

자기공명영상에서 Gadolinium-DTPA 조영증강시 나타나는 약물부작용에 관한 임상적 경험

성애병원 방사선과

김미혜 · 홍주희 · 이연수 · 차경수 · 이용철* · 장석일** · 김영수***

— Abstract —

Clinical Experience of Adverse Drug Reaction in Gadolinium-DTPA Enhancement of MRI

Mi Hyae Kim, M.D., Ju Hee Hong, M.D., Yeon Su Lee, M.D., Kyung Soo Cha, M.D.,
Young Chul Lee, M.D.*, Suk Il Chang, M.D.***, Yeong Soo Kim, M.D.***

Department of Radiology. Sung Ae General Hospital

Gadopentetate dimeglumine(Gd-DTPA) has low toxicity and good tolerance and it is said that the observed adverse drug reaction of Gd-DTPA is compatible to those of iodinated nonionic contrast media. The overall incidence of adverse drug reaction of Gd-DTPA is even lower than those of iodinated nonionic contrast media. Then, the possibility of potential adverse drug reaction of these contrast media is not fully known and recently, many authors have a growing interest in this point. We have taken 2501 cases of MRI and executed 1467 cases of Gd-DTPA enhancement scanning(58.7%) and experienced 12 cases of adverse drug reaction(11 cases: mild reaction, 1 case:severe anaphylactic shock)and the overall incidence of our adverse drug reaction of Gd-DTPA was 0.8%.

In conclusion, the adverse drug reaction of Gd-DTPA is not rare and the severe adverse drug reaction of Gd-DTPA may occur. So, the possibility of adverse drug reaction after Gd-DTPA injection should always be kept in mind, especially when the patient has a history of reaction to contrast material, allergy (particularly asthma) and cardiac disease. For the safe use of Gd-DTPA, well trained personnel and nearby emergent care facilities should be available.

Index Words: Magnetic resonance(MR), contrast media
Gd-DTPA, adverse drug reaction
Anaphylaxis

서론

Gadopentetate dimeglumine(Gd-DTPA, Magnevist® Schering AG, Berlin)은 희토류(rare earth element) 금속인 Gadolinium(Gd)을 포함하는 복합염(complex salt)으로

상자성(paramagnetic properties)을 갖는 자기공명영상에 유용한 조영제이다. 이 조영제의 작용기전은 Gadolinium이 수소원자핵에 영향을 주어 T1 이완시간을 줄이므로 신호강도를 높여 병변부위와 주변조직과의 신호강도 차이를 증가시켜 병변부위를 잘 보이게하는 대비효과를 주며, DTPA와 복합염을 이루면서 독성이 감소된다(1-5).

* 중앙대학교 의과대학 방사선과학교실

* Department of Radiology, Chung Ang University Collage of Medicine

** 성애병원 내과

** Department of Internal Medicine, Sung Ae General Hospital

*** 중앙대학교 의과대학 내과학교실

*** Department of Internal Medicine, Chung Ang University Collage of Medicine

이 논문은 1991년 9월 11일 접수하여 1992년 1월 27일에 채택되었음

Gd-DTPA의 임상 적응증은 다양하나 특히 종양의 부위 및 과급정도 그리고 염증질환의 활동성과 비활동성의 구분 에 그 진단적 가치를 높이고 있다(3). Gd-DTPA는 여러 동물연구와 임상시험에서 좋은 안정성을 보였으며 약물부작용(adverse drug reaction, 이하 부작용으로 약)의 빈도가 이온성 혹은 비이온성 요오드(iodide)조영제 보다 적고 치사률이 매우 낮은 우수한 안정성을 가진 조영제로 보고되었다(6-9).

저자들은 Gd-DTPA 조영증가에 의해 발생한 12예의 부작용의 종류 및 결과에 대한 임상적 경험과 1예의 심한 과민성 쇼크(anaphylactic shock)에 대해 좀 더 자세히 기술하고자 한다.

