

Lidocaine에 의한 아나필락시스 및 특이 immunoglobulin E 측정 1예

여진엽, 김경은, 한주영, 임재형, 박성욱, 김철우

인하대학교 의학전문대학원 내과학교실

Lidocaine anaphylaxis and lidocaine-specific immunoglobulin E measurement

Jin Yeop Yeo, Gyung Eun Kim, Ju Young Han, Jae Hyoung Im, Sung Wook Park, Cheol-Woo Kim

Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Although local anesthetics can cause adverse drug reactions (ADRs), most ADRs to local anesthetics are from vasovagal, toxic, or anxiety reactions, while immunoglobulin E (IgE)-mediated anaphylaxis is extremely rare. We report a case of IgE-mediated anaphylactic reaction to lidocaine. A 27-year-old male patient who had two episodes of anaphylactic reactions after local injection of lidocaine was referred to our clinic for the safe use of local anesthetics for the subsequent dental procedure. Skin prick and intradermal tests were performed with amide local anesthetics; lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, and ropivacaine. Lidocaine and mepivacaine showed positive response in prick test, and lidocaine, mepivacaine, and bupivacaine showed positive reactions in intradermal test. Only ropivacaine showed negative response both in prick and in intradermal test, and the patient was successfully treated with it. To detect serum-specific IgE, we prepared lidocaine-human serum albumin (HSA) conjugate. Enzyme-linked immunosorbent assay result showed high level of specific IgE to lidocaine-HSA conjugate in serum of the patient. This case suggests that local anesthetics can elicit specific IgE-mediated allergic reactions, and both skin prick and intradermal test should be performed in case of suspected IgE-mediated allergic response to local anesthetics. (*Allergy Asthma Respir Dis* 1(1):98-101, 2013)

Keywords: Anaphylaxis, Specific IgE antibody, Lidocaine

서론

Lidocaine과 같은 국소마취제 투여 후 나타나는 약물유해반응의 대부분은 혈관 미주 신경성반응이며, 드물게는 국소마취제에 포함되어 있는 epinephrine에 의한 심계항진이나 독성반응, 정맥 내 투여된 lidocaine에 의한 부정맥, 심인성불안증 등과 관련된 증상이다. Immunoglobulin E (IgE)-매개 반응이라고 하더라도 국소마취제 자체보다는 라텍스나 클로르헥시딘 등과 같은 첨가물이나 보존제에 대한 반응이며, 실제 국소마취제에 대한 IgE-매개 반응은 매우 드물어 1% 이하로 보고되고 있다.^{1,2)}

대규모 환자를 대상으로 국소마취제에 대한 약물유해반응의 특

성을 분석한 연구에 따르면 면역학적 기전에 의한 약물유해반응은 거의 없는 것으로 보고되고 있으며,^{1,2)} 피부단자시험이나 피내시험에서 양성 반응을 보여 IgE-매개 반응으로 추정되는 약물유해반응이 일부 보고되고 있다.³⁻⁸⁾ 그러나 현재까지 국소마취제에 대한 특이 IgE를 직접 측정하여 IgE 매개반응임을 확인한 예는 아주 제한적이다.⁴⁾ 국내에서도 lidocaine에 의한 아나필락시스 예가 보고되고 있으나,⁹⁻¹⁴⁾ 그 중 두 보고에서만 lidocaine을 포함한 국소마취제에 대한 알레르기 피부시험 결과를 보여주고 있으며 국소마취제에 대한 특이 IgE를 측정한 보고는 없는 상태이다.^{9,10)}

국소마취제 주사 후 아나필락시스 또는 약물유해반응을 경험한 환자에서 국소마취제 재투여가 필요한 경우에는 국소마취제에 대

Correspondence to: Cheol-Woo Kim

Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea

Tel: +82-32-890-3495, Fax: +82-32-882-6578, E-mail: cwkim1805@inha.ac.kr

• This study was supported by Inha University Research Grant.

Received: August 23, 2012 Revised: September 18, 2012 Accepted: December 27, 2012

© 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/>).

