

근이완제에 의한 아나필락시스 1예

김성현, 이재천, 김수희, 김현우, 김영욱, 임영협, 문신항, 문재철, 허다희

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Anaphylaxis caused by muscle relaxant (eperisone hydrochloride)

Sung Hyun Kim, Jaechun Lee, Su Hee Kim, Hyun Woo Kim, Young Uck Kim, Younghyup Lim, Shinhang Moon, Jaecheol Moon, Dahee Heo

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Eperisone hydrochloride is an antispasmodic drug, decreasing spasticity of skeletal muscle and alleviating stiffness, and as a consequence, controlling pain. It is preferably prescribed with other analgesics, beneficially less decreasing alertness compared with other antispasmodics. Its fatal drug adverse reactions were rarely reported. A 70 year-old female with hives, swollen face, hoarse voice, and near fainting admitted via emergency department. She suffered from the series of the fatal symptoms after administration of the pills, prescribed for her neck pain. Two months before, she had experienced hives on similar medications. At presentation, she revealed hypoxemia and hypotension, and treated with epinephrine, glucocorticoids and antihistamines. Among the medicines she took, eperisone hydrochloride was proven as the causative medicine and others were excluded in oral provocation tests. The positive result in intradermal test with eperisone hydrochloride suggested immediate-type hypersensitivity reaction. We report a case of anaphylaxis to eperisone hydrochloride, one of the widely prescribed medicines in clinical practice, previously without awareness of drug adverse reaction. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:172-175)

Keywords: Anaphylaxis, Eperisone, Muscle relaxants, Immediate hypersensitivity, Drug hypersensitivity

서론

골격근 이완제로 분류되는 eperisone hydrochloride (4'-ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone hydrochloride, 에페리손)은 생체 내 골격근과 혈관 평활근을 이완시켜 혈액 순환을 촉진시키고 통증 반사를 억제하여 골격근의 긴장, 허혈, 통증 등을 경감시키고, 경련을 억제하고, 근육 운동을 용이하게 한다. 또한 경추 강직증 혹은 뇌혈관질환에 의한 이명 및 어지러움을 호전시킨다.¹⁻³⁾ 다른 계열의 진경제(antispasmodics)에 비해 진정 효과가 적고, 근력의 저하 없이 상하지의 수의 운동을 용이하게 하고, 약물유해반응이 매우 드물어 근육통 및 재활 치료에 흔히 처방된다.^{3,4)}

약물유해반응(adverse drug reaction)은 적절한 투여 경로로 질병의 예방, 진단 및 치료 용량의 약물 투여 시 예상하지 못한 반응이 일어나는 것을 말하며, 이중 Type B에 속하는 약물에 의한 과민반응(hypersensitivity)은 면역학적 기전으로 발생한다. 과민반응은 일반적으로 반복 투여를 통한 감작 과정이 필요하고, 감작된 후

에는 치료 용량보다 적은 용량에서도 반응이 일어나고 재투여 시 반응이 재현된다. 넓은 의미로 약물에 의한 과민반응과 IgE에 의해 매개되지는 않지만 과민반응과 유사한 임상 양상을 보이는 아나필락시스양(anaphylactoid) 반응 두가지를 약물알레르기(drug allergy)라 한다.^{5,6)} 약물알레르기는 검사 시약과 방법이 표준화되어 있지 않고, 알레르기 병리기전 외 다른 기전의 반응도 혼합되어 나타날 수 있어 원인 물질을 증명하기는 용이하지 않다.⁷⁾

경부 통증 치료 약물 복용 후 아나필락시스를 경험한 환자에서 약물을 이용한 경구유발검사와 피내시험으로 에페리손에 대한 약물알레르기를 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

현병력: 70세 여자가 경추 추간판 탈출증으로 인한 경부 통증 치료를 위해 외부 정형외과의를 방문하여 물리치료와 함께 근육주사를 투여받고 경구 약물을 처방 받았다. 귀가 후 약물 복용 약 1시

