

조영제에 의한 급성 전신성발진성농포증 환자에서 칩포시험으로 안전한 조영제 선별에 성공한 1예

김선형,¹ 이승연,¹ 최영희,² 김철홍,¹ 현인규,¹ 최정희¹한림대학교 의과대학 동탄성심병원 ¹호흡기알레르기내과, ²병리과

Radiocontrast media-induced acute generalized exanthematous pustulosis: A safe administration of alternative radiocontrast media using patch tests

Sun-Hyung Kim,¹ Seung-Youn Lee,¹ Young-Hee Choi,² Cheol-Hong Kim,¹ In-Kyu Hyun,¹ Jeong-Hee Choi¹Departments of ¹Pulmonology and Allergy, ²Pathology, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is rarely caused by radiocontrast media (RCM). The role of skin tests for the diagnosis and evaluation of cross-reactivity in a delayed type of RCM-induced hypersensitivity have yet to be determined. Here, we report a case of iodixanol-induced AGEP where we safely administered alternative RCM using patch tests. A 44-year-old woman had coronary artery angiography (CAG) for the evaluation of ischemic heart disease. She was on regular hemodialysis because of end-stage renal disease. She was given iodixanol (Visipaque) during CAG. Approximately 1 day after CAG, she developed AGEP. The patient was rehospitalized for CAG again after 1 year. We performed skin tests to choose safe alternative RCM. Intradermal tests with iodixanol, iohexol (Bonorex) and lopamidol (Pamiray) showed negative responses. Patch tests showed a positive response to iodixanol, equivocal to iohexol, and negative to lopamidol. We finally chose lopamidol and performed CAG successfully without any adverse reaction. Patch tests may be a useful tool for the diagnosis and choice of safe alternatives in RCM-induced delayed-type hypersensitivity reactions such as AGEP. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:270-273)

Keywords: Radiocontrast media, Acute generalized exanthematous pustulosis, Skin test

서론

급성 전신성발진성농포증(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)은 급성 경과의 전신성홍반성발진과 함께 무균성농포를 특징으로 하는 중증피부유해반응 중의 하나이다.¹ 광범위한 전신성홍반성발진 위에 비모낭성의 5 mm보다 작은 표재성농포가 동반되는 피부병변과 38°C 이상의 발열, 림프절 종창 등의 전신 증상, 말초혈액 내의 호중구 증가 및 저칼슘혈증이나 저알부민혈증 등의 검사실 소견, 급격한 진행과 대개 15일 이내에 빠른 호전을 보이는 임상 경과가 특징이다. 그러나 적절한 치료를 받지 못하는 경우 약 5%에서 사망할 수 있다.^{1,2} AGEP의 90%가 주로 약물에 의해 발생하는데, 가장 흔한 약물로는 penicillin, macrolide 계열의

항생제이며, 항진균제, 칼슘 채널 길항제 등도 AGEP를 야기할 수 있다.^{1,2} 방사선조영제에 의한 AGEP는 드물게 보고되었는데,³⁻⁹ 국내에서는 2010년 Kim 등⁹이 방사선조영제에 의한 AGEP를 처음으로 보고한 바 있다.

전신두드러기나 아나필락시스와 같은 급성 조영제 과민반응의 경우 대체 검사를 우선 고려하여야 하나 꼭 필요한 경우에 한해서 예방적 전처치 약물 사용과 피부반응시험을 이용한 조영제 교체를 시도하고 있다.¹⁰⁻¹⁴ AGEP는 지연성 조영제 과민반응에 해당하는데, 이러한 환자에서 진단과 안전한 조영제 선택을 위한 피부반응시험의 유용성은 아직까지 명확하게 규명되지 않았다.

따라서, 저자들은 방사선조영제(iodixanol)에 의한 AGEP 환자에서 칩포시험을 이용하여 안전한 방사선조영제를 선별하여 심혈

Correspondence to: Jeong-Hee Choi  <https://orcid.org/0000-0002-0599-875X>
Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea
Tel: +82-31-8086-2928, Fax: +82-31-8086-2482, E-mail: mdqueen@hallym.or.kr
Received: September 7, 2017 Revised: October 2, 2017 Accepted: December 15, 2017

© 2018 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/>).