<http://www.aard.or.kr>

한 알레르기 피부단자시험 및 피내시험을 시행하여 음성인 약물을 선택한 후 단계적으로 용량을 증가시키는 점진적 투여(graded challenge)를 통하여 약제간의 교차반응을 확인 후에 투여 가능한 약물을 확인하여야 한다.¹⁵⁾

저자들은 이전에 lidocaine 주사 후 아나필락시스의 과거력이 있었던 환자에서 amide 계열의 국소마취제를 이용한 피부단자시험과 피내시험 후 점진적 투여로 안전한 국소마취제를 선별하여 사용하게 함과 더불어, lidocaine에 대한 특이 IgE 항체를 측정함으로써 lidocaine-특이 IgE 매개로 인한 반응임을 직접 확인한 예를 보고하는 바이다. 본 예는 lidocaine에 대한 IgE 매개반응을 *in vivo* 및 *in vitro* 방법으로 모두 확인한 연구로 의미가 있다.

증 례

환자: 정 O 규, 남자 27세

현병력: 내원 4년전 발의 티눈 제거를 위해 lidocaine 국소 마취 후 전신 발진, 두드러기, 얼굴 부종과 가슴답답함 증상이 생기면서 혈압이 감소되었으며 응급처치 후 회복되었다고 한다. 환자는 첫 증상 4개월 후 치과 치료 위해 다시 lidocaine 국소 마취 후 같은 증상을 경험하였다고 한다. 이후 국소마취제 사용 없이 지내던 중 최근 충치와 매복치 발치를 위하여 국소 마취가 필요하여 안전한 국소마취제 선택을 위하여 알레르기내과로 의뢰되었다.

과거력: 이전에 특이 병력 없었으며, 다른 약물에 대한 약물유해 반응이나 음식물 알레르기, 알레르기비염 또는 기관지 천식 등과 같은 알레르기질환은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

사회력: 특이 사항은 없었다.

신체 진찰 소견: 내원 시 활력 징후는 혈압 105/60 mmHg, 맥박 수 58회/min, 체온 36.4°C였다. 건강해 보였으며 의식 상태는 명료하였고 피부의 발진이나 두드러기, 얼굴 부종 등은 관찰되지 않았다. 심잡음은 들리지 않았고 호흡음도 깨끗하였으며 복부 진찰에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견 및 경과: 환자에게 동의를 받은 후 원내에서 흔히 사용하는 국소마취제인 lidocaine (Lidocaine, Huons, Seoul, Korea), mepivacaine (Emcaine, ReYon Pharm, Seoul, Korea), bupivacaine (Pucaine, ReYon Pharm) 및 ropivacaine (Naropin, AstraZeneca Korea, Seoul, Korea)을 이용하여 피부단자시험과 피내시험을 시행하였다. 피부단자시험은 이전 보고⁹⁾를 참조하여 주사 원액의 농도로 (lidocaine 2%, mepivacaine 2%, bupivacaine 0.5% 및 ropivacaine 0.75%) 시행하였으며, 피내시험은 1:10 희석액으로 시행하였다. 피부시험 시 상기 약물에는 주사용수, NaCl, KCl, CaCl₂ 및 산염기 균형을 맞추기 위한 HCl, NaHCO₃ 외에는 기타 첨가물은 없었다. 피부단자시험 결과 lidocaine과 mepivacaine에 2(+의 양성반

Table 1. Results of skin prick test and intradermal test for local anesthetics

	Prick test (1:1)		Intradermal test (1:10)	
	Wheal (mm)	Erythema (mm)	Wheal (mm)	Erythema (mm)
Control				
Histamine	5×4	20×15	8×7	32×30
Saline	-	-	-	-
Local anesthetics				
Lidocaine (2%)	4×3	21×20	25×17	55×45
Bupivacaine (0.5%)	2×1	-	6×6	25×20
Mepivacaine (2%)	4×3	20×15	18×17	66×48
Ropivacaine (0.75%)	-	-	-	-

응을 보였으며, 피내시험에서는 lidocaine, mepivacaine 및 bupivacaine에 양성반응을 보였다(Table 1). 이러한 검사 결과 단자시험과 피내시험에서 모두 음성반응을 보인 ropivacaine이 가장 안전한 국소마취제로 판단되었으며, ropivacaine을 희석하지 않은 원액으로 단계적으로 0.25, 0.5, 1 및 2 mL의 용량으로 각각 피하 주사하여 약물유해반응이 없음을 확인하였다. 이후 환자는 본원 치과 외래에서 ropivacaine을 국소마취제로 투여하면서 국소 및 전신적인 약물유해반응 없이 성공적으로 치료를 종료하였다.