Correspondence to: Jaechun Lee
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine,
102 Jejudaehak-ro, Jeju 690-756, Korea
Tel: +82-64-754-3915, Fax: +82-64-725-2593, E-mail: doc4u@hanmail.net
Received: March 20, 2013 Revised: April 12, 2013 Accepted: April 12, 2013

간 후 오한, 전신 두드러기와 소양감이 발생하였다. 스스로 차를 운전하여 병원으로 가던 중 운전을 지속할 수 없을 정도로 어지러워 보호자에게 도움을 청하여 근처 의원을 방문하였다. 당시 전신 두드러기와 함께 혈압이 85/55 mmHg으로 측정되어 아나필락시스 진단 하에 생리식염수, dexamethasone 5 mg, chlorpheniramin 4 mg 정주 후 본원 응급실로 전원되었다.

약 2개월 전에 같은 정형외과 의원에서 경구 약물을 처방 받아, 약 30분 후에 전신에 두드러기가 발생하였다. 당시 집 근처 의원에서 치료받고 증상이 호전되었고, 이후 해당 약물은 약 2개월간 재투여되지 않았다.

과거력: 당뇨병, 고지혈증, 골다골증 등으로 약물치료 중이었다. 알레르기질환의 과거력은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

신체 진찰 소견: 응급실 내원 당시 활력 징후는 혈압 119/71 mmHg, 맥박 수 79회/min, 호흡 수 20회/min, 체온 34.3°C였으며, 의식은 명료하였고 급성 병색을 보였다. 온몸을 떨고 있었으며 발음을 알아듣기 어려울 정도의 애성을 보였다. 눈 주위와 입술 주위, 양 볼에 부종이 관찰되었고, 몸통 및 팔다리에 두드러기가 관찰되었다. 흉부 청진상 수포음 및 천명음은 들리지 않았고, 심음은 정상이었다. 복부 이학적 검사 및 신경학적 검사에 특이 사항은 없었다.

검사실 소견: 응급실에서 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 수 5,200/ μ L (중성구 2,984/ μ L, 57.4%; 호산구 31/ μ L, 0.6%), 혈색소 15.5 g/dL, 헤마토크리트 46.6%, 혈소판 수는 199,000/ μ L이었다. 일반화학검사상 간기능은 정상하였고, 요소 질소는 28.3 mg/dL, 크레아티닌은 1.2 mg/dL이었다. 소변 검사는 정상 소견이었다. 혈청 총 IgE는 301 IU/mL (참고치 0–100 IU/mL)였다. 산소투여 전 시행한 동맥혈 가스 분석상 산소 분압 58.0 mmHg, 산소 포화도 89.1%를 보였다. 심전도와 흉부 방사선에서 이상 소견은 없었다.

치료 및 경과: 갑자기 발생한 저혈압과 후두부종, 전신 두드러기를 근거로 아나필락시스를 진단하였다. 산소 투여와 함께 에피네프린(epinephrine HCl) 0.3 mg를 근육주사하였고, 페니라민(chlorpheniramin) 4 mg, 시메티딘(cimetidine) 200 mg, 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 100 mg 등을 정주하였다. 이후 저혈압, 두드러기, 후두부종 등이 소실되었고, 12시간 동안 경과 관찰 후 퇴원하였다. 약 4주 후 호흡기알레르기내과 외래로 내원하여 40종의 식품물항원에 대한 피부단자시험을 시행하였고, 모두 음성이었다.

약물유발검사: 응급실 내원 당시 복용한 약물(dexibuprofen 300 mg, 엑스펜정, Dongkoo Pharm Co., Seoul, Korea; eperisone HCl 50 mg, 엑소닌정, SK Chemical, Seoul, Korea; almagate 500 mg, Patigel, Tai Guk Pharm Co., Seoul, Korea)과 2개월 전 복용한 약물(talniflumate 370 mg, 타리젠정, Pacific Pharma, Seoul, Korea; eperisone HCl 50 mg, Almagate 500 mg)을 조사하였고, 비스테로이드성 소염 진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs,



Fig. 1. Generalized hives with periorbital and neck angioedema developed in 30 minutes after oral administration of eperisone hydrochloride 25 mg in oral provocation test.

