

다른 양성자 펌프 억제제에 교차반응이 없는 lansoprazole 아나필락시스

박인영, 도병주, 안재성, 이재혁, 이계연, 김선형, 최정희

한림대학교 의과대학 내과학교실

Anaphylaxis to lansoprazole with tolerance to other proton pump inhibitors

In Young Park, Byung Joo Do, Jae Sung Ahn, Jae Hyuk Lee, Gye Yeon Lee, Sunhyung Kim, Jeong-Hee Choi

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Anaphylaxis to proton pump inhibitors (PPIs) has rarely been reported. Different patterns of cross-reactivity between PPIs have also been demonstrated using skin tests. Here, we report a case of anaphylaxis to lansoprazole with tolerance to other commercially available PPIs, which was proved by skin tests and oral provocation tests (OPTs). A 47-year-old female patient visited our Emergency Department with a sudden onset of whole body urticaria, facial swelling, dyspnea, and loss of consciousness that developed 1 hour after ingestion of 30 mg of lansoprazole for her episodic epigastric soreness. The skin prick test (SPT) and the intradermal test (IDT) with lansoprazole, esomeprazole, rabeprazole, and pantoprazole were performed. Lansoprazole showed positive reactions in both the SPT (3 mg/mL) and the IDT (0.003 mg/mL). Rabeprazole (3 mg/mL) showed a positive reaction only in IDT. The SPT and the IDT with esomeprazole and pantoprazole were all negative. The OPT with 30 mg of lansoprazole was positive (showing generalized rash and facial swelling 30 minutes after ingestion), while OPTs with esomeprazole, pantoprazole, and rabeprazole were all negative. Other PPIs could be safe alternatives in cases of anaphylaxis to 1 PPI. Skin tests seem to be helpful to define cross-reactivity between PPIs. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:383-386)

Keywords: Proton pump inhibitors, Anaphylaxis, Cross-reactions, Skin tests

서론

양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitors, PPIs)는 위점막 벽세포의 막효소를 억제하여 위산분비를 감소시키는 약제로 omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole, esomeprazole 등이 있으며, 소화성 궤양질환이나 위식도 역류질환에 널리 이용되고 있다.¹⁾ PPIs의 사용이 증가함에 따라 이에 대한 과민반응에 대한 보고도 점차 늘어나고 있는데, 아나필락시스와 같은 즉시형 과민반응도 드물게 보고되었다.^{2,3)} 국내에서는 Choi 등⁴⁾이 lansoprazole 아나필락시스와 omeprazole 아나필락시스 두 예를 보고하였으나 다른 PPIs와의 교차반응에 대해서는 언급하지 않았다. 한 가지 PPI

아나필락시스 환자에서 다른 PPIs와의 교차반응의 양상은 다양한데, PPIs를 이용한 피부반응시험이 교차반응의 결정에 도움이 된다고 알려졌다.^{3,5-9)} 그러나, 피부반응시험에서 양성반응을 보이는 경우 경구유발시험으로 확진하는 경우는 드물어 피부반응시험만으로 교차반응을 결정하는 것은 제한점이 있다. 이에 저자들은 lansoprazole 복용 후 아나필락시스를 일으킨 환자에서 lansoprazole 과 다른 PPIs를 이용한 피부반응시험과 경구유발시험을 시행하여 lansoprazole에 의한 아나필락시스를 확진하고, 다른 PPIs와의 교차반응이 없음을 증명하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Correspondence to: Jeong-Hee Choi

Department of Pulmonology & Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 445-170, Korea

Tel: +82-31-8086-2928, Fax: +82-31-8086-2482, E-mail: mdqueen@hallym.or.kr

Received: May 2, 2014 Revised: July 2, 2014 Accepted: July 21, 2014

© 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/>).