대상 및 방법

저자들은 1990년 5월부터 1991년 8월까지 총 2501예의 MRI중 DTPA 조영증강을 시행한 1467예(58.7%)를 대상으로 하였다. 남녀비는 6:4 이었고 연령분포는 2개월부터 82세까지 였다(평균 42세). 임상적용은 종양, 염증성질환, 혈관성질환 그리고 최근 수술후 병변인 경우 그 분포와 감별 진단을 위해서 조영증강을 하였고 사용량과 주입방법은 체중 1Kg당 0.1mmol(1mmol/1ml)을 23gaze 주사침으로 전상완 정맥에 5분간 천천히 주입하였다. 주입전 환자의 특이 병력 유무를 담당의사가 환자와의 문진을 통하여 인지하였고 타 병원 의뢰 환자일 경우 의뢰서를 참조하였다. 자기공명영상실에서는 담당 기사가 과거의 약물부작용이나 알러지 여부를 일정 양식을 통하여 재확인하였고 Gd-DTPA 주입 전, 주입 중 혹은 주입 후 환자가 불편을 느끼는지 관찰하였다. 조영제의 주입은 자격을 갖춘 간호사가 실온 상태의 밀봉한 유효기간 내의 제제를 사용하였다. 만약 환자가 불편함을 호소할 때에는 응급실로 즉시 이송하여 응급실 담당의사 및 필요시 각과 전문의의 처치하에 환자의 상태가 완전히 호전되어 귀가 혹은 귀원하는 것을 확인 하였다. 조영제 주입전 시험 용량으로 사전 과민반응 검사는 실시하지 않았다. 협소공포증 및 기왕의 발작성 질환 환자는 부작용의 경우에서 제외하였고 Gd-DTPA를 주입한 후에 그와 관련되어 즉각적인 반응을 나타내는 경우만 포함하였다.

결 과

Gd-DTPA 조영증강을 실시한 총 1467명의 환자에서 12예의 부작용이 나타나 0.8%의 빈도를 보였다. 이중 11예는 흉부압박감 2예, 두드러기 3예, 오심 2예, 안면홍조 2예 그

리고 국소압통(주입부위) 2예 였고 이들은 특별한 응급처치나 투약이 필요하지 않아 경과를 관찰하면서 검사를 끝낼 수 있었다. 나머지 1예 에서는 과민성 쇼크를 일으켜 응급소생술 후 회복되었다. 이 1예에 대해서 좀더 자세히 기술한다.

과민성쇼크 1예

타병원 의뢰로 기왕의 간경화가 있는 53세 여자 환자가 간암이 의심되는 국소종양을 감별하기 위하여 복부 MRI를 시행하였다. 환자의 과거력상 1년전부터 당뇨 및 고혈압을 치료중 이었고 가끔씩 호흡곤란이 있었으나 병원에서 진단이나 치료를 받은 적이 없었으며, 치료약물에 대한 과민반응을 경험한 적이 없었다. MRI를 시행하기전 의뢰 병원에서 요오드 조영제인 Rayvist®로 조영증강 복부 CT 검사를 시행하던중 흉부압박감이 있었으나 특별한 처치를 받지는 않았고 이온성 요오드 조영제인 Urografin®을 사용하여 혈관조영술을 시행하였을 때도 특별한 부작용은 없었다.

