

프로게스테론 과민반응에 대한 성공적인 탈감작 사례

김영찬,^{1,2} 최국환,¹ 강동윤,³ 손경희,^{1,2} 조상현,^{1,2,3} 민경업,^{1,2} 강혜련^{1,2,3}

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, ³서울대학교병원 지역약품안전센터

A case of oral desensitization for hypersensitivity to exogenous progesterone

Young-Chan Kim,^{1,2} Kook-Hwan Choi,¹ Dong-Yoon Kang,³ Kyung Hee Sohn,^{1,2} Sang-Heon Cho,^{1,2,3} Kyung-Up Min,^{1,2} Hye-Ryun Kang^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ³Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Hypersensitivity reaction to progesterone is a rare pathologic condition which consists of autoimmune response to endogenous progesterone, known as autoimmune progesterone dermatitis, and hypersensitivity reaction to exogenous progesterone. We report the case of a 31-year-old woman with a history of whole body urticaria during exogenous progesterone supplementation for *in vitro* fertilization (IVF). She was admitted to the hospital for the diagnosis and management of progesterone hypersensitivity. An intradermal test with progesterone revealed positivity to 5 mg/mL of progesterone. For her next IVF, progesterone desensitization was performed in a method combining oral and intramuscular progesterone administration. After successfully achieving a target dose of 100 mg per day, the route of progesterone administration was converted to intravaginal tablet (90 mg twice a day) without any hypersensitivity reactions. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:294-297)

Keywords: Progesterone, Drug hypersensitivity, Fertilization in vitro, Immunologic desensitization

서 론

프로게스테론은 황체에서 주로 합성되는 호르몬으로 자궁에 작용하여 수정란의 착상을 돕고 자궁경관 점액 분비를 통해 임신을 돕는 역할을 한다.¹ 체외수정(*in vitro* fertilization, IVF) 시에는 황체기 유지를 위해 외인성 프로게스테론을 산모에 투여한다.²

프로게스테론 과민반응은 프로게스테론의 유래에 따라 가임기 여성에서 월경의 황체기 혹은 임신 과정 중 노출된 내인성 프로게스테론에 대해 과민반응을 보이는 자가면역 프로게스테론 피부염(autoimmune progesterone dermatitis)과 체외수정 등의 목적으로 투여한 외인성 프로게스테론에 대한 과민반응으로 나눌 수 있다.³

저자들은 외인성 프로게스테론 과민반응을 보인 환자에서 탈감작을 통해 프로게스테론 과민반응을 성공적으로 예방하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 여자 31세

주소: 두드러기 및 후두부종

현병력: 시험관 아기 시술을 위해 첫 번째 체외수정 유도 과정 중 프로게스테론 질정(크리논겔 8%; Fleet Laboratories Ltd., Watford, United Kingdom) 90 mg을 8일간 투여하면서 두드러기가 서너 개 나타났으나 정도가 심하지 않아 경과 관찰하였다. 경구 투여 과정 중 하혈이 나타나 프로게스테론 주사제(Taiyu progesterone inj, Taiyu chemical & pharm., Hsinchu, Taiwan) 근주로 변경하여 투여하던 중(75 mg/일 5일 후 100 mg/일 5일) 10일째 주사를 맞은 날 점차 두드러기가 전신에 퍼지는 양상을 보였으며, 마지막 주사를 맞고 10시간이 지난 시점에 목이 붓는 증상이 발생하여 응급실을 방문하였다. 이전 외인성 프로게스테론 노출력이 없던 환자로 프로게

Correspondence to: Hye-Ryun Kang <https://orcid.org/0000-0002-2317-4201>
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-764-2199, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

• This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to the Regional Pharmacovigilance Center in 2016.

Received: November 22, 2016 Revised: December 31, 2016 Accepted: January 5, 2017

© 2017 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/4.0/>).

스테론 과민반응이 의심되어 프로게스테론 투여를 중단하였고 항히스타민제와 경구 스테로이드제로 증상은 소실되었으며, 이후 증상은 재발하지 않았다. 그러나 시험관 아기 시술 재시도를 앞두고 프로게스테론에 대한 과민반응 여부를 확인하고 이에 대한 대책을 세우기 위해 입원하였다.

과거력: 이전 특이 병력 없음. 과거 경구 피임약 복용력 있으나 과민 반응은 없었으며, 평소 생리 주기와 관련된 별다른 증상 없었다.

가족력: 특이사항 없음.