NSAIDs)에 의한 아스피린 과민증의 가능성이 가장 높을 것으로 추정하였다.⁸⁾

환자의 동의하에 의심되는 약물을 이용한 경구 혹은 정주 약물 유발검사를 계획하였다. 아나필락시스 재현의 위험이 있어 환자를 입원시킨 후 NSAIDs 외 다른 사용 약제(eperisone HCl, almagate)에 의한 약물유해반응을 배제하기 위하여 경구 투여 후 관찰하고, 이후 아스피린 정주 유발검사를 시행할 것을 계획하였다.

에페리손(엑소닌정) 25 mg을 경구 투여 약 30분 후 얼굴, 목, 몸통 등에 소양증을 동반한 두드러기가 발생하였다(Fig. 1). 호흡곤란, 의식 저하 및 목소리 변화는 관찰되지 않았다. 생체 징후는 혈압 146/81 mmHg, 맥박 수 70회/min, 호흡 수 18회/min, 체온 36.5°C로 투여 전과 비교 하여 변화가 없었다. 흉부 청진상 정상이었으며, 최대호기유속의 감소는 없었다. 즉시 페니라민, 시메티딘, 메틸프레드니솔론 등을 정주하였고, 수분 후 소양증 및 두드러기는 소실되었다. 이후 예정되어 있던 검사를 취소하고 퇴원시켰다.

피부단자 및 피내시험: 3주 후 외래에서 에페리손을 이용하여 피부단자시험 및 피내시험을 시행하였다. 검사시약은 에페리손을 분말 형태로 만들어 생리식염수에 10 mg/mL로 용해시켜 제조하였다. 검사시약, 양성대조액(histamine) 및 음성대조액(0.9% saline)을 각각 상박 전완에 한 방울씩 떨어뜨린 후 26 G 주사바늘을 이용하여 단자를 시행하였다. 20분 후 팽진의 크기를 관찰 하였다. 피부단자시험에서 음성 소견(검사시약 및 0.9% saline 0 mm, histamine 4 mm×4 mm)을 보였다. 피내시험은 1 mL 주사기를 이용해 검사시약 및 음성대조액을 약 2 mm 크기의 물집이 생기도록 피부 표면에 주사한 후 20분 후 판독하였다. 음성대조액에서는 팽진이 관찰되지 않았고, 검사시약에서 11 mm×9 mm의 팽진이 관찰되었다(Fig. 2). 아스피린 500 mg과 almagate에 대한 경구유발검사를 진행하였으나 음성이었다.

에페리손에 의한 약물알레르기를 확진하였고, 향후 에페리손에



Fig. 2. Intradermal tests with eperisone hydrochloride and saline as a negative control. 11 mm×9 mm sized wheal reaction was observed at intradermal injection of eperisone hydrochloride (E). No wheal was seen in saline (-).

대한 재노출을 철저히 피하도록 교육하였다.

고 찰

에페리손으로 대표되는 경구 골격근 이완제는 다른 진경제에 비해 진정작용이 없고, 약물유해반응이 매우 드문 안전한 약제로 인식되어 왔다. 근육격계 통증을 호소하는 환자에게 흔히 처방되며, 많은 경우 본 증례와 같이 비스테로이드성 소염 진통제(NSAIDs)와 병용 처방된다.¹⁻⁴⁾ 골격근 이완제와 달리 NSAIDs는 비교적 흔하게 두드러기, 혈관부종 혹은 아나필락시스 등의 약물유해반응을 일으키는 것으로 알려져 있어 병용 처방 환자에서 유해반응 발생 시 NSAIDs가 유발 원인이라 생각하기 쉽다. 본 증례에서도 에페리손에 의한 아나필락시스 발생 전 같은 약물에 의한 두드러기가 발생하였으나 에페리손에 의한 약물알레르기를 인식하지 못하여 재 처방되었다.