Gd-DTPA 10ml를 주입하고 1-2분이 경과한 후 환자는 흉부압박감을 호소하기 시작 했으며 5분정도 경과했을때 심한 호흡곤란과 함께 쇼크 상태에 빠져 즉시 응급실로 이송하여 응급소생술을 시행하였다. 응급실 도착당시 환자의 의식상태는 혼수상태였고 대광반사는 있었으나 동공은 중등도의 확장을 보였다. 혈압은 측정되지 않았고 맥박도 측정되지 않았으나 EKG monitor상 심박동 및 기능은 정상범위의 소견을 보였다. 자기호흡이 없는 상태였으며 말초 청색증이 관찰되었다. 즉시 기관지 삽관을 하여 인공호흡과 산소공급을 실시하였으며 정맥내 수액주입을 시작하였고 epinephrine과 부신피질제제 및 aminophylline을 주입하였다. 동맥혈 가스분석에서는 PH 7.19, PaO₂ 64.7%, PaCO₂ 49.5% 였으며 말초혈액 혈당치는 215mg% 였다. 응급처치 약 10분 경과후 환자는 의식이 회복되기 시작했고 혈압은 90/60mmHg로 상승했으며 동공은 정상 크기로 돌아왔다. 자기호흡도 돌아왔으나 청진상 양측 폐에서 중등도의 천명이 청진되고 말초 청색증이 완전히 호전되지 않아 기관지 삽관을 유지하고 산소호흡을 계속하였다. 응급처치 1시간 30분 경과 후 환자의 의식은 완전히 회복되었으며 혈압은 100/70mmHg로 측정되었다. 청진상 약한 천명이 남아있었으나 호흡곤란은 호전되었고 동맥혈 산소농도 및 PH가 정상 범위로 돌아와 기관지 삽관을 제거하고 경과 관찰중 응급처치 2시간 30분 경과 후 의뢰 병원으로 이송할 수 있었다.

이송 후 환자는 다음날 퇴원할 수 있었으나 퇴원 후 체부에 발진이 생기는 후기 반응이 관찰되어 외래에서 경과를 관찰한 결과 별다른 문제를 보이지 않았다. 과민성쇼크 발현 17일 후에 실시한 혈청 IgE 농도는 200 IU/ml 이상으로 유의하게 높은 수치를 보였다.

고찰

이상적인 MRI 조영제의 조건으로는 1)높은 용량 효율성 2)양호한 진단적 생물학적 분포 3)대사작용 없이 신속한 체내 제거 4)안정성 5)낮은 독성 등을 들 수 있다(6). Gd-DTPA의 조영기전은 직접 병소에 농도 증가를 보이는 요오드 조영제와는 다르지만 그 생물학적 분포는 유사하다. 즉 Weinmann 등이 보고한 바에 의하면 Gd-DTPA가 상자성 금속을 함유한 복합염이고 사구체 여과로 배설되는 친수성 물질인 점은 약리동학 면에서 요오드 조영제와 다른 점이 없으며 생물학적으로 불활성인 Gd-DTPA, 저삼투압성 요오드 조영제 그리고 염화나트륨 등은 삼투압과 치사량(LD 50)간에 비례적인 직선상의 상관 관계를 보이므로 부작용의 빈도가 용량의존 경향을 보인다고 한다. 그래서 Gd-DTPA같은 경우는 주입용량이 많지 않아 상대적으로 삼투압 부하가 낮으므로 부작용의 빈도가 낮다고 하였으며 Diatrizoate와 같은 고삼투압성 조영제는 이런 직선 상관관계를 보이지 않아 체내에서의 화학적 상호작용 때문에 더 많은 부작용을 보일 것이라고 하였다(7). 따라서 Gd-DTPA의 부작용의 빈도는 비이온성 요오드 조영제에 필적할 정도이거나 그보다 낮으며, 알러지의 병력이 있을 경우 Gd-DTPA의 부작용은 3-4배 높아진다. 그러나 알러지 병력이 있는 경우에 요오드 조영제를 사용하는 것 보다는 낮다(9). Gd-DTPA는 손상되지 않은 뇌혈류관문이나 교환혈류관문(blood-testis barrier)을 통과하지 못하며 태반을 통과하는 소량은 태아에 의해 신속히 제거된다고 하나 아직

Table 1. Overall Incidence of Adverse Drug Reaction related with Gd-DTPA

	Patients No. investigated	Patients No. with concomittent symptoms
Europe (German Health Authority)	675	4(0.63%)*
Japan (Koseisho)	1109	7(0.63%)*
West Germany (Other Study)	4912	49(1.16%)*
U.S.A. (FDA)	410	34(8.30%)*
Total	7076	94(1.33%)