알레르기병력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 혈압 138/88 mmHg, 맥박 73회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.8 °C이었으며, 그 외 신체 검진에서 이상 없었음.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 8,220/mm³ (호산구 1.2%), 혈색소 14.8 g/dL, 혈소판 382,000/mm³이었다. 프로게스테론에 대한 과민반응 여부를 확인하기 위해 프로게스테론 주사제를 이용해 피부시험을 시행하였으며, 20분 후 판독에서 피내시험 양성 반응을 확인하였다(Table 1). 피내시험을 시행한 부위의 발적과 부종은 점차 심해져 시행 6시간 이후 80 mm × 60 mm의 경결이 관찰되었으며(Fig. 1), 이후 3일 이상 지속되었다가 서서히 소실되었다.

Table 1. The result of skin prick test and intradermal test with progesterone

Test	Wheal (mm)
Skin prick test	
Histamine	3.0×3.0
Saline	0×0
Progesterone (50 mg/mL)	0×0
Intradermal test	
Saline	No increase
Progesterone (1:10, 5 mg/mL)	6.0×6.0

치료 및 경과: 병력과 피부시험 결과를 근거로 외인성 프로게스테론에 대한 과민반응을 진단하였다. 다음 체외 수정을 위해 경구 탈감작요법으로 프로게스테론을 재투여하였으며(Table 2), 별다른 이상 없이 유지용량(100 mg)까지 성공적으로 도달하여 퇴원하였다. 탈감작 첫날 경구 프로게스테론 제제 복용을 시작하였으며 (Provera, Pfizer, Ascoli Piceno, Italy), 셋째 날 프로게스테론 주사제로 50 mg 씩 2시간 간격으로 두 차례 근주하였다. 이후 산부인과에서 크리논겔 8% 질정 90 mg을 1일 2회 유지하였으며, 과민반응 증상은 발생하지 않았다.



Fig. 1. Delayed reaction to progesterone after intradermal progesterone skin test.

Table 2. Progesterone desensitization protocol via oral and intramuscular routes

Day/route	Step	Concentration (mg/mL)	Amount (mL)	Interval (hr)	Dose, administered (mg)	Dose, accumulated (mg)
Day 1 PO	1	0.2	0.1		0.02	0.02
	2	0.2	0.2	1	0.04	0.06
	3	0.2	0.5	1	0.1	0.16
	4	0.2	1	1	0.2	0.36
	5	0.2	2	1	0.4	0.76
	6	0.2	4	1	0.8	1.56
	7	0.2	8	1	1.6	3.16
Day 2 PO	8	2.0	1.5		3	6.16
	9	2.0	3	3	6	12.16
	10	2.0	6	3	12	24.16
	11	2.0	12	3	24	48.16
	12	100 mg/tablet	0.5 Tablet	3	50	98.16
Day 3 IM	13	50	1	-	50	148.16
	14	50	1	1	50	198.16

Solution for step 1–7: Provera 5 mg + dextrose 5% in water 100 mL (0.2 mg/mL); solution for step 8–11: Provera 5 mg + dextrose 5% in water 10 mL (2 mg/mL). PO, per os; IM, intramuscular.

고찰

프로게스테론은 에스트로겐과 함께 대표적인 여성 호르몬으로 자궁내막의 환경을 조절한다. 프로게스테론은 배란되기 전부터 난소에서 생성되어 자궁내막이 수정란을 수용·착상·성장할 수 있게 자궁벽을 준비시키며 난자가 수정되지 않으면 프로게스테론의 농도가 떨어져 자궁벽의 비후가 중단되며 월경을 하게 된다. 대다수의 경구용 피임약은 프로게스테론과 유사한 합성 화학약품으로서 난자의 성장과 배출을 방해하여 수정이 일어나지 않게 한다.

1939년 Geber⁴에 의해 내인성 프로게스테론 과민반응인 자가면역 프로게스테론 피부염이 처음 보고된 이래 내인성 및 외인성 프로게스테론에 대한 과민반응 사례가 꾸준히 보고되었다.⁵⁻¹²

프로게스테론 과민반응 24예를 분석한 연구에서 내인성 프로게스테론에 대한 반응이 42%, 외인성 프로게스테론에 대한 반응이 58%를 차지하였으며, 환자의 75%가 생리 1주일 전 증상 악화를 경험하여 내인성과 외인성이 혼재되어 나타나는 경우도 상당수 있음을 알 수 있었다.¹³ 또한 외인성 프로게스테론에 의한 과민반응 중 25%는 체외수정 시술을 위해 투여한 프로게스테론에 의해 증상이 유발되었다.