관조영술을 성공적으로 시행한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 43세, 여자

주소: 고열, 전신 농포성발진

현병력: 말기신부전으로 혈액투석 중인 환자로 흉통을 주소로 내분비내과에 입원하여 허혈성심질환 의심하에 심혈관조영술을 시행받았다. 좌전하행 관상동맥 중간부위에 90% 정도의 협착 소견 보여 관상동맥중재술을 시행하였다. 사용한 조영제는 iodixanol (Visipaque, GE Healthcare, Chicago, IL, USA)였다(총 사용량: 약 300 mg). 심혈관조영술은 오전 9-10시에 시행하였고, 오후 2시에 혈관투석을 시행하였다. 심혈관조영술 시행 11시간 후 38°C 발열이 있었고, 27시간 후부터 가려움증, 몸통에 홍반이 발생하였고 농포성발진이 사지로 퍼졌다(Fig. 1). 방사선조영제에 의한 AGEP 의심하에 알레르기내과로 전과되었다.

과거력: 내원 5개월 전 동정맥루 시술을 위해 혈관조영술을 시행하였고 당시 iodixanol 사용 후 12시간 정도 지나서 전신 발진 및 가려움증 있었으나 별다른 치료 없이 호전되었다. 천식, 비염 등 알레르기질환은 없었으며, 당뇨병, 고혈압으로 투약 중이다.

가족력 및 사회력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 전과 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 수 분당 81회, 호흡 수 분당 20회, 체온 38.4°C였다. 외관상 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 청진상 호흡음은 정상이었고 심잡음 소견도 없었다. 얼굴을 포함한 전신에 농포성발진이 있었다.

검사실 소견: 전과 당시 말초혈액검사에서 백혈구 13,300/μL, 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 126,000/μL였다. 혈액요소질소 21.3 mg/dL, 크레아티닌 5.3 mg/dL였다. 단순 흉부 X선에서 심비대 이외에 이상 소견은 없었다. 등에서 세절피부조직검사를 시행하였으며, 광학현미경검사 소견상, 표피각질층과 표피층에서 미세농양이 관찰되었다. 또한 상부 진피에서는 호산구가 관찰되어, AGEP에 합당한 소견이었다(Fig. 2).

경과: Iodixanol에 의한 AGEP으로 진단하고 메틸프레드니손론(1 mg/kg) 및 항히스타민제 정주, 국소 스테로이드제를 투약하여 호전되었다. 향후 방사선조영제 사용 시 주의할 것을 교육하였다.

1년 후 환자는 호흡곤란 및 흉통을 주소로 순환기내과로 입원하였으며 허혈성심질환이 의심되어 심혈관조영술을 시행하기로 하였다. 방사선조영제에 의한 AGEP 과거력이 있어 안전한 방사선조영제를 선별하기 위해 알레르기내과로 의뢰되었다. 본원에서 처방 가능한 iodixanol, iohexol (Bonorex, Central Medical Services, Seoul, Korea), iopamidol (Pamiray, Dongkuk Pharm., Seoul, Korea)에 대하여 피내시험(0.01, 0.1, 1 mg/mL)과 첩포시험(원액을 filter paper disc에 적셔서 사용)을 시행하였다. 피내시험에서는 세 가지 조영제 모두 음성 반응을 보였으나, 첩포시험에서는 96시간째 iodixanol에 양성 반응, iohexol에 equivocal, iopamidol에는 음성 반응을 보였다(Fig. 3). 첩포시험에서 음성 반응을 보인 iopamidol을 사용하여 심혈관조영술을 시행하기로 결정하였고, iopamidol을 사용하여 무사히 심혈관조영술을 마쳤다(총 사용량: 약 240 mg). 심혈관조영술은 오후 1-1시 30분 동안 시행하였고, 오후 2시에 혈액투석을 시행하였다.