+: definitely, probably and possibly drug related

+: all concomittent symptoms except local warmth
(From Niendorf and Dinger(9))

Table 2. Reported Adverse Reaction*

No. Applicant	>500,000(100%)
No. Reported Adverse Drug Reaction	250(<0.05%)
Only Subjective Symptoms (Local Warmth, Headache, Nausea)	67
Vomiting	26
Cardiovascular Reaction	24
Urticaria	56
Mucosal Reaction	67
Focal Convulsion	2
Edema of Glottis	2
Anaphylactic Shock	3
Death (not drug related)	3

*: Reported Cases to Germany, Department of Drug Safety from Other Country

(From Niendorf and Dinger (9))

임신부에 대한 안전성 여부는 충분히 알려져 있지 않다(10). 체내에서 Gd-DTPA의 반감기는 90분이며 24시간 이내에 $91 \pm 13\%$ 가 신장을 통해 제거된다(6).

세계적으로 최근 몇년간의 임상경험에의하면 Table 1에서 보는 것처럼 Gd-DTPA의 부작용의 빈도가 요오드 조영제보다 작아 1% 내외였다. 1990년 Niendorf등(9)은 50여 만회 이상의 Gd-DTPA 주입시 0.05% 이하인 250예에서 부작용이 있었다고 주장 하였고 이중 심한 경우로 2예의 성문 부종(glottic edema), 3예의 과민성 쇼크 그리고 Gd-DTPA와 관련이 없는 것으로 보이는 3예의 사망의 경우를 처음으로 보고하고 있다(Table 2). 또한 Niendorf등은 18세 이하의 소아들에서도 어른과 유사한 정도의 Gd-DTPA에 대한 부작용(1.21%)을 발표하였다. 또 이들은 이 제제의 주입 후에 소량의 일시적이고 주입량과 상관관계를 보이는 혈청 iron 및 bilirubin의 수치 상승을 볼 수 있었으나 임상적 의미가 없다는 것도 기술하고있다(6, 9). 저자들의 경우는 1467예의 Gd-DTPA 주입시 12예(0.8%)에서 부작용이 있었고 이 중에 심한 경우로 1예의 과민성 쇼크가 있었다. 18세 이하로 조영증강을 한 군은 193예로 전체의 13.7%이었으나 이 중에는 부작용이 없었다.

현재 요오드 조영제에대한 관심은 고삼투압성에서 저삼투압성 조영제 쪽으로 높아지고 있으며 여기에 해당하는 비이온성 조영제와 이온성인 Ioxaglate등이 기존의 고삼투압성 조영제 보다 통계적으로 유의하게 낮은 빈도의 부작용을 보인다고 하여 저삼투압성 조영제 쪽으로 전환하는 경향에 있다(11). 그러나 최근의 다른 보고에서 Curvy등(12)은 비이온성 조영제를 사용한 후 사망했던 3예에 대해서 보고하면서 심한 부작용은 언제라도 가능하며 아직 충분한 자료가 없으므로 새로운 비이온성 저삼투압 조영제의 안전성이 과

연 사실인지의 여부에 대해서 의문을 제기하였다. 저자들의 예에서는 이 보다 더 안전하다고 알려진 Gd-DTPA 주입 후 대단히 드물다는 과민성 쇼크를 포함한 부작용을 보였다.

Yamaguchi등(13)의 보고에 의하면 소량의 조영제를 미리 혈관 주사하여 부작용을 예측하는 사전 과민반응 검사를 한 군과 하지 않은 군 사이에서 부작용 빈도수의 유의한 차이가 없었다. 또 이전에 조영제에 대한 부작용이나 알러지가 있었던 군과 없었던 군 간에도 부작용 빈도수의 유의한 차이가 없었다. 저자들의 예에서는 부작용이 있었던 12예중 쇼크 1예를 제외하고는 이전의 부작용이나 알러지의 내력이 없었다. 그리고 문진 결과 과거의 부작용이나 알러지가 있었던 경우는 가급적 조영증강을 안하거나 주의깊게 관찰하면서 시행하여 이런 환자들에서 부작용이 생긴 예는 없었다.

