

비타민 K 주사 후 발생한 아나필락시스

김효훈, 김민혜, 김신우, 장현하, 김혜인, 정주영, 진 선, 박정화, 정혜진, 이종명

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

Vitamin K-induced anaphylaxis

Hyo-Hoon Kim, Min-Hye Kim, Shin-Woo Kim, Hyun-Ha Chang, Hye-In Kim, Ju-Young Jeong, Sun Jin, Jung-Wha Park, Hye-Jin Jung, Jong-Myung Lee

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Vitamin K is a naturally-occurring vitamin used to treat certain coagulation disorders. Despite its frequent use, vitamin K causes allergic reactions very rarely. We report a case of anaphylaxis due to vitamin K (phytonadione) that occurred in a 20-year-old man who has undergone hemorrhoid bleeding. The patient developed immediate whole body urticaria, itching sensation, dyspnea and marked hypotension about 2 minutes after the intravenous administration of vitamin K (phytonadione) and tranexamic acid for the purpose of bleeding control. Skin prick test was performed with vitamin K and tranexamic acid. Vitamin K showed positive response in skin prick test, while tranexamic acid showed negative response in skin prick test and challenge test. To our knowledge, it is the first case report of vitamin K-induced anaphylaxis that is proven with skin test. This case suggests that vitamin K can elicit anaphylaxis and skin test may be helpful in the diagnosis of a suspected allergic response to vitamin K. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:146-149)

Keywords: Anaphylaxis, Drug hypersensitivity, Vitamin K, Skin tests

서 론

비타민 K는 브로콜리와 같은 푸른잎 채소, 식물성 기름과 과일, 치즈 및 콩류의 음식을 통해 섭취되거나 장내의 정상 세균총의 합성으로 만들어지며, 지혈작용과 뼈 대사, 산화에 의한 뇌 손상 예방 등의 역할을 한다.^{1,2)} 비타민 K는 간에서 오스테오칼신을 합성하는데 관여하며, 글루타민산을 감마-카르복실글루타민산으로 전환하는 조효소로 작용하여 응고인자 II, VII, IX, X와 프로트롬빈, 그리고 단백 C와 단백 S를 활성화시킨다.³⁾ 따라서 비타민 K는 이의 흡수를 저해하는 장질환, 이의 합성을 저해하는 간질환, 항생제 등의 약제 사용으로 발생된 저프로트롬빈혈증의 치료에도 사용된다.³⁾ 또한 경험적으로 출혈이 있는 상황이나 수술 후 출혈량 감소를 위해 투여하기도 한다.^{4,5)}

비타민 K 유도제 중에서 K1 주사액이 가장 흔히 사용되며 근육 주사, 피하주사 및 정맥주사로 투여된다. 부작용으로 주사 부위 또는 누출 부위에 홍반성 습진성 판이나 가성 경피증과 같은 피부 알레르기반응이 일어날 수 있고,⁶⁾ 드물게 용혈성빈혈, 신생아 핵황달

을 통한 고빌리루빈혈증 등을 일으킬 수 있다.⁵⁾ 지금까지 비타민 K 피부염에 대해서는 일부 문헌들은 접할 수 있으나,⁶⁻⁸⁾ 비타민 K에 의한 아나필락시스는 세계적으로도 몇몇 증례 보고가 있을 뿐이며,^{9,10)} 약물로 인한 아나필락시스 918명을 조사한 Ribeiro-Vaz 등¹¹⁾의 연구에서도 비타민 K를 포함한 지혈제에 의한 아나필락시스는 4명(0.4%)에 불과할 정도로 매우 드물었다. 국내에서는 비타민 K와 관련하여 심혈관 허탈이 발생한 1건의 증례 보고가 있지만,¹²⁾ 이 연구에서 심혈관 허탈이 발생한 정확한 기전은 확인되지 않았다. 이에 저자들은 항문 출혈이 있는 20세 남자에서 지혈 목적으로 비타민 K를 정맥 투여한 후 심한 아나필락시스가 발생한 환자에서 피부 단자검사를 통해 비타민 K에 의한 약물알레르기를 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환자: 송OO, 20세 남자**현병력:** 20세 군인이 치질로 인한 항문 출혈로 군 병원에 입원 후**Correspondence to:** Jong-Myung LeeDepartment of Internal Medicine, Kyungpook National University Medical Center, Kyungpook National University School of Medicine, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Tel: +82-53-420-5546, Fax: +82-53-426-2046, E-mail: jomlee@knu.ac.kr

Received: October 17, 2013 Revised: October 23, 2013 Accepted: October 29, 2013

© 2014 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/>).