증례

환자: 47세, 여자

주소: 내원 1시간 전부터 시작된 안면부종과 호흡곤란

현병력: 환자는 내원 당일 밥, 고등어조림 등을 먹고 속쓰림이 발생하여 lansoprazole 30 mg 1정과 itopride 50 mg 1정을 복용하였다. 한 시간 후 손과 발바닥이 가렵기 시작하고 귀와 입술이 붉게 변하면서 얼굴이 부어오르고 온몸이 뜨거워지며 전신에 가려움을 동반한 발진과 호흡곤란이 나타났고 응급실로 이동하는 도중 5분 여의 의식소실이 있었다. 내원 시 의식은 호전되어 명료하였으나 피부 증상 및 호흡곤란 증세는 지속되었다. 에피네프린, 페니라민, 텍사메타손 주사 후에 점차 호전되어 퇴원하였다.

과거력: 고혈압, 당뇨, 결핵, 간염 등의 과거력은 없었고, 천식, 비염, 음식물알레르기, 약물알레르기 등의 알레르기질환의 병력은 없었다. 이전에 PPIs를 장기간 복용한 기왕력은 없었다.

사회력: 흡연력, 음주력은 없었다.

직업력: 가정 주부

진찰 소견: 혈압은 100/60 mmHg, 맥박 수 92 beats/min, 호흡 수 20 breaths/min, 체온 36.1°C였다. 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보였고 전신 두드러기와 안면부종이 있었다. 청진에서 천명음 등은 들리지 않았다. 그 외 진찰 소견은 정상이었다.

검사실 소견: 혈청 총 IgE 항체는 100 IU/mL였고, 흔한 흡입 알레르겐과 음식물 알레르겐 40종으로 구성된 allergy profile food 40 (RIDA Allergy Screen, R-Biopharm, Darmstadt, Germany) 검사는 모두 음성이었다. 고등어, ω5-glandin, 닭고기, 밀에 대하여 시행한 ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden) 검사 또한 모두 음성이었다.

피부반응시험: 아나필락시스 후 8주째에 lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole, pantoprazole을 생리식염수로 희석시켜 3 mg/mL의 농도로 제조한 후에 0.3 mg/mL (1:10), 0.03 mg/mL (1:100), 0.003 mg/mL (1:1,000)의 농도로 단계적으로 희석하였다. 양성 대조액으로 히스타민, 음성 대조액으로 생리식염수를 사용하여 환자의 등에서 피부단자시험을 시행하였다. 15분 후 팽진과 발적의 크기를 측정하여 반응 여부를 판정하였다. 팽진의 평균 직경이 히스타민과 같거나 큰 경우 양성반응으로 판정하였다. Lansoprazole은

3 mg/mL의 농도에서 팽진 5 mm×5 mm, 발적 5 mm×5 mm (histamine 6 mm×5 mm/6 mm×5 mm)로 약양성이었고 rabeprazole, esomeprazole, pantoprazole은 모두 음성이었다.

각각의 시약으로 환자의 등 위쪽에서 피내시험을 시행하였다. 가장 낮은 농도부터 단계적으로 피내시험을 시행하였다. 15분 후 결과를 판독하였을 때, 팽진의 평균 직경이 음성 대조액보다 큰 경우에 양성반응으로 판정하였다. 피내시험 결과는 Table 1에 요약하였다. Lansoprazole이 0.003 mg/mL (1:1,000)의 농도에서 양성반응을 보였으며, rabeprazole은 0.03 mg/mL (1:100) 이상의 농도에서 비슷한 정도의 양성 반응을 보였다. Esomeprazole은 양성반응이 의심되는 소견이 있었으나 농도 증가에 따른 반응 증가 소견이 없어 음성으로 판정하였다. Pantoprazole 도 마찬가지로 해석하였다.

경구유발시험: 아나필락시스 후 8주째부터 각각의 약물로 경구 유발시험을 시행하였다. 환자에게 충분한 설명 후에 동의서를 받았으며, 각각의 약물은 한 달 간격으로 각각 다른 날짜에 유발시험을 시행하였다. 약물 투여 후 혈압, 호흡 수, 맥박 수, 산소포화도를 측정하며 진행하였고 마지막 용량 투약 후 1시간까지 관찰하여 아무런 반응이 없는 경우 음성으로 판정하였다.