Lidocaine 특이 IgE 측정: Lidocaine에 대한 특이 IgE 측정을 위하여 lidocaine-인혈청알부민(human serum albumin, HSA; Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)과의 conjugate (lidocaine-human serum albumin [HSA] conjugate)를 제작하였다. Lidocaine-HSA conjugate는 NHS-Diazirine (SDA) (Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL, USA)을 가교제로 사용하여 제작하였다. 제작한 lidocaine-HSA conjugate를 이용하여 면역효소법(enzyme-linked immunosorbent assay)으로 기존의 보고된 방법¹⁶⁾에 따라 lidocaine에 대한 혈청 특이 IgE를 측정하였다. 요약하면 lidocaine-HSA conjugate를 carbonate buffer (pH 9.6)에 50 µg/mL 농도로 만든 후 96-well microplate에 well당 100 µL씩 넣고 4°C에서 18시간 반응시켰다. 비특이적인 단백 결합을 차단 후 phosphate buffered saline-tween 20 (PBS-T, 137 mM NaCl, 1.8 mM KH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, 27 mM KCl, 0.1% Tween-20)로 3회 세척 후 혈청 100 µL를 넣고 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. 2차 항체로 biotin이 부착된 anti-human IgE 항체(Vector Laboratories Inc., Burlingame, CA, USA)를 사용하였고, 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine-0.01% H₂O₂ (KPL, Gaithersburg, MD, USA)으로 발색처리 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 알레르기 병력이 없는 건강한 사람 20명의 혈청을 음성 대조군으로 하여, lidocaine-HSA conjugates에 대한 흡광도가 음성대조군 흡광도의 평균+3×표준편차 이상인 경우 특이 IgE 양성으로 하였다. Lidocaine-HSA conjugate에 대한 면역효소법 결과 환자는 lidocaine에 대한 특이 IgE 항체 양성이었다 (Fig. 1).

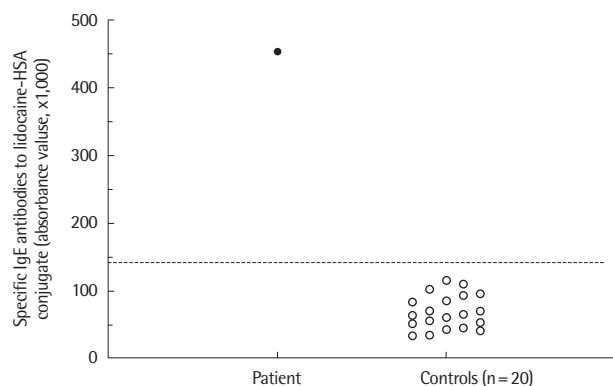


Fig. 1. Serum-specific immunoglobulin E (IgE) antibodies to lidocaine-human serum albumin (HSA) conjugate in sera of the patient and 20 healthy controls. Dashed line indicates the positive cut-off value of specific IgE to lidocaine-HSA conjugate (mean+3standard deviation of the absorbance values from healthy controls).

고찰

아나필락시스의 진단은 임상적 진단기준에 따라 이루어지며, 이는 피부나 점막 증상(가려움, 부종, 피부홍조 등), 호흡기 증상(호흡 곤란, 기도수축, 천명음 등), 혈압 저하 및 관련 증상(실신, 허탈, 어지러움 등), 소화기 증상(복통, 구토 등), 말단장기부전 증상 등과 같은 증상과 임상 정보(항원 노출력)를 종합하여 진단을 하게 된다. 아나필락시스는 IgE 매개로 인한 면역반응을 말하나 비-IgE 매개 면역반응, 물리적 자극, 또는 비만세포를 직접 자극하여 화학 매개체를 유리시키는 아나필락시스양 반응에 의하여도 동일한 증상이 나타날 수 있다.¹⁷⁾ 이러한 유발자극 이후에는 히스타민, 트립타제, 류코트리엔, 프로스타글란딘 등과 같은 매개 물질을 통한 동일한 발생기전을 거치며, 면역학적 기전과 비면역학적 기전, 알레르기성 반응과 비알레르기성 반응간에 임상 증상으로 명확하게 구분 할 수 있는 방법은 없다.¹⁾