저녁 7시경 수액과 함께 비타민 K와 tranexamic acid 주사를 맞았으며 당시 특별한 증상이나 징후는 보이지 않았다. 투여 후에도 항문 출혈이 호전되지 않자, 다음 날 새벽 2시경 다시 정맥으로 비타민 K와 tranexamic acid를 연속적으로 투여받았다. 투여 종료 약 2분 후부터 갑자기 머리 부위가 간지럽기 시작하다가 전신 가려움 및 두드러기로 진행하였고, 발바닥이 아프고 입술과 목안이 붓고 호흡곤란이 발생하였으며 얼마 후 의식을 잃었다. 당시 천명은 청진되지 않았으며, 수축기 혈압이 50 mmHg까지 감소되었다. 즉시 에피네프린이 주사되었으며 부신피질호르몬제, 항히스타민제와 수액 등이 투여되면서 증상은 차차 호전되었다. 이로부터 1주일 후 정확한 원인 규명 및 예방 대책을 위해 환자는 본원 알레르기 내과로 의뢰되었다.

과거력: 약 5개월 전에 편도비대증으로 수술을 받았으며, 경증의 간헐성 알레르기비염이 있었지만 약은 복용하지 않고 지냈다. 기타 특이 사항은 없었다.

개인력: 흡연 및 음주력은 없었다.

약물력: 진통제 및 항생제를 포함한 다른 약물에 이상 반응을 경험한 적은 없었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

이학적 소견: 특이 사항 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사서 백혈구 9,900/ μ L, 혈색소 14.7 g/dL, 혈소판 239,000/ μ L였고, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 18/12 U/L, blood urea nitrogen/creatinine 11.2/1.01 mg/dL로서 정상이었으며 요검사에서도 특이 소견은 없었다. 혈청 총 immunoglobulin E (IgE)는 328 IU/mL로 증가되어 있었다.

피부반응검사: 아나필락시스 발생 12일 후에 원인 약물로 추정되는 비타민 K (vitamin K1, Daihan Pharm, Seoul, Korea)와 tranexa-

mic acid (Tranexamic Acid, Shinpoong Pharm, Seoul, Korea)를 이용하여 피부단자검사를 시행하였다. 비타민 K 및 tranexamic acid를 각각 주사용액 원액(비타민 K 10 mg/mL, tranexamic acid 100 mg/mL)과 1:10, 1:100 농도로 희석한 용액과 히스타민 용액(1 mg/mL, 양성대조군) 및 생리식염수(음성대조군)를 사용하여 피부반응검사를 시행하였다. 피부단자검사서 tranexamic acid는 전 농도에서 음성 소견을 보였으며, 비타민 K는 1:10 희석액과 원액에서 양성 소견을 보였다(Table 1; Figs. 1, 2). 알레르기질환의 병력이 없고, 약물에 대한 과민반응의 병력이 없는 건강한 성인 10명을 대상으로 비타민 K 용액에 대해 상기 농도로 피부단자검사를 시행한 결과, 10명 모두에서 음성 소견을 보였다.

약물유발검사: 임상적으로 약물에 의한 아나필락시스반응이 확실시되고 투여된 약물이 2가지였기 때문에 안전을 고려하여 tranexamic acid로 유발검사를 시행하였다. Tranexamic acid를 정맥주사로 50 mg, 100 mg, 250 mg (총 누적용량 400 mg) 주입하고 각각 1시간씩 관찰하였으나 이상반응은 나타나지 않았다(Table 1).

Table 1. Results of skin prick test and challenge test for suspected drugs

Variable	Prick test		Challenge test	
	Wheal (mm)	Erythema (mm)	BP (mmHg)	Symptom
Control				
Histamine	5×5	25×22		
Saline	(-)	(-)		
Hemostatics				
Tranexamic acid 1:100	(-)	(-)		
Tranexamic acid 1:10	(-)	(-)		
Tranexamic acid undiluted	(-)	(-)		
Vitamin K 1:100	(-)	(-)		
Vitamin K 1:10	5×3	7×5		
Vitamin K undiluted	3×3	5×5		
Tranexamic acid 50 mg IV			118/63	(-)
Tranexamic acid 100 mg IV			128/65	(-)
Tranexamic acid 250 mg IV			125/66	(-)

BP, blood pressure.