프로게스테론 과민반응에 대한 기전에 대해서는 명확하지 않으나 프로게스테론 피부시험,¹⁴ 수동피부전이(passive cutaneous transfer),¹⁵ 호염기구 탈과립시험¹⁶ 등에서 양성 소견을 보여 I형 혹은 IV형 과민반응으로 추정되고 있다.

이번 증례의 환자는 평소 월경 전 별다른 과민반응 없었으며, 프로게스테론 주사제 투여 후 두드러기가 발생하며 외인성 프로게스테론에 대한 과민반응으로 진단하였다. 특히, 피내시험 초기 판독에서 양성반응을 보여 I형 과민반응에 부합하였으며, 이후 반응이 소실하지 않고 진행하여 수일간 지속되는 양상을 보여 IV형 과민반응도 함께 유발되었던 것으로 추정된다.

내인성 프로게스테론에 의한 자가면역성 프로게스테론 피부염은 프로게스테론 수치가 높은 황체기 말에 증상이 악화되어 월경 후 수일 후에 호전되는 순환식(cyclic) 경과를 보이는데, 고용량 프로게스테론에 노출이 되는 임신 및 주산기에 증상이 처음 발생하거나 기존의 증상이 호전, 혹은 악화된다는 보고들이 있다.⁹ 치료

로 에스트로겐이나 경구 피임약, 생식샘자극호르몬방출호르몬 작용제(gonadotropin-releasing hormone agonist) 투여로 배란을 억제하거나 전신 스테로이드 사용해 볼 수 있으며, 증상 조절이 어려울 경우 탈감작 혹은 수술적 치료(양측 난소절제술)를 시도해 볼 수 있다. 외인성 프로게스테론 과민반응은 재노출을 피할 것을 1차적으로 권고하지만, 불임이나 난임으로 인해 체외 수정이 필요한 경우 프로게스테론 투여를 피할 수 없으므로 안전하게 투여할 수 있는 방법을 찾아야 한다.

내인성 프로게스테론과 외인성 프로게스테론은 구조적 유사성을 보이므로 과민반응의 교차가 일어날 가능성이 있다. 실제로 외인성 프로게스테론에 의해 과민반응이 발생한 이후 외인성 프로게스테론을 중단함에도 월경에 따른 과민반응이 일어났던 사례가 있었으며, 이와 반대로 내인성 프로게스테론에 의한 과민반응 환자에서 프로게스테론 자궁내 장치(intrauterine device) 장착에 의해 증상이 악화된 사례가 문헌에 소개된 바 있다.¹³

이 증례에서 피내시험에서 사용된 프로게스테론 주사제는 benzyl alcohol 및 butylated hydroxytoluene이 용매로 포함되어 있다. 그러나 탈감작을 경구로 진행하여 이후 주사제로 변경하였음에도 불구하고 과민반응이 일어나지 않고 면역관용이 유도된 점을 감안할 때 결과적으로 원인 알레르겐은 프로게스테론이었음을 유추할 수 있었다.

약물에 대한 I형 과민반응은 신속 탈감작(rapid desensitization)을 적용할 경우 효과적으로 예방할 수 있음이 잘 알려져 있다. 탈감작이란 과민반응을 일으킨 약제를 10,000분의 1 정도의 극소량으로 시작하여 단계적으로 서서히 증량함으로써 고용량에 대해서도 한시적인 면역관용 상태에 도달하는 방법이다.¹⁷ 최근에는 IV형 과민반응에도 탈감작이 효과가 있음이 알려져 점차 적용이 늘어나고 있다.¹⁸

기존에 보고된 프로게스테론 탈감작 문헌들에 따르면 경구, 근육 내 주사, 질좌약 경로로 탈감작법이 시행되었다(Table 3).^{13,19,20} 체외 수정 시 고용량 프로게스테론이 투여되며 이에 대해 근육 내 주사로 탈감작을 시도해 볼 수 있으나, 이 경우 총 6-13회 주사 투여가 필요하여 주사에 따른 환자의 불편감이 필연적이다. 질좌약으로 질 점막을 통한 탈감작법은 심한 국소 반응이 유발될 수 있고, 프로게

Table 3. Summary of reported desensitization protocols for progesterone hypersensitivity

Study	Step	Administration route	Initial dose (mg)	Final dose (mg)	Total administration duration
Foer et al. ¹³	9	PO	0.00125	1	9 Days
	6	IM	1	18.5	150 Minutes
Prieto-Garcia et al. ¹⁹	8	Intravaginal	0.05	100	160 Minutes
	10	Intravaginal	0.1	20	200 Minutes
	7	PO	0.001	0.100	210 Minutes
Hill and Carr ²⁰	-	IM	0.001	26.1	180 Minutes

PO, per os; IM, intramuscular.