따라서 IgE-매개에 의한 아나필락시스를 진단하기 위해서는 피부단자시험이나 피내시험을 시행하거나 CAP system이나 면역효소법 등의 방법으로 직접적으로 원인 항원에 대한 혈청 특이 IgE를 확인하여야 한다.¹⁷⁾ 실제 국소마취제에 대한 아나필락시스 보고는 많지 않으며, 그 중 국소마취제를 이용한 피부시험에서 양성반응을 보여 IgE-매개 아나필락시스를 시사하는 보고는 국내·외적으로 매우 드물다.³⁻¹⁰⁾ 그러나 국소마취제가 비만 세포에서 히스타민을 유리시켜 피부시험에서 양성반응으로 나타났을 가능성을 배제할 수 없으며, 실제 피부시험 양성이지만 특이 IgE를 측정할 수 없는 경우가 있기 때문에 국소마취제에 대한 피부시험이 양성이라고 IgE-매개반응이라고 단정할 수는 없다.³⁾ 이러한 이유로 국소마취제에 대한 특이 IgE 측정에 대한 연구가 진행되었으나, 실제로 특이 IgE를 측정한 연구 보고는 1건이 있을 뿐이다.⁴⁾ Noormalin 등⁴⁾이

국소마취제에 대한 특이 IgE를 측정한 방법은 dot blot method로 이후 관련된 후속 보고가 없는 상태이다. 본 연구에서는 IgE 반응을 민감도가 높으면서 현재 널리 이용되는 면역효소법으로 측정하였으며, 실험 결과 lidocaine에 대한 특이 IgE 측정에 유용함을 확인하였다.

국소마취제의 약물유해반응이 나타날 경우 정확한 과거력 확인으로 의심 약물을 확인하고 IgE 매개로 인한 면역반응에 의한 과민 반응인지 확인을 위하여, 1차 선별 검사로 피부단자시험을 시행하고, 그 중 음성인 약물들로 2차로 피내시험을 시행한다.^{5,6,15)} 그러나 피부단자시험이나 피내시험에서 음성이었으나 용량을 증량하여 투여하는 경우 양성반응을 보이는 경우가 종종 있기 때문에, 국소마취제의 IgE-매개 과민반응을 완전히 배제하기 위해서는 점진적 투여에서 음성임을 확인해야 한다.^{5,7)} 그리고 피부시험이나 점진적 투여에서 IgE-매개 과민반응을 확인한 경우에도 국소마취제 자체가 아닌 보존제나 첨가물에 의한 과민 반응이 아닌 것을 확인하여야 한다.^{2,6)}

국소마취제는 크게 benzoic acid esters 그룹과 amide 그룹으로 나누어지며,¹⁾ benzoic acid esters 그룹 간의 교차반응에 비하여 amide 그룹 간의 교차반응은 명확히 확립되어 있지 않다.^{5,6,15)} 그러나 최근 amide 그룹 간의 교차반응에 대한 연구가 보고되고 있다.^{5,7-9)} 즉, 국내 연구진⁹⁾에 의하여 lidocaine, mepivacaine, bupivacaine 및 procaine 간의 교차반응이 보고되었으며, 외국 보고에 따르면 lidocaine과 mepivacaine 간의 교차반응 또는 lidocaine, mepivacaine 및 ropivacaine 간의 교차반응,⁸⁾ mepivacaine 및 ropivacaine 간의 교차반응,⁷⁾ 그리고 lidocaine, mepivacaine 및 bupivacaine 간의 교차반응⁵⁾ 등이 보고되어 있다. 본 증례에서는 이전 국내 보고와 유사하게 lidocaine, mepivacaine 및 bupivacaine 간의 교차반응을 피부시험을 통하여 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 lidocaine-특이 IgE의 교차반응을 *in vitro* 방법으로 확인하기 위하여 피부시험에 사용한 mepivacaine, bupivacaine 및 ropivacaine과 인혈청알부민과의 conjugate를 만들어 면역효소억제실험을 시행하려고 하였다. 그러나 lidocaine-HSA conjugate와 달리 mepivacaine, bupivacaine 및 ropivacaine은 인혈청알부민과의 conjugate 제작 시 결정 및 침전이 생겨 이후의 실험을 진행할 수가 없었다. 이는 lidocaine conjugate 제작과 달리 mepivacaine, bupivacaine 및 ropivacaine은 주사용 약제를 직접 이용하여 conjugate를 제작하려고 한 결과, 주사용 약제에 포함된 염 및 전해질 등의 영향으로 침전이 생긴 것으로 판단되었다. 이런 이유로 개별 국소마취제에 대한 conjugate 제작이 불가하였고, IgE 억제 시험도 사정 상 더 이상 진행되지 못하였으며, 현재까지의 결과로 보면 국소마취제간의 교차반응은 피부시험을 통하여 확인하는 것이 보다 정확할 것으로 판단된다.

