

COX-2 억제제와 교차반응을 보인 아스피린 아나필락시스 1예

을지의대 을지병원 호흡기-알레르기 내과

김정선 · 이병훈 · 이은영 · 이준석 · 신상윤 · 김상훈

=Abstract=

A case of NSAIDs induced anaphylactoid reaction with crossreactivity to celecoxib

Jeong Seon Kim, M.D., Byoung Hoon Lee, M.D., Eun Young Lee, M.D.,
Jun Seok Lee, M.D., Sang Yoon Shin, M.D. and Sang Hoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

For some patients with aspirin intolerance, the administration of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) leads to anaphylactoid reactions, and probably through the inhibition of cyclooxygenase (COX)-1. Therefore, cross-reactivity occurs with all NSAIDs that share this COX-1 inhibitory effect. Recent studies have suggested that COX-2 inhibitors can be safely used in patients with aspirin intolerance and who also have documented intolerance to COX-1 inhibitors. Here we report on a case of aspirin intolerance with crossreactivity to celecoxib (Celebrex[®]), a selective COX-2 inhibitor.

A 22-year-old female, who had questionable hypersensitivity to some NSAIDs, underwent several allergy tests, including oral provocation tests. The single-blind, placebo-controlled oral challenges with aspirin and celecoxib were all positive.

This case confirmed that COX-2 inhibitors are not safe to use in all patients who have aspirin intolerance. It also suggests that other mechanisms may be involved in patients with anaphylactoid reactions to NSAIDs. (Korean J Med 72:S345-S348, 2007)

Key Words : Hypersensitivity, Aspirin, Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Cyclooxygenase, Celecoxib

서 론

아스피린 및 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)에 의한 아나필락시스양(anaphylactoid) 반응은 면역 글로블린E (IgE) 매개 기전이 관여하지 않으며 두드러기, 맥관 부종, 기관지수축, 저혈압 등의 다양한 임상양상으로 나타난다. 이러한 부작용은 아라키돈산(arachidonic acid) 대사에서 cyclooxygenase (COX)-1을 억제시킴으로써 유발되는 것으로 알려져 있으며 COX-1을 억제하는 다른 NSAIDs와 교차반응을 나타낸다¹⁾. 아스피린 및 NSAIDs에

의해 COX-1이 억제되면 PGE₂가 감소하고 류코트리엔이 과잉 생성되어 두드러기, 혈관 부종, 기관지 수축, 저혈압 등의 부작용이 일어난다²⁾. 따라서 아스피린 및 NSAIDs에 부작용이 있는 환자에서는 이론적으로 COX-1 억제의 강도가 약한 약물이나 COX-2만을 선택적으로 억제하는 약물을 사용하도록 권유하고 있다.

Celecoxib (Cerebrex[®])는 국내에서 사용 가능한 선택적인 COX-2 억제제로 아스피린 과민성 천식 환자에서 사용을 고려할 수 있다. 이전의 문헌에서 선택적 COX-2 억제제에 의해 아나필락시스가 생긴 경우가

• Received : 2006. 4. 17

• Accepted : 2006. 6. 20

• Correspondence to : Sang-Hoon Kim, M.D., Department of Internal medicine, Eulji Hospital, Eulji Medical College, 280-1 Hagye 1-dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea E-mail : ksh1134@eulji.or.kr

*This work was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea(O0-PJ10-PG13-GD01-0002)

드물게 보고되었는데³⁻⁶⁾ 대부분 교차반응이 없거나 구조적으로 유사한 약물 사이에서만 교차반응을 보여서 IgE 매개성 기전이 관여하는 것으로 생각하고 있다.

저자들은 아스피린 및 브루펜(ibuprofen) 등의 NSAIDs 사용 후 아나필락시스양 반응이 생겼던 환자에서 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib에도 교차반응이 발생한 증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 여자, 22세

주 소 : 발진 및 호흡곤란

현병력 : 내원 1주 전 상기도 감염으로 약국에서 소염진통제(브루펜, ibuprofen) 복용 30분 뒤에 얼굴이 붓고, 열감이 있으면서, 어지러움, 식은땀, 호흡곤란이 발생하여 내원하였다.

과거력 : 4년 전부터 두통약, 소염제 복용 후 어지러움, 식은땀, 호흡곤란, 기침 등의 증상이 반복되었다. 아토피피부염, 알레르기비염, 기관지천식 등 다른 알레르기 질환은 없었으나 햄버거를 먹고 난 후 두드러기 및 맥관부종이 발생한 경우가 있어서 음식물 알레르기가 의심되었다. 반복해서 복용한 항생제에는 특이반응이 없었다.

가족력 : 특이사항 없었다.