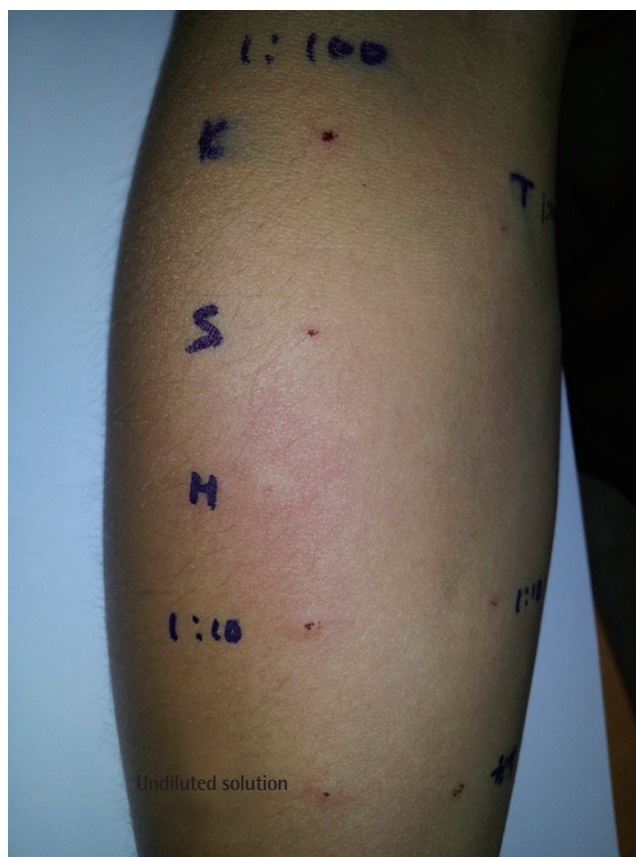


Fig. 1. Skin prick test with vitamin K. Positive reactions were observed at skin prick of vitamin K 1:10 ("1:10"), vitamin K undiluted solution ("undiluted solution"). S, saline as a negative control; H, histamine as a positive control.

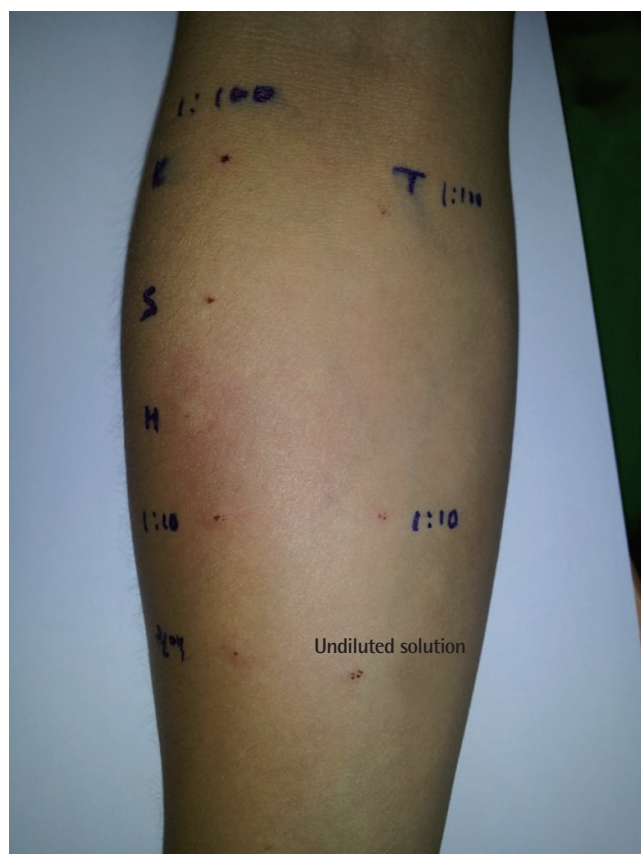


Fig. 2. Skin prick test with tranexamic acid. No reaction was seen in tranexamic acid 1:100 ("T 1:100"), tranexamic acid 1:10 ("1:10") and tranexamic acid undiluted solution ("undiluted solution").