스테론 농도 증가 유지에 어려웠다는 단점이 보고된 바 있다.²⁰ 이 증례에 소개된 환자의 산부인과 주치의는 다음 체외수정 기술을 위해 프로게스테론 근주 또는 질정 유지 투여를 할 수 있도록 탈감작을 의뢰하였다. 근주를 할 경우 탈감작을 위해 여러 번 주사를 반복해야 하는 단점이 있으며, 질정은 점막에 직접 투여를 하여 급격한 반응 혹은 국소 불편감을 유발할 위험이 있다고 판단하였다. 불편감을 최소화하고 안전하게 탈감작을 시행하기 위해 경구 프로게스테론 제제를 이용하여 용량을 증강(build-up)하였으며, 이후 근주로 전환하는 방법을 적용하였다. 그 결과 근주 투여 횟수를 최소화하여 환자의 불편감을 줄이고, 돌출반응(breakthrough reaction) 없이 안전하게 목표용량에 도달할 수 있었기에 이를 기존 보고된 탈감작 프로토콜을 대체할 수 있는 방법으로 고려해볼 수 있으리라 생각하는 바이다.

저자들은 체외 수정을 위해 투여한 외인성 프로게스테론에 과민반응을 보인 사례에 대해 탈감작요법을 적용하여 성공적으로 프로게스테론을 재투여 할 수 있었다.

REFERENCES

- Hart R. Autoimmune progesterone dermatitis. *Arch Dermatol* 1977;113:426-30.
- Nosarka S, Kruger T, Siebert I, Grové D. Luteal phase support in in vitro fertilization: meta-analysis of randomized trials. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:67-74.
- Cristaudo A, Bordignon V, Palamara F, De Rocco M, Pietravallo M, Picardo M. Progesterone sensitive Interferon-gamma producing cells detected by ELISpot assay in autoimmune progesterone dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:439-41.
- Geber J. Desensitization in the treatment of menstrual intoxication and other allergic symptoms. *British Journal of Dermatology* 1939;51:265-8.
- Guy WH, Jacob FM, Guy WB. Sex hormone sensitization (corpus luteum). *AMA Arch Derm Syphilol* 1951;63:377-8.
- Shelley WB, Preucel RW, Spont SS. Autoimmune progesterone dermatitis. Cure by oophorectomy. *JAMA* 1964;190:35-8.
- Katayama I, Nishioka K. Autoimmune progesterone dermatitis with persistent amenorrhoea. *Br J Dermatol* 1985;112:487-91.
- Snyder JL, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis: a case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:469-77.
- Baptist AP, Baldwin JL. Autoimmune progesterone dermatitis in a patient with endometriosis: case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy* 2004;2:10.
- Wintzen M, Goor-van Egmond MB, Noz KC. Autoimmune progesterone dermatitis presenting with purpura and petechiae. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:316.
- Asai J, Katoh N, Nakano M, Wada M, Kishimoto S. Case of autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption. *J Dermatol* 2009;36:643-5.
- Lee MK, Lee WY, Yong SJ, Shin KC, Lee SN, Lee SJ, et al. A case of autoimmune progesterone dermatitis misdiagnosed as allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:141-4.
- Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progesterone hypersensitivity in 24 cases: diagnosis, management, and proposed renaming and classification. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:723-9.
- Stranahan D, Rausch D, Deng A, Gaspari A. The role of intradermal skin testing and patch testing in the diagnosis of autoimmune progesterone dermatitis. *Dermatitis* 2006;17:39-42.
- Farah FS, Shbaklu Z. Autoimmune progesterone urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48:257-61.
- Jones WN, Gordon VH. Auto-immune progesterone eczema. An endogenous progesterone hypersensitivity. *Arch Dermatol* 1969;99:57-9.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity: a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.
- Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions: an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844-52.
- Prieto-Garcia A, Sloane DE, Gargiulo AR, Feldweg AM, Castells M. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;95:1121.e9-13.
- Hill JL, Carr TF. Iatrogenic autoimmune progesterone dermatitis treated with a novel intramuscular progesterone desensitization protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:537-8.