사회력 : 대학생으로 특이사항 없었다.

신체 진찰 소견 : 외래 내원 당시는 상기 증상이 모두 소실된 상태로 생체 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 분당 80회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.5℃로 정상이었다. 심음은 규칙적이었고, 호흡음도 정상이었다. 피부에 특이소견은 없었다.

아스피린 경구유발시험 : 아스피린 및 소염진통제에 의한 아나필락시스양 반응으로 생각하고 진단을 위하여 아스피린 경구유발시험을 시행하였다. 아스피린 50, 100, 250, 500 mg을 120분 간격으로 투여한 후 증상관찰과 함께 폐기능을 측정하였다. 증상이 발생하거나 폐기능이 15% 이상 감소하는 경우 중단하도록 하였다. 환자는 아스피린 250 mg 복용 후 60분 후에 목이 간지럽다고 호소하였고, 전신 피부의 발진, 어지러움 및 호흡곤란을 호소하였다. 당시 측정하였던 1초간 강제호기량은 2.48 L로 기저치보다 14% 감소하였다. 증상 악화되어 에피네프린 0.3 mL를 피하로 투여하였고, 항히스타민제(peniramine)를 정주하였다. 폐기능은 정상으로 회복되

었으나 피부 발진이 지속되어 응급실 통하여 입원 항히스타민제와 경구 스테로이드제를 사용하였고 증상 호전되어 입원 3일째에 퇴원하였다.

입원 중 검사 소견 : 폐기능검사에서 강제호기량은 3.19 L이고 1초간 강제호기량은 2.90 L로 정상이었다. 메타콜린 기관지유발시험에서 PC₂₀는 20.3 mg/mL로 기도과민성이 약하게 증가되어 있었다. 혼한 흡입항원 10종에 대한 피부단자시험에서 *Dermatophagoides pteronyssinus*와 *D. farinae*에 강양성 반응을 보였고, 혈청 총 IgE (PRIST법)는 233 IU/mL로 약간 증가되어 있었다. 비용종은 없었고, 페니실린 피부시험도 정상이었다. 일반혈액검사에서 백혈구 18,600/mm³, 헤모글로빈 12.7 g/dL, 혈소판 249,000/mm³으로 백혈구증다증이 관찰되었으나 호산구는 0.1%로 증가되지 않았다.

celecoxib 경구유발시험 : 퇴원 후 진통제 필요시 대체약으로 사용하기 위해 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib로 경구유발시험을 시행하였다. 아스피린 경구유발시험과 동일한 방법으로 세레브렉스 10, 100, 200 mg을 120분 간격으로 투여하기로 하였고, 100 mg 복용 후 기침, 호흡 곤란, 어지럼증, 혈관 부종 및 발진 보여 유발시험을 중단하였고, 에피네프린 및 경구 항히스타민제로 처치하였다. 처치 후 60분경에 증상 소실되었다.

결과 : 교차반응이 나타날 수 있는 아스피린, NSAIDs 및 celecoxib 등의 약제를 모두 피하도록 교육하였다.

고 찰

이번 증례는 아스피린 및 NSAIDs에 의해 아나필락시스양 반응이 나타난 환자에서 흔히 안전하게 사용할 수 있는 것으로 알려져 있는 선택적 COX-2 억제제에 의해 아나필락시스양 반응이 발생한 경우이다.

아스피린 불내성은 약물이 염증에 관여하는 COX-2 뿐만 아니라 세포내의 homeostasis에 관여하는 COX-1을 억제하여 체내의 프로스타글란딘E₂의 감소 및 류코트리엔의 과다생성이 초래되어 다양한 임상증상이 유발되는 것으로 생각되고 있다⁷⁾. celecoxib (4-[5-(methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl]benzene sulfonamide)와 rofecoxib (4-4'-(methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone))는 비슷한 시기에 시장에 소개된 선택적 COX-2 억제제로 이론적으로 COX-1 억제가 적어서 이로 인한 부작용이 나타나지 않을 것으로 생각하고 있다⁸⁾. 그 중에서 celecoxib는 rofecoxib와 비교