과민성 쇼크와 같이 심한 부작용을 보였던 환자들의 위험 인자에 대해 Curvy등(12)은 사망한 3예중 3예 모두 심혈관계 질환이 있었고 2예에서 일반 조영제를 이전에 사용해서 특별한 부작용이 없었던 과거력이 있었고 1예가 어떤 알러지 반응력이 있었다고 기술하고 있다. 저자들의 과민성 쇼크 예에서는 이전 2회의 요오드 조영제 사용에서 한번의 경증 부작용이 있었던 병력과 천식증상, 고혈압, 당뇨 및 간경화가 있었고 쇼크에서 소생한 후 지연 발진 반응이 있었다. 이 환자는 진행된 간경화가 있었으나 출혈성향은 없었으며 쇼크 후 17일 째에 시행한 혈청 IgE 농도는 480IU/ml(normal range: 10-200IU/ml)였다.

결론적으로 MRI의 Gd-DTPA 조영증강 검사에서 0.8% 부작용이 관찰되었고 이 중에는 과민성 쇼크도 1예가 포함되어 있으므로 Gd-DTPA가 완전히 안전한조영제가 아니었다. 따라서 Curvy등(12)의 주장과 같이 과거 조영제에 대한 부작용이 있었던 병력, 알러지 병력(특히 천식) 그리고 심혈관계 질환을 가진 환자들의 경우에 미리 유의할 필요가 있고 또 무엇보다도 중요한 것은 조영제에 대한 부작용의 가능성을 항상 주지하고 있으면서 그것을 발견하고 즉시 처치할 수 있는 상태에서 조영제를 사용해야 한다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Wolf GL. Current status of MR Imaging Contrast

- agents: Special report. Radiology 1989;172:709-710
2. Brasch RC, Wolf GL, Sze G. Gadolinium DTPA: Properties and uses in MR Imaging. Radiology 1989;173:590
3. Bauer WM, Fenzl G, Vogl TH. Indications for the uses of Gd-DTPA in MRI of the Central Nervous System: experiences in patients with cerebral and spinal disease. Invest Radiol. 1988;23(suppl): S286-288
4. Kanel E, Shellock FG. Safety consideration in MR Imaging. Radiology 1990;176:593-606
5. Brasch RC, Benner HF. Considerations in the choice of contrast media for MR Imaging. Radiology 1988;166:897-899
6. Brasch RC. Safety profile of Gadopentetate Dimeglumine. MRI Decision 1989;3(6):13-17
7. Weinmann HJ, Press WR, Raduchel, et al. Characteristics of Gd-DTPA and New derivatives. In:Bydder G, Felix R, eds. Contrast Media in MRI. 1st ed. Berlin: Medicom, 1990:19-28
8. Wolf GL. Contrast media in MRI. In: Bydder G, Felix R, eds. Contrast Media in MRI. 1st ed. Berlin: Medicom, 1990:15-17
9. Niendorf HP, Dinger JC, Haustein J. Tolerance of Gd-DTPA. In: Bydder G, Felix R, eds. Contrast Media in MRI. 1st ed. Berlin: Medicom, 1990:31-39
10. Edelman RR, Hesselink JR, Newhouse J, Sartoris DJ. Clinical Magnetic Resonance Imaging. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1990:243
11. Brismar J, Jacobsson BF, Jorulf H. Miscellaneous Adverse Effects of low versus high osmolartity Contrast media: A Study Revised. Radiology 1991;179:19-23
12. Curvy NS, Schabel SI, Reiheld CT. Fatal Reactions to Intravenous Nonionic Contrast Material. Radiology 1991;178:361-362
13. Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T. Prediction of severe adverse reactions to Ionic and Nonionic contrast media in Japan: Evaluation of Pretestinjc A Report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast media. Radiology 1991;178:363-367