결론적으로, 과거 2차례 lidocaine 국소 주사 후 아나필락시스 반

응의 과거력이 있었던 젊은 남성에서, 치과 치료를 위한 안전한 국소마취제의 선별을 위하여 피부단자시험 및 피내시험을 시행하였다. 피부단자시험에서는 lidocaine과 mepivacaine에 대하여 양성 반응을 보였고 피내시험에서는 lidocaine, mepivacaine 및 bupivacaine에 양성반응을 보였다. 이에 피부단자시험 및 피내시험에서 모두 음성반응을 보인 ropivacaine을 선정하여 단계적인 용량 증가를 통한 점진적 투여에도 국소 및 전신적인 과민반응이 없음을 확인한 후 실제 치료에 안전하게 사용하였다. 한편 lidocaine에 대한 특이 IgE 존재 여부를 면역효소법으로 확인하였다. 결론적으로 본 증례는 lidocaine 특이-IgE에 대한 아나필락시스를 *in vivo* 및 *in vitro* 방법 모두로 확인하였으며, lidocaine을 포함한 amide 그룹 국소마취제 간의 교차반응을 확인하였다. 또한 국소마취제에 의한 아나필락시스가 의심되는 경우 알레르기 피부시험을 통하여 안전한 국소마취제를 선정하고 사용할 수 있음을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- Harboe T, Guttormsen AB, Aarebrot S, Dybendal T, Irgens A, Florvaag E. Suspected allergy to local anaesthetics: follow-up in 135 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:536-42.
- Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:933-7.
- Fulcher DA, Katelaris CH. Anaphylactoid reactions to local anaesthetics despite IgE deficiency: a case report. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1990; 8:133-6.
- Noormalin A, Shahnaz M, Rosmilah M, Mujahid SH, Gendeh BS. IgE-mediated hypersensitivity reaction to lignocaine: a case report. *Trop Biomed* 2005;22:179-83.
- Cuesta-Herranz J, de las Heras M, Fernandez M, Lluch M, Figueredo E, Umpierrez A, et al. Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:427-8.
- Grzanka A, Misiolek H, Filipowska A, Miskiewicz-Orczyk K, Jarzab J. Adverse effects of local anaesthetics: allergy, toxic reactions or hypersensitivity. *Anestezjol Intens Ter* 2010;42:175-8.
- Prieto A, Herrero T, Rubio M, Tornero P, Baeza ML, Velloso A, et al. Urticaria due to mepivacaine with tolerance to lidocaine and bupivacaine. *Allergy* 2005;60:261-2.
- Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, et al. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2009;18:595-601.
- Lee SM, Song WJ, Yang MS, Lee SH, Kwon JW, Kim TW, et al. A case of lidocaine anaphylaxis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26: 249-53.
- In JH, Choi JW, Joo JD, Kim DW, Jung HS, Park HJ. Intraoperative anaphylaxis after local infiltration of lidocaine for dental treatment under general anesthesia: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2008;55:395-8.
- Lee MY, Park KA, Yeo SJ, Kim SH, Goong HJ, Jang AS, et al. Bronchospasm and anaphylactic shock following lidocaine aerosol inhalation in a patient with butane inhalation lung injury. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:280-2.
- Sim SJ, Han JD, Ryu WS, Lee DW, La DJ, Park CW. Anaphylactic reaction after topical Lidocaine anesthesia during bronchoscopy. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:219-23.
- Kwon YS, Kwon YI, An DA, Kim IH. A case report of asthmatic breathing with lidocaine. *Korean J Anesthesiol* 1981;14:492-4.
- Yoon BK, Ban HJ, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Kim YI, et al. A case of tracheal carcinoma diagnosed by rigid bronchoscopy in lidocaine anaphylaxis patient. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:140-4.
- Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. In: Adkinson NF, Middleton E, editors. *Middleton's allergy: principles & practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2009:1025-226.
- Kim CW, Choi SY, Park JW, Hong CS. Respiratory allergy to the indoor ant (Monomorium pharaonis) not related to sting allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:301-6.
- Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2): S161-81.