다.

치료 및 경과: 환자는 고주파 열치료를 시행하기 전에 진통 조절을 위해서 fentanyl 50 mcg을 정주하였다. 정주한지 약 10분 경과 후, 전신적인 피부발진이 나타났으며, 말초 청색증이 급격히 진행하였다. 이어서 천명음, 호흡곤란, 빠른 호흡이 발생하였고, 당시의 활력 징후는 혈압 80/60 mmHg, 맥박 수 130회/min, 호흡 수 34회/min으로 확인되었고, 곧 호흡 정지가 발생하였다.

즉각적인 심폐소생술과 함께 에피네프린 1 mg을 정주하였으며, 5분의 심폐소생술 이후 자발 순환의 회복이 이루어졌다. 기관 삽관 이후 내과계 중환자실로 이동하여 기계환기를 시작하였다. 기관 삽관 당시 후두경을 통해 후두의 발적 및 부종이 관찰되었다. 단순 흉부촬영에서는 양폐야에 미만성 음영의 증가가 관찰되었고(Fig. 1), 심전도 및 심근 효소는 모두 정상이었다. 이후, 혈압은 안정적인 상태로 유지되어 제한된 수액 공급과 이노제 투여를 통해 폐부종을 조절하였다. 다음 날 환자의 활력 징후는 모두 안정화되어, 기관 내 튜브를 제거하였고, 신경학적 평가를 포함한 모든 이학적 검사는 정상으로 회복되었다.

환자는 임상적으로 fentanyl 정주로 인한 아나필락시스로 진단되었고, 이후 생체 간이식으로 치료 계획을 변경하여 퇴원하였다. 6주 뒤, 본원 알레르기 내과에서 환자 동의를 받은 후, fentanyl (Fentanil, Hanlim Pharm, Seoul, Korea), remifentanyl (Ultiva, GSK,

Table 1. The result of skin test (intradermal test)

	Intradermal test (wheal / flare size) (mm)			
	Fentanyl	Remifentanyl	Midazolam	Propofol
Positive control (histamine)	7×5/30×35	7×5/30×35	5×7/20×24	5×7/20×24
Negative control (saline)	-/-	-/-	-/-	-/-
1:10	6×7/15×18	-/-	-/-	-/-
1:100	5×6/13×15	-/-	-/-	-/-
1:1,000	4×5/7×10	-/-	-/-	-/-

Seoul, Korea), midazolam (Midazolam, Bukwang Pharm, Seoul, Korea) 및 propofol (Pofol, Dongkook Pharm, Seoul, Korea)을 원액 (fentanyl 50 mcg/mL, remifentanyl 50 mcg/mL, midazolam 0.5 mg/mL, propofol 10 mg/mL) 및 1:10 희석액으로 피부단자시험을 하였으나 모두 음성이어서 1:10, 1:100 및 1:1,000으로 희석하여 피내시험을 시행하였다. 피내시험 결과 fentanyl에만 양성반응을 보여, fentanyl specific immunoglobulin E (IgE)에 의한 아나필락시스의 가능성이 있을 것으로 판단하였다(Table 1). 이후 환자는 2주 뒤에 본원 간이식 외과에 입원하여 midazolam, propofol 및 vecuronium으로 전신 마취를 유지하여, 간이식을 진행하였고, 국소 및 전신적인 약물유해반응 없이 성공적으로 치료를 마친 후 퇴원하였다.

고 찰

약물유해반응 중 아나필락시스의 대표적 기전은 IgE를 매개로 하는 제1형 즉시형 과민반응으로서 약물 투여 전에 미리 예측할 수 없는 중증 알레르기반응이다. 즉시형 알레르기반응 중 중상이 전신적으로 심각하여 생명을 위협하는 치료 대상일 때 아나필락시스로 분류한다. 특정한 항원에 감작된 사람이 그 항원에 노출된 후 대부분 1시간 이내에 두드러기, 혈관부종, 피부 소양증, 비염, 기관지 경련, 후두부종, 오심, 구토, 복통, 저혈압 등이 발생하며 급격으로 급성 호흡곤란과 순환계 쇼크증상이 발생하여 질식 또는 비가역성 쇼크로 사망할 수 있다.⁴⁾ 우리나라에서 아나필락시스의 유병률은 0.014%였으며 사망률은 0.0001%로 보고되었다.⁵⁾ 아나필락시스의 또 다른 기전으로 이전에 유발물질에 대한 노출이나 IgE의 관여가 꼭 필요하지 않은 경우도 있으며, 이 경우에도 증상이 유사하여 임상적으로 그 기전을 구별할 수가 없고 마찬가지로 생명에 위협적일 수 있다.⁴⁾ 최근의 보고에 의하면 마취와 관련된 아나필락시스의 원인약제로서 근이완제가 가장 흔했으며(58.2%), 라텍스(16.7%), 항생제(15.1%), 콜로이드(4.0%), 그리고 진정제가 상대적으로 흔했고(3.4%), 오피오이드계는 1.2% 정도로서 관련 약제 중 드물게 원인약제로서 보고가 되었다.¹⁾ 본 증례에서 언급한 펜타닐 아나