우선 확진을 위해서 내원 당시 복용했던 itopride (Ganaton, JW Pharmaceutical, Dangjin, Korea)와 lansoprazole (Lanst, Jeil Pharmaceutical, Yongin, Korea)에 대한 경구유발검사를 시행하였다. Itopride 50 mg 복용 후 특이 증상은 없었다. Lansoprazole 30 mg 복용 30분 후 전신이 가렵고 눈이 충혈되고 사지가 붉어지며 기침, 호흡곤란, 안면부종이 나타나 곧바로 chlorpheniramin 4 mg, hydrocortisone 250 mg 정주 후에 호전되었으며, lansoprazole에 의한 아나필락시스를 확진할 수 있었다. 피내시험에서 양성반응을 보인 rabeprazole의 경우 30분 간격으로 단계적으로 5, 10, 20 mg을 복용하였으며 결과는 음성이었다. Esomeprazol 40 mg과 pantoprazol 40 mg으로 시행한 경구유발시험은 모두 음성이었다.

고찰

PPIs의 사용이 증가함에 따라 과민반응에 대한 보고도 증가하고 있는데, 두드러기, 혈관부종에서부터 아나필락시스, 혈구감소증, 혈관염, 접촉피부염, 반구진상 발진, DRESS 증후군(drug rash

Table 1. Results of the intradermal tests with proton pump inhibitors in the patient

Concentration	Lansoprazole (mm)	Rabeprazole (mm)	Esomeprazole (mm)	Pantoprazole (mm)	Histamine* (mm)	Saline (mm)
1:1,000	12×10/33×31	8×8/8×8	9×7/13×12	6×6/6×6	13×11/44×35	7×5/7×5
1:100	ND	8×6/25×12	8×6/22×13	7×6/7×6		
1:10	ND	6×6/28×16	8×8/8×8	5×5/5×5		
1:1 [†]	ND	8×6/32×20	6×6/6×6	6×4/6×4		

ND, not done.

*The concentration of histamine is 0.1 mg/mL. [†]The concentration of the drugs (1:1) is 3 mg/mL.

with eosinophilia and systemic symptoms), 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사증후군까지 그 임상 양상이 다양하다.^{2,3)} PPIs에 대한 과민반응의 약 80%가 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스와 같은 IgE 매개 즉시형 과민반응으로 보고되었다.³⁾ PPIs에 의한 아나필락시스는 드물지만 꾸준히 보고되고 있는데,^{4,5,10-14)} 1999년 세계보건기구의 약물이상반응 모니터링 자료에 의하면 PPIs 아나필락시스는 42예였는데, omeprazole 27예, lansoprazole 12예, pantoprazole 3예였다.¹⁰⁾ 이 보고에서 omeprazole 증례가 많은 이유는 가장 먼저 시판된 약으로 널리 사용되었기 때문으로 생각한다.

PPIs에 의한 즉시형 과민반응의 진단에는 피부반응시험이 유용하다.^{7,8)} 보고마다 조금씩 차이는 있으나 피부단자시험의 경우 omeprazole 40 mg/mL, esomeprazole 40 mg/mL, lansoprazole 30 mg/mL, pantoprazole 40 mg/mL, rabeprazole 20 mg/mL이 비자극성 농도로 널리 이용되고 있으며, 피내시험의 경우 피부단자시험 농도의 10배, 100배, 1,000배 희석농도를 이용하였다.⁵⁻⁹⁾ 본 연구에서는 모든 PPIs의 농도를 3 mg/mL로 만들어 피부단자시험을 하였고, 10배, 100배, 1,000배 희석 용액으로 피내시험을 시행하여 본 증례가 lansoprazole에 의한 IgE 매개반응임을 증명하였다. 본 증례에서 피부단자시험에 대한 반응이 낮았는데, 이는 시약의 농도가 기존의 보고에서보다 낮았기 때문으로 생각한다. Bonadonna 등⁷⁾은 PPIs에 의한 즉시형 과민반응의 진단에서 피부반응시험의 민감도를 61.3%, 특이도를 100%로 보고하였고, 또 다른 보고에서는 민감도 58.8%, 특이도 100%로 보고하여 PPIs에 의한 즉시형 과민반응의 진단에 피부반응시험이 매우 유용하다고 주장하였다.⁸⁾