고 찰

아나필락시스는 특정 항원에 감작된 적이 있는 사람이 항원에 재노출 될 경우, 제1형 과민반응에 의해 호염기구 세포나 비만 세포가 활성화되어 세포질 내의 과립에 저장되어 있던 히스타민, 단백분해 효소(tryptase), 프로테오글리칸 등이 유리되고 인지질 대사를 통해 강력한 염증성 물질인 류코트리엔, 프로스타글란딘, 혈소판활성화인자 등이 합성되어 발생하는 급격한 전신성 과민반응이다.¹³⁾

아나필락시스의 진단은 임상적 진단 기준에 따라 이루어지며 주로 가려움, 피부홍조, 두드러기, 혈관부종 등의 피부 혹은 점막 증상, 호흡곤란, 기도 수축, 천명 등의 호흡기 증상, 실신, 허탈, 어지러움 등의 혈압저하와 관련된 증상, 구토, 복통 등의 소화기 증상과 같은 임상 양상과 항원 노출력 등의 정보를 바탕으로 진단한다.¹⁴⁾ 아나필락시스는 IgE 매개로 인한 면역반응을 지칭하지만, 비-IgE 매개 반응인 물리적 자극 또는 비만 세포를 직접 자극하여 화학 매개체를 분비하는 아나필락시스양 반응으로도 동일한 증상을 유발할 수 있다.^{15,16)} 따라서 IgE 매개에 의한 아나필락시스를 진단하기 위해서는 면역효소법이나 ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden)

등의 방법으로 항원에 대한 혈청 특이 IgE의 존재를 증명하거나, 피부단자검사 또는 피내 검사를 시행하여야 한다.¹⁶⁾ 피부반응검사는 IgE 매개 아나필락시스 환자에서 원인 약물을 규명하는 가장 유용한 검사로 알려져 있으며,¹⁷⁾ 본 증례에서도 아나필락시스의 원인 약물을 확인하기 위해 피부단자검사를 시행한 결과 원인 약제를 감별할 수 있었다.

비타민 K는 여러가지 종류가 있는데 이 중에서 K3, K4는 합성 유도체이며, 박테리아에 의해 장에서 합성되는 vitamin K2 (menaquinone)가 있는데 이는 vitamin K1 (phytonadione)에 비해 약 60%의 효력을 가지고 있다. 가장 중요한 vitamin K1은 주로 식물로 흡수되거나 약물로 투여되는 형태이며 하루에 남성의 경우 120 µg, 여성의 경우 90 µg을 섭취해야 한다.^{7,8)} 비타민 K 투여의 적응증으로는 장기간의 항생제사용 시에 나타날 수 있는 정상 세균총 감소로 인한 비타민 K 합성 장애, 폐쇄성 담도질환, 짧은창자 증후군과 만성 염증성 장질환 등과 같은 비타민 K 흡수 장애, 신생아(출혈 예방목적), 과도한 항응고제 복용 후 발생한 저프로트롬빈혈증 등이 있다.⁹⁾ 이 외에도 경험적으로 출혈이나 수술 후 지혈 목적으로도 자주 사용된다.^{4,5)} 그러나 비타민 K의 정맥 내 투여는 홍조, 피부 발진, 소양증 등의 피부 증상, 호흡곤란 등의 호흡기 증상, 청색증, 저혈압, 심혈관계 허탈 같은 심각한 부작용을 유발할 수 있다.³⁻⁵⁾ 정주 시 부작용을 줄이기 위해 비타민 K를 희석하여 5 mg/min 이하의 속도로 투여하도록 권장하는 연구도 있으나,¹⁸⁾ 그보다 더 느리게 투여하여도 아나필락시스가 유발되었다는 보고도 있다.⁹⁾