필락시스는 매우 드물지만 국내 증례 1개를 포함하여 5예가 보고되었으며 모두 쇼크가 동반되었다.⁶⁻¹⁰⁾

기존의 증례들에서는 펜타닐이 근이완제, 항생제, 진정제 등과 비슷한 시기에 투여가 되었기 때문에 다른 약제의 아나필락시스 원인 감별이 어려운 경우가 많았다. 실제 한 증례는 경막외 마취 후 발생한 아나필락시스의 원인약제로 펜타닐을 지목하고 보고를 했지만 나중에 라텍스 아나필락시스로 진단이 바뀌게 되어 논문을 철회하고 다시 보고를 한 바 있다.^{11,12)} 또한 프로포폴과 펜타닐이 동시에 투여되었기 때문에 정확하게 원인약제를 밝히지 못하고 2가지 약제를 모두 가능한 원인으로 제시한 증례들도 보고되었다.¹³⁻¹⁵⁾ 하지만 이번 증례에서는 시술 중 펜타닐만 1회 투여가 되었으며 펜타닐 정맥 주사 10분 후 아나필락시스가 발생하였기 때문에 임상적으로 펜타닐을 원인약제로 진단하는 것에 무리가 없었다. 아나필락시스 발생과 관련한 비만 세포 활성화를 확인하기 위하여 트립타제를 증상 발생 직후부터 연속적으로 측정하는 것이 도움이 된다는 보고가 있으나¹⁶⁾ 본 증례에서는 시행하지 못한 것이 제한점 중 하나이다.

더 정확한 진단을 위해 피부시험을 시행하였고 펜타닐은 양성반응을 보였지만 레미펜타닐은 음성반응을 보여 펜타닐 특이 IgE 반응의 가능성이 있음을 확인하였다. 기존 보고에서도 펜타닐에 대한 즉시형 알레르기 환자에게 시행한 피부시험에서 피부시험이 양성 소견을 보이는 증례들이 있었다.^{6,7,9)} 특히 한 예에서는 펜타닐과 수펜타닐은 팽진과 발적을 모두 강하게 보이는 양성 소견을 보였지만 레미펜타닐은 팽진과 발적이 경미하게만 나타나서 레미펜타닐은 수펜타닐과는 달리 펜타닐과 교차반응이 없음을 보여주었다.¹⁷⁾ 모르핀, 페치딘, 코데인 등과 같은 오피오이드 계열 약제들은 비만 세포를 비특이적으로 활성화시켜 피부시험에서 위양성 소견을 보이는 것으로 알려져 있기 때문에 펜타닐 피부시험의 해석에 대한 우려가 있을 수 있다. 하지만 펜타닐은 모르핀 및 코데인과 같은 페나트렌 계열과는 구조가 전혀 다른 페닐피페리딘 계열로서 비만 세포의 비특이적 탈과립을 유발하지 않고 피부시험에서 팽진 및 발적과 소양감이 발생하지 않아서 모르핀, 코데인과는 달리 아나필락시스를 잘 일으키지 않는다.^{3,11)} 또한 펜타닐의 유도체로서 펜타닐보다 2배 이상 강한 레미펜타닐은 피부시험에서 음성 소견을 보였기 때문에 펜타닐만 비만 세포를 비특이적으로 자극하여 반응이 나왔을 가능성은 적다. 비록 피부시험 소견은 펜타닐에 의한 팽진 및 발적이 IgE를 매개했을 가능성을 보여주어도 여전히 직접적인 비만 세포의 자극 또는 혈관 확장을 통해 피부시험이 위양성으로 나왔을 가능성이 남아 있다.¹⁸⁾ 따라서 효소결합면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assay) 또는 호염구자극시험(basophil activation test) 등의 실험실적 검사를 통해 펜타닐 특이 IgE를 측정하는 것이 IgE 매개반응의 확인에 도움이 되겠으나 본 증례에서는 이러한 검사를 수행하지 못한 제한점이 있다.