Fig. 1. Generalized exanthematous rash with numerous small pustules was shown 1 day after coronary angiography using iodixanol (Visipaque, GE Healthcare, Chicago, IL, USA).

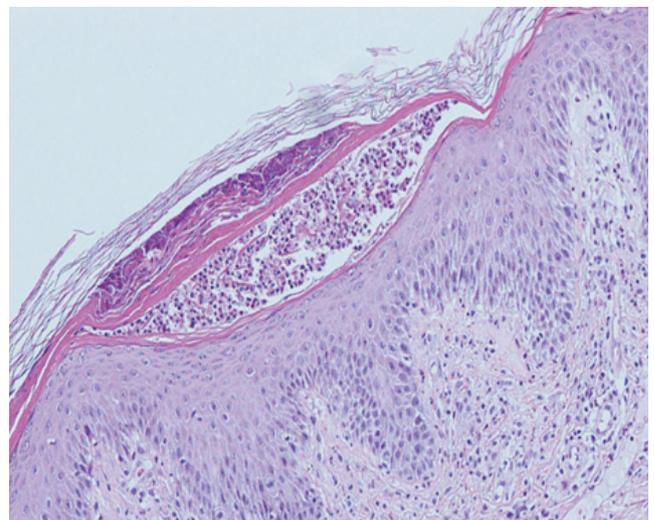


Fig. 2. Skin punch biopsy shows microabscess in horny layer of epidermis and infiltration of eosinophils in the upper dermis (H&E, × 100).

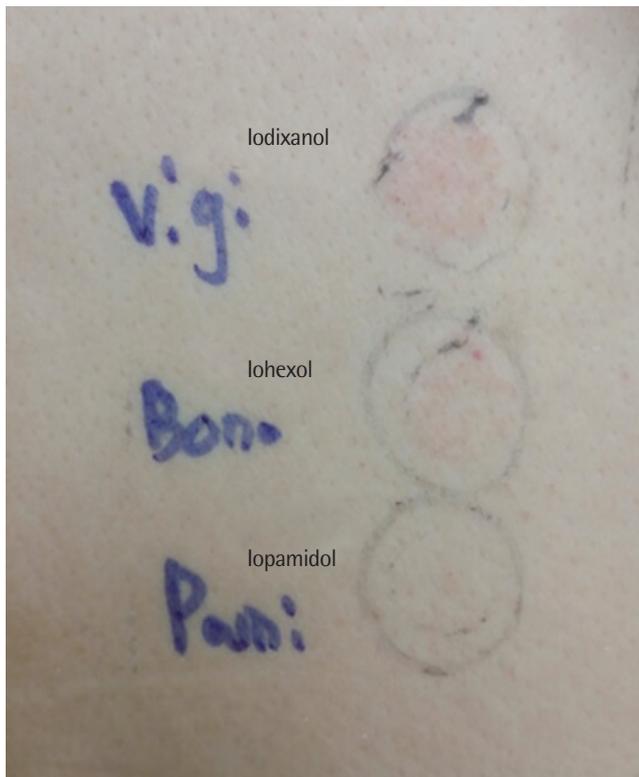


Fig. 3. Patch tests show positive response to iodixanol, equivocal response to iohexol, and negative response to iopamidol 96 hours after patch application.

고 찰

방사선조영제의 종류는 이온성에 따라 이온성(ionic), 비이온성(nonionic)으로, 삼투압 농도에 따라 고삼투압, 저삼투압 및 혈장유사삼투압 조영제로 구분한다.¹⁵ 과거에는 고삼투압성이온성조영제를 사용하여 조영제에 의한 유해반응이 많이 보고되었으나, 최근에는 저삼투압성비이온성조영제를 사용함으로써, 삼투압 차이에 의한 유해반응은 많이 감소하고 있으나 방사선조영제에 의한 과민반응과 기타 특이반응은 증가하고 있는 추세이다.^{15,16}