본 환자의 경우, 항문 출혈이 지속되자 지혈을 목적으로 tranexamic acid와 비타민 K를 투여받았다. 과거 지혈제를 복용하거나 투여 받은 이력은 불분명하였으며 첫 번째 투여 시에는 특이 소견 없었으나 약 7시간 후에 두 번째 투여를 받은 약 2분 후부터 아나필락시스가 발생하였다. 첫 번째 약물 투여에서 이상이 없었던 이유는 확실치 않으나 아직 감작되었을 것으로 추정되며, 두 번째 약물 투여 시에 전격적인 알레르기반응이 일어났을 것으로 생각된다. 이 환자의 경우 기존에 사용하던 약물이 없었고, 증상 발현 직전에 투여 받은 약물이 비타민 K 및 tranexamic acid 두 가지뿐이어서 이 두 가지 약제로 피부반응검사를 시행하였다. 피부단자검사서 tranexamic acid는 음성 소견이었던 반면, 비타민 K의 경우에는 1:10 희석액과 원액에서 모두 양성 소견을 보였다. 그러나 비특이적인 자극에 의한 피부반응의 가능성이 있어, 대조군 10명을 대상으로 시행한 피부단자검사서 모두 음성 소견을 보여 본 증례의 경우가 비타민 K에 의한 아나필락시스반응임을 시사하였다. 이에 환자의 안전을 고려하여 피부반응검사서 음성을 보인 tranexamic acid를 이용하여 유발검사를 시행함으로써 비타민 K가 원인약제임을 간접적으로 증명할 수 있었다.

본 증례에서 비타민 K에 대한 피부단자검사에 팽진은 3 mm 이상으로 양성 소견을 보였으나, 홍반은 양성대조군인 히스타민에 비

해 약한 반응을 보였다. 이는 아나필락시스 발생한지 1주일밖에 지나지 않은 시점으로, 불응기에 피부단자검사를 시행하여 상대적으로 반응이 약하게 발생했을 가능성도 배제하지 못하였다.¹⁹⁾ 이 경우 피내 검사를 통해 추가적인 정보를 얻을 수 있었을 것이나, 팽진을 양성 소견으로 판단하여 피내 검사를 시행하지 않았다. 당시 환자가 현재 복무중인 군인으로 쉽게 검사를 할 수 없어, 아나필락시스 발생 1주일인 외래 방문 시에 부득이하게 바로 검사를 시행할 수 밖에 없었다는 점과, 피내 검사를 시행하지 않은 점이 한계로 생각된다.

본 증례는 비타민 K가 임상에서 흔히 사용되는 억제임을 고려할 때, 이를 투여 시에는 알레르기반응의 발생 가능성을 고려해야 하며, 피부반응검사가 비타민 K에 의한 알레르기반응의 진단에 도움이 됨을 말해준다. 향후 비타민 K나 tranexamic acid와 같은 지혈제에 의한 과민반응의 발생 빈도와 특성에 대한 더 광범위한 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

- Li J, Lin JC, Wang H, Peterson JW, Furie BC, Furie B, et al. Novel role of vitamin k in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons. *J Neurosci* 2003;23:5816-26.
- Fang Y, Hu C, Tao X, Wan Y, Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2012;30:60-8.
- Marcus R, Coulston A. Fat-soluble vitamins. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:1573-90.
- Barash P, Kitahata LM, Mandel S. Acute cardiovascular collapse after intravenous phytonadione. *Anesth Analg* 1976;55:304-6.
- Songy KA Jr, Layon AJ. Vitamin K-induced cardiovascular collapse. *J Clin Anesth* 1997;9:514-9.
- Kim K, Chae YS, Suh KS, Kim ST. Clinical features and provocation tests of vitamin K1 dermatitis. *Korean J Dermatol* 1993;31:305-11.
- Seo SH, Jang HS, Jang BS, Kim MB, Oh CK, Kwon KS. A case of vitamin K1 dermatitis. *Korean J Dermatol* 2006;44:341-5.
- Sohn KH, Kim JY, Lee SY, Lee SE, Kang HR. A case of vitamin K1 induced allergic dermatitis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:268-71.
- Wjasow C, McNamara R. Anaphylaxis after low dose intravenous vitamin K. *J Emerg Med* 2003;24:169-72.
- Riegiert-Johnson DL, Volcheck GW. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:400-6.
- Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polonia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:673-81.
- Park SJ, Seong CR, Jee DL. Intravenous Vitamin K-induced cardiovascular collapse: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2007;52:461-4.
- Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust* 2006;185:283-9.
- Yeo JY, Kim GE, Han JY, Im JH, Park SW, Kim CW. Lidocaine anaphylaxis and lidocaine-specific immunoglobulin E measurement. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:98-101.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F; Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003;99:536-45.
- Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:597-606.
- Dybendal T, Guttormsen AB, Elsayed S, Askeland B, Harboe T, Florvaag E. Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1211-8.
- Lefrere JJ, Girot R. Acute cardiovascular collapse during intravenous vitamin K1 injection. *Thromb Haemost* 1987;58:790.
- Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1730-7.