임상적으로 아나필락시스 환자에서 심한 폐부종은 흔하게 발생하지 않는다. 하지만 기존 아나필락시스 증례들에서 폐부종이 동반된 예들이 있으며 최근 뉴질랜드에서 아나필락시스로 사망한 18명의 부검 결과 13명(72.2%)에서 폐부종이 보고되어 폐부종이 생각보다 흔하게 동반됨을 알 수 있다.^{7,19,20)} 펜타닐은 혈관에 직접 작용하여 혈관 확장 효과가 있어서 피부시험에서 보일 수 있는 경미한 팽진이 오피오이드 수용체를 통한 비만 세포의 탈과립 때문이 아니라 직접적인 혈관 확장 효과라고 알려져 있다.³⁾ 따라서 이번 증례에서는 펜타닐의 혈관 확장 능력 때문에 일반적인 아나필락시스 때 발생하는 경미한 폐부종 발생 과정보다 더 과도하게 폐혈관의 확장이 유발되고 이로 인해, 혈장이 혈관 외 유출되어 심한 폐부종이 발생했을 가능성이 있다. 하지만 심폐소생술 중 과도한 양의 수액이 투여된 결과로 급성 폐부종이 발생할 수 있으므로 펜타닐과 폐부종 사이의 인과관계를 단정 지을 수는 없다.

아나필락시스는 과거에 항원에 의해 감각이 되어 IgE 항체가 존재할 때 추가 투여된 항원에 의하여 발생한다. 하지만 이 환자는 과거에 펜타닐을 투여 받은 과거력을 확인할 수가 없었다. 과거에 제왕절개 수술력이 있기 때문에 당시에 펜타닐 또는 같은 페닐피페리딘 계열의 오피오이드를 투여 받았을 가능성을 추정해 볼 수 있다.

결론으로 펜타닐은 다른 오피오이드 약제들에 비해 비만 세포를 덜 자극시키지만 아나필락시스를 일으킬 수 있으며 펜타닐의 유도체인 레미펜타닐의 피내시험은 음성이었으나 펜타닐은 양성이었다는 점에서 비록 IgE를 직접 증명하지는 못했지만 펜타닐에 대한 IgE 매개반응이 가능하다고 생각하였다.

REFERENCES

- Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003;97:1381-95.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F; Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536-45.
- Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by mu-opioid receptors: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth Analg* 2004;98:364-70.
- Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37.
- Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
- Milojevic I, Simic D, Markovic M, Atanaskovic-Markovic M, Milosevic K, Trifunovic B. Anaphylactic reaction during general anaesthesia associated with positive skin test to fentanyl. *Anaesth Intensive Care* 2009;37: 502-3.
- Cummings KC 3rd, Arnaut K. Case report: fentanyl-associated intraoperative anaphylaxis with pulmonary edema. *Can J Anaesth* 2007;54:301-6.

8. Fukuda T, Dohi S. Anaphylactic reaction to fentanyl or preservative. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:826-7.
9. Bennett MJ, Anderson LK, McMillan JC, Ebertz JM, Hanifin JM, Hirshman CA. Anaphylactic reaction during anaesthesia associated with positive intradermal skin test to fentanyl. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:75-8.
10. Joo J, Bae H, Lee J. Intraoperative allergic reaction to fentanyl: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2009;57:776-9.
11. Levy JH, Brister NW, Shearin A, Ziegler J, Hug CC Jr, Adelson DM, et al. Wheal and flare responses to opioids in humans. *Anesthesiology* 1989; 70:756-60.
12. Zucker-Pinchoff B, Ramanathan S. Anaphylactic reaction to epidural fentanyl. *Anesthesiology* 1989;71:599-601.
13. Konarzewski W, De'Ath S. Unrecognised fatal anaphylactic reaction to propofol or fentanyl. *Anaesthesia* 2001;56:497-8.
14. Nava Gomez M, Rojas Perez EM, Parra Martinez ES, Lopez-Lopez JR, Madrid Roldan MA. Transanesthetic anaphylactic shock induced by propofol and fentanyl: case report. *Rev Alerg Mex* 2007;54:140-3.
15. Belso N, Kui R, Szegedi I, Kakuja M, Kapitany K, Kemeny L, et al. Propofol and fentanyl induced perioperative anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011; 106:283-4.
16. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316:1622-6.
17. Dewachter P, Lefebvre D, Kalaboka S, Bloch-Morot E. An anaphylactic reaction to transdermal delivered fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:1092-3.
18. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007;62:471-87.
19. Gallerani M, Manzoli N, Fellin R, Simonato M, Orzincolo C. Anaphylactic shock and acute pulmonary edema after a single oral dose of acetazolamide. *Am J Emerg Med* 2002;20:371-2.
20. Low I, Stables S. Anaphylactic deaths in Auckland, New Zealand: a review of coronial autopsies from 1985 to 2005. *Pathology* 2006;38:328-32.