방사선조영제 유해반응은 유해반응의 발생 시간에 따라 1시간 이내에 나타나는 급성 반응과 그 이후에 나타나는 지연성 반응으로 분류할 수 있다.¹⁰⁻¹² 급성 반응은 조영제의 직접적인 화학독성과 삼투압 차이에 의하여 발생하는 매스꺼움, 구토, 혈관부주신경항진 반응 등의 생리적 반응과 면역학적 기전으로 발생하는 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스 등의 과민반응이 있다.¹⁰⁻¹² 지연성 반응은 대부분 과민반응이며 피부발진이 가장 흔한 증상이며, T세포 매개반응이다.¹⁰⁻¹² 비이온성조영제에 의한 과민반응은 보고마다 차이는 있으나 급성 과민반응의 경우 가려움증, 두드러기와 같은 경증은 0.7%–3.1%, 중증은 0.02%–0.04%, 지연성 과민반응은 1%–3% 정도로 보고되었다.¹⁰

방사선조영제에 의한 중증의 급성 과민반응을 예방하기 위해서는 조영제를 사용하지 않는 것이 가장 좋다. 그러나 부득이하게 방사선조영제를 사용하게 되는 경우, 원인 조영제가 아닌 다른 조영제로 교체를 고려해야 한다.¹⁰⁻¹² 그러나, 어떠한 조영제를 선택해야 하는지에 대해서는 아직까지 명확하게 정해진 바는 없다. 부득이하게 방사선조영제를 꼭 사용해야 하는 경우라면 조영제를 이용한 피부 시험이 도움이 될 수 있다.^{13,14} 한편, 급성 조영제 과민반응의 과거력이 있는 경우에 조영제 과민반응을 예방하기 위해서 전신 스테로이드제와 항히스타민제를 투여하는 예방적 전처치가 임상에서 흔히 시행되고 있다.^{11,17,18} 그러나, 예방적 전처치에도 불구하고 과민반응이 재현되는 경우도 있어, 예방적 전처치가 조영제 과민반응의 고위험군에서 조영제 과민반응을 줄이는가에 대한 근거는 충분하지 않다.

이 증례는 방사선조영제에 의한 지연성 과민반응으로 AGEP가 발생한 경우다. AGEP는 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)와 더불어 중증피부유해반응에 속한다.¹ 방사선조영제에 의한 AGEP는 그동안 드물게 보고되었는데,³⁻⁹ Iopamidol^{3,7,9}과 iodixanol^{5,8}이 각각 4건, iohexol,⁶ iopromide,⁴ iomeprol,⁸ iobitridol⁸이 각각 한 건씩 보고되었다. Iopamidol의 경우 소아에서도 한 건이 보고되었다.³ 중증피부유해반응을 유발한 약물의 경우, 일반적으로 같은 약물의 재사용은 금하고 있다. 또한, 방사선조영제에 의한 지연성 과민반응에서 전신스테로이드제나 사이클로스포린을 이용한 예방적 전처치가 효과 있다는 일부 보고가 있으나, 그 근거는 매우 부족하여 일반적으로 권고하지 않는다.^{11,12,17,18}

방사선조영제에 의한 지연성 과민반응에서 철폐시험이나 피내 시험 등의 피부시험이 안전한 조영제를 선택하는 데 얼마나 유용한지에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. Brockow 등¹³은 조영제 과민반응이 있는 환자들에서 조영제 피부시험이 특이도 96%–100%로 조영제 알레르기를 확진할 수 있는 좋은 방법이라고 하였는데, 특히 지연성 과민반응에는 피내시험의 지연판독과 철폐시험을 같이 하였을 때 양성률 47%로 유용하다고 보고하였다. 최근에 보고된 메타분석에 의하면 급성 과민반응에서 피부시험 양성률 17%, 중증 급성 과민반응인 경우 52%, 지연성 과민반응 26%로 보고하였다.¹⁴ 그러나, 피부시험을 이용한 조영제 간의 교차반응은 급성 과민반응에서 39%, 지연성 과민반응에서 68%로 보고하여 조영제 피부시험이 지연성 과민반응에서 더욱 도움이 될 것으로 보인다.¹⁴ 최근에 Grandvuillemin 등⁸은 조영제 사용 후 발생한 AGEP 환자를 4예 보고하였으며, 각각의 환자에게 철폐시험과 피내시험을 시행하여 음성 반응을 보인 조영제를 선별하여 안전하게 재투여하였다고 보고한 바 있다. 또한, 2014년 European Society of Urogenital Radiology (ESUR) 지침에서도 지연성 과민반응의 과거력이 있는 경우 철폐시험이나 피내시험을 통하여 반응이 없는 조영제를 확인하여