에페리손에 의한 약물유해반응은 복부 불편감, 오심, 구토, 식욕 감소, 소화불량, 설사, 변비 등 경미한 위장관 관련 증상이 알려져 있으며, 드물게 과도한 근육의 이완, 현훈, 기면증, 불면증, 피부발진 등이 발생 할 수 있다. 영국과 일본에서 에페리손에 의한 홍반과 혈관부종이 각각 보고^{9,10)}된 바 있으나 아나필락시스에 대한 보고는 없었다. 주사제로 시판되고 있는 에페리손과 유사한 구조의 골격근 이완제인 tolperisone에 의한 아나필락시스 1예, afloqualone에 의한 약물 발진 1예가 보고되었으며,^{11,12)} tolperisone과 에페리손 간의 교차반응 가능성이 제기되었다.¹²⁾ 국내에서 에페리손에 의한 아나필락시스 2예가 보고되었고 경구 유발검사로 확진하였고 피부단자 시험과 피내시험에서는 모두 음성 반응을 보였다. 에페리손의 약물 알레르기 발생 기전을 확인하기 위해 재감작 가능성을 고려하고 1개월 후 피부반응시험을 다시 시행해 볼 수 있으나 이전 보고에서

는 시행하지 않았다.^{13,14)}

에페리손에 의한 약물알레르기의 기전은 명확히 알려진 바가 없다. 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스 등을 보여 IgE 매개 과민반응으로 생각되나 이전의 보고들에서 약물을 이용한 피부단자시험이나 피내시험에서도 양성을 보이는 경우가 없었고, 한 보고¹⁵⁾에서 약물알레르기의 경과를 약물 섭취 후 1-2시간에 시작하여 6-12시간에 최고조에 다다르고, 24-48시간에 호전된다고 보고하여 약물 자체에 대한 과민반응이라기 보다는 생체 내 단백질결합 혹은 약물 대사산물 등에 대한 약물알레르기를 추정해 볼 수 있었다. 본 증례에서도 약물 복용 후 각 30분 및 1시간 후 증상이 발현되었고, 경구유발검사에서는 30분 후에 증상이 나타났다. 또한, 약물을 직접 투여한 피내시험에서 양성반응을 보여 약물알레르기의 기전이 약물 자체에 의한 즉시형 과민반응임을 증명하였다. 본 증례는 에페리손에 대해 두드러기, 아나필락시스를 보인 환자에게 피내시험을 통해 에페리손 자체에 대한 특이 IgE 매개 약물알레르기의 가능성을 제시한 최초의 보고이다.

본 증례에서 응급실 내원 시 체온 저하 소견을 보였다. 체온 저하는 사람에서는 흔히 동반되는 증상은 아니나 아나필락시스 유발 동물실험 모델에서는 아나필락시스 발생 유무를 판정하는 중요한 인자이다. 혈장 성분의 혈관외 유출, 혈관 평활근 긴장 저하 등으로 중심 혈압이 감소하면 말초혈관의 수축을 통해 혈류량을 보상하는 기전에 의해 체온 저하가 나타날 수 있다. 이전 연구에서 IgE 매개 전신 아나필락시스에서 히스타민에 의한 약리기전으로 체온이 저하될 수 있음이 실험적으로 증명되었다.¹⁶⁾ 에페리손을 이용한 경구유발검사에서 30분 후 두드러기, 혈관부종 등이 발생하였고, 피내시험에서 팽진을 보인 것 등은 IgE 매개 약물알레르기 가능성을 시사하는 소견이다. 보다 명확한 기전을 밝히기 위해서는 Immunochemical assay를 통한 혈청 특이 IgE 검출, 약물을 이용하여 호염기구를 자극하여 세포표면에 CD63 발현의 증가를 측정하는 호염기구 자극검사(basophil activation test)를 시행해 볼 수 있다.¹⁴⁾