PPIs 간의 교차반응에 대해서도 많은 보고가 있었는데,⁵⁻¹²⁾ 다양한 패턴의 교차반응이 제시되었다. Sobrevia Elfau 등⁵⁾은 PPIs 간의 교차반응에 대해서 세 가지 패턴을 제시하였는데, 첫 번째는 하나의 PPI에 즉시형 과민반응이 있으면서 나머지 다른 PPIs에도 모두 교차반응을 보이는 경우다. 두 번째 패턴은 lansoprazole과 rabeprazole, 또는 omeprazole과 pantoprazole간의 교차반응이다.^{6,12,15)} 세 번째 패턴은 나머지 PPIs에 교차반응이 없이 오직 한가지 PPI에만 과민반응을 보이는 경우다.⁸⁾ 이러한 교차반응의 패턴은 베타락탐계 항생제처럼 화학구조식의 유사성으로 설명하고 있다. PPIs는 pyridine 고리와 benzimidazole 고리로 이루어져 있는데, 첫 번째 패턴의 경우 중심 고리에 대한 과민반응일 가능성이 있다. 한편, omeprazole과 pantoprazole은 benzimidazole 고리에 각각 methoxy기와 difluoromethoxy기를 가지며, esomeprazole은 omeprazole의 S-enantiomer로서 이들은 화학구조적으로 매우 유사하다. 또한, lansoprazole과 rabeprazole은 각각 pyridine 고리에 trifluoroethoxy기와 methoxypropoxy기를 갖는 것을 제외하고는 거의 동일하다(Fig. 1).⁵⁾ 이러한 화학구조식의 유사성은 두 번째 패턴의 교차반응을 설명할 수 있는 근거가 된다. 그러나, omeprazole과 lansoprazole의 교차반응, pantoprazole과 lansoprazole의 교차반응의

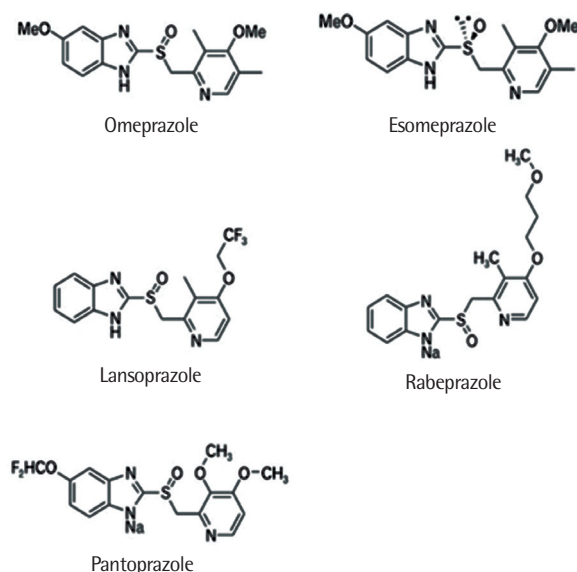


Fig. 1. Chemical structure of various proton pump inhibitors.