사용하도록 권고하고 있다.¹² 그러나, 방사선조영제에 의한 중증피부유해반응을 경험한 환자에서 조영제를 재투여하는 것은 위험한 일임에는 틀림없다. 여러 가지 상황을 고려하여 꼭 필요한 경우가 아니라면, 재투여를 권고하지 않는다. 그러나 재투여가 꼭 필요하다 고 판단된 상황이라면, 이번 증례처럼 철폐시험 또는 피내시험을 이용한 약물 선택이 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

저자들은 방사선조영제에 의한 지연성 과민반응으로 AGEP가 발생한 환자에서, 부득이하게 조영제 재투여가 필요한 경우에 철폐 시험을 이용하여 조영제를 선택하여 성공적으로 시술을 마칠 수 있었던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Sidoroff A, Halevy S, Bavinc JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9.
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinc JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
- Poliak N, Elias M, Cianferoni A, Treat J. Acute generalized exanthematous pustulosis: the first pediatric case caused by a contrast agent. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:242-3.
- Bavbek S, Sözen ZC, Aydın O, Ozdemir SK, Gül U, Heper AO. First case report of acute generalized exanthematous pustulosis due to intravenous iopromide. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:66-7.
- Peterson A, Katzberg RW, Fung MA, Wootton-Gorges SL, Dager W. Acute generalized exanthematous pustulosis as a delayed dermatotoxic reaction to IV-administered nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W198-201.
- Atasoy M, Erdem T, Sari RA. A case of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) possibly induced by iohexol. *J Dermatol* 2003;30:723-6.
- Hammerbeck AA, Daniels NH, Callen JP. Ioversol-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a case report. *Arch Dermatol* 2009;145:683-7.
- Grandvuillemin A, Ripert C, Sgro C, Collet E. Iodinated contrast media-induced acute generalized exanthematous pustulosis confirmed by delayed skin tests. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:805-6.
- Kim SJ, Lee T, Lee YS, Bae YJ, Cho YS, Moon HB, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by radiocontrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:492-3.
- Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:180-90.
- ACR Manual on contrast media, v 10.3. ACR Committee on Drugs and Contrast Media [Internet]. Reston (VA): American College of Radiology; 2017 [cited 2016 Dec 7]. Available from: https://www.braccoimaging.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/us-en-2018-01-26-manual-ACR-Contrast-Media.pdf.
- ESUR guidelines on contrasts media, v 8.1 [Internet]. Wien (Austria): European Society of Urogenital Radiology; 2014 [cited 2016 Dec 7]. Available from: <https://www.esur.org/esurguidelines/contrast-media-81/>
- Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234-41.
- Yoon SH, Lee SY, Kang HR, Kim JY, Hahn S, Park CM, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2015;70:625-37.
- Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:825-32.
- Gomi T, Nagamoto M, Hasegawa M, Katoh A, Sugiyama M, Murata N, et al. Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? *Eur Radiol* 2010;20:1631-5.
- Kim SH, Lee SH, Lee SM, Kang HR, Park HW, Kim SS, et al. Outcomes of premedication for non-ionic radio-contrast media hypersensitivity reactions in Korea. *Eur J Radiol* 2011;80:363-7.
- Romano A, Artesani MC, Andriolo M, Viola M, Pettinato R, Vecchioli-Scaldazza A. Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: report of a case involving lymphocyte transformation studies with different compounds. *Radiology* 2002;225:466-70.