에페리손은 정형외과, 재활의학과 등 근육 통증을 호소하는 환자를 주로 진료하는 영역에서 매우 흔히 처방되는 약물이다. 현재까지의 보고들로 미루어볼 때 국내 처방빈도에 비해 약물유해반응의 빈도는 매우 낮다고 추정된다. 따라서, 널리 알려진 NSAIDs와는 달리 에페리손에 대한 약물유해반응 가능성에 대한 인지도도 매우 낮다. 본 증례에서 시행한 유발검사에서 NSAIDs와 병용 처방된 약물의 가능성을 배제하기 위하여 치료 용량의 에페리손을 경구 투여하였다. 본 증례와 같이 전형적인 IgE 매개 과민반응 증상을 보인 경우, 보다 안전한 피부시험이 선행되었어야 한다.

에페리손에 의한 약물알레르기는 매우 드물지만, 일부 임상 진료과에서 매우 흔하게 처방되고 있어 아나필락시스 등의 치명적인 약물유해반응이 나타날 수 있는 약물임을 인지하고 처방 시 유해반응 유무에 대한 주의를 기울여야 한다.

REFERENCES

1. Inoue S, Bian K, Okamura T, Okunishi H, Toda N. Mechanisms of action of eperisone on isolated dog saphenous arteries and veins. *Jpn J Pharmacol* 1989;50:271-82.
2. Iwase S, Mano T, Saito M, Ishida G. Effect of a centrally-acting muscle relaxant, eperisone hydrochloride, on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Funct Neurol* 1992;7:459-70.
3. Matsunaga M, Uemura Y, Yonemoto Y, Kanai K, Etoh H, Tanaka S, et al. Long-lasting muscle relaxant activity of eperisone hydrochloride after percutaneous administration in rats. *Jpn J Pharmacol* 1997;73:215-20.
4. Ochiai T, Ishida R. Pharmacological studies on 6-amino-2-fluoromethyl-3-(O-tolyl)-4(3H)-quinazolinone (afloqualone), a new centrally acting muscle relaxant. (II) Effects on the spinal reflex potential and the rigidity. *Jpn J Pharmacol* 1982;32:427-38.
5. Kim YK. Drug allergy update. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2000;20:855-65.
6. Lee AY. Drug allergy update. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:669-76.
7. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
8. Suzuki Y, Ra C. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: aspirin modulation of IgE-dependent mast cell activation: role of aspirin-induced exacerbation of immediate allergy. *J Pharmacol Sci* 2009;110:237-44.
9. Choonhakarn C. Non-pigmenting fixed drug eruption: a new case due to eperisone hydrochloride. *Br J Dermatol* 2001;144:1288-9.
10. Ueno T, Kawana S. A case of eperisone hydrochloride (myonal): induced drug eruption leading to erythema and angioedema. *Arerugi* 2007;56:709-13.
11. Demitsu T, Tomita Y. Fixed drug eruption due to afloqualone: the first reported case. *J Dermatol* 1998;25:136.
12. Ribi C, Vermeulen C, Hauser C. Anaphylactic reactions to tolperisone (Mydocalm). *Swiss Med Wkly* 2003;133:369-71.
13. Hur GY, Hwang EK, Moon JY, Ye YM, Shim JJ, Park HS, et al. Oral muscle relaxant may induce immediate allergic reactions. *Yonsei Med J* 2012;53:863-5.
14. Cho YJ. Update on the diagnosis of drug allergy. *Korean J Med* 2009;76:282-90.
15. Reshef A, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM, Norman PS. The pattern and kinetics in human skin of erythema and mediators during the acute and late-phase response (LPR). *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 1):678-87.
16. Makabe-Kobayashi Y, Hori Y, Adachi T, Ishigaki-Suzuki S, Kikuchi Y, Kagaya Y, et al. The control effect of histamine on body temperature and respiratory function in IgE-dependent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:298-303.