경우처럼 이러한 패턴에 일치하지 않는 보고들도 있어서,^{6,8)} PPIs 간의 교차반응의 기전에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이전의 교차반응에 대한 보고들은 주로 피부반응시험으로 교차반응 유무를 확인하였다. 본 증례에서도 다른 PPIs에 대한 피부반응시험을 우선 시행하였을 때 rabeprazole에 양성반응을 보여 교차반응의 두 번째 패턴에 합당한 것처럼 보였으나, rabeprazole 경구유발시험을 시행하였을 때 음성반응을 보여 세 번째 패턴에 합당하다. 한 가지 PPIs에만 과민반응을 보인 경우는 드물게 보고되었는데, 최근에 Kepil Özdemir 등⁸⁾이 PPIs 과민반응 52예에서 피부반응시험의 유용성을 조사한 연구를 살펴보면, 다른 PPIs에 과민반응이 없는 lansoprazole 아나필락시스 3예를 포함하고 있다.⁸⁾ 물론, 본 증례에서는 omeprazole에 대한 피부반응시험과 경구유발시험을 시행하지 않아서 세 번째 패턴에 완전히 합당하다고 보기에는 한계가 있다. 이전의 보고들이 대부분 피부반응시험으로만 교차반응을 확인하였고 피부반응시험에서 양성반응을 보인 경우에는 경구유발시험을 시행하지 않아서, Sobrevia Elfau 등⁵⁾이 제안한 패턴에는 한계가 있는 것으로 생각한다. 그러나, 피부반응시험에서 음성반응을 보인 경우에는 경구유발시험이 모두 음성이어서, 피부반응시험이 안전한 대체약을 찾는데 매우 유용할 것으로 생각한다. 피부반응시험에서 음성반응을 보인 경우에는 경구유발시험으로 안전성을 한 번 더 확인하는 것이 좋겠다.

결론적으로 저자들은 lansoprazole 아나필락시스를 피부반응시험과 경구유발시험으로 진단하였고, 다른 PPIs들과의 교차반응을 알아보고자 피부반응시험 및 경구유발시험을 시행하여 다른 PPIs에 교차반응이 없는 lansoprazole 아나필락시스를 확인하였다.

REFERENCES

1. Gremse DA. Lansoprazole: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical uses. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1663-70.
2. Chang YS. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:348-53.
3. Bose S, Guyer A, Long A, Banerji A. Evaluation and management of hypersensitivity to proton pump inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:452-7.
4. Choi SW, Han JM, Bae YJ, Lee YS, Cho YS, Moon HB, et al. Lessons from two cases of anaphylaxis to proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:614-6.
5. Sobrevia Elfau MT, Garces Sotillos M, Ferrer Claveria L, Segura Arazuri N, Monzon Ballarin S, Colas Sanz C. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:157-61.
6. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, Gonzalez I, Blasco A, Escudero R, et al. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:57-60.
7. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:547-9.
8. Kepil Ozdemir S, Yilmaz I, Aydin O, Buyukozturk S, Gelincik A, Demirturk M, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy* 2013;68:1008-14.
9. Garrido Fernandez S, Cumplido JA, Rabano A, Martinez D, Blanco C, Carrillo T. Allergy to proton pump inhibitors: diagnosis and assessment of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:140-1.
10. Natsch S, Vinks MH, Voogt AK, Mees EB, Meyboom RH. Anaphylactic reactions to proton-pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2000;34:474-6.
11. Vovolis V, Koutsostathis N, Stefanaki E. IgE-mediated anaphylaxis to proton pump inhibitors: cross-reacting study. *Allergy* 2008;63:1251-2.
12. Perez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodriguez Cabreros MI, Gonzalez Sanchez LA, Mosquera MR, Cubero AG. Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:707-8.
13. Kollmeier AP, Eddleston J, Zuraw BL, Christiansen SC. Recurrent anaphylaxis linked to pantoprazole. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:975-7.
14. Demirkan K, Bozkurt B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Anaphylactic reaction to drugs commonly used for gastrointestinal system diseases: 3 case reports and review of the literature. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:203-9.
15. Porcel S, Rodriguez A, Jimenez S, Alvarado M, Hernandez J. Allergy to lansoprazole: study of cross-reactivity among proton-pump inhibitors. *Allergy* 2005;60:1087-8.