하여 약물부작용의 빈도가 높은 것으로 알려져 있는데 약에 포함되어 있는 특정 약물구조가 이유로 생각되고 있다⁹⁾. 주로 문제를 일으키는 부분은 설펜아마이드 구조로 이로 인하여 설펜아마이드 유사 약물부작용이 많이 나타나고 기존의 설펜아마이드 알레르기 환자에서 교차반응으로 부작용이 나타날 수 있다고 알려져 있다¹⁰⁾. 또한, celecoxib에는 NSAIDs의 한 가지 부류인 pyrazole 유도체와 비슷한 구조를 포함하고 있다. pyrazole 유도체는 체내에서 합텐으로 작용하여 특이 IgE를 생성하는 것이 확인되어 있고 IgE 매개성으로 부작용이 나타난 환자에서 교차반응이 나타날 수 있다. 이전에 보고된 celecoxib에 의한 아나필락시스는 대부분 상기 기전에 의하여 초래된 것으로 설명하고 있다. 하지만 이번 환자의 경우는 위의 두 가지 기전으로 설명하기 어려운데 병력에서 설펜아마이드 계열 항생제에 부작용이 나타나지 않았고, 여러 가지 소염진통제에 교차반응을 보이고 있었다. 또한, celecoxib에는 처음 노출된 것으로 감작이 된 적이 없었다. 물론 국내에서 pyrazole 유도체(antipyrine; phenazone)가 흔히 사용되고 있으므로 이에 감작되어 propylphenazone 특이 IgE 항체를 가지고 있다면 가능할 것이나 다른 아스피린 및 다른 계열의 소염진통제에 아나필락시스양 반응이 나타나는 것은 설명할 수 없다. 따라서 다른 기전에 의한 부작용의 가능성을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

하나의 가정으로 고려해야 되는 점은 celecoxib가 체내에서 COX-1을 억제하여 부작용이 발생할 가능성이 있다. In vitro 분석에서 celecoxib는 rofecoxib와 달리 5~50배 정도의 COX-2 선택성을 보인다고 하는데 이는 meloxicam, nimesulide 등과 비슷한 정도여서 환자에 따라서는 COX-1 억제에 의해 부작용이 발생할 가능성이 있다¹²⁾. 이런 경우 meloxicam 및 rofecoxib로 각각 유발시험을 시행해서 결과를 분석해보면 가설을 증명할 수 있을 것으로 생각되나 환자가 심한 부작용에 대한 두려움 때문에 시험을 거부하여 확인 할 수 없었다. 한 가지 추가로 고려해야 되는 사항은 COX-1 억제 기전 외의 다른 기전이 발생에 관여할 가능성이다. 소염진통제에 의하여 기관지수축이 나타나는 환자와 소염진통제에 의한 두드러기 및 혈관부종이 나타나는 환자는 선택적인 COX-2 억제제에 관용을 보인다. 하지만 소염진통제에 의한 기관지천식 또는 피부부작용으로 나타난 그룹 사이에 약간의 차이가 있는데 천식의 경우 100%의 환자들

이 관용을 보이지만 피부반응이 나타난 그룹에서는 그렇지 않아서 COX-1의 억제 외에 다른 기전이 작용할 것으로 생각하고 있다¹³⁾. 해당 환자에서도 이러한 가능성을 배제할 수 없다.

병력에서 아스피린 및 소염진통제에 아나필락시스 또는 아나필락시스양 반응이 의심되는 환자에서는 일반적으로 환자의 임상양상, 사용하고자 하는 약제의 COX-1 억제 강도, 설펜아마이드 알레르기 등을 고려하여 관리를 하여야 한다¹⁴⁾. 흔히 COX-1 억제의 강도가 강할수록 더 낮은 농도에서 교차반응을 보일 수 있다. 반대로 COX-1을 억제하지 않는다면 아스피린 과민증 환자에서도 안심하고 사용할 수 있다. 특히 환자의 임상양상이 아스피린 과민성 천식이었다면 좀더 안심할 수 있다. 해당 환자와 같이 선택적 COX-2 억제제에 교차반응이 있는 경우는 탈감작을 고려할 수 있을 것으로 생각한다. 이전 연구에서 아스피린에 탈감작을 시키는 경우 교차반응을 보이는 소염진통제에도 탈감작이 됨이 보고되었다. 또한 작용 기전이 다른 진통제의 경우 사용이 가능할 것으로 생각되고 해당 환자의 경우도 병력에서 tridol 복용시에는 특별한 부작용이 없었다.

진단이 불분명한 경우 경구 유발시험을 시행하는 것이 좋은데 검사에 따른 부작용이 있을 위험이 높으므로 필요성과 위험을 대비하여 신중하게 판단하여야 하고 아나필락시스가 발생했던 환자의 경우는 중환자실에서 검사를 시행하는 것이 좋은 것으로 기술되어 있으나 해당 환자의 경우는 병원 내 사정 및 환자의 거부감으로 중환자실에서 시행하지 못하고 의사 감시하에 응급장비 및 약품을 갖춘 상태에서 검사를 시행하였다.

이번 증례에서 보고한 것처럼 비교적 안전하다고 생각되었던 선택적 COX-2 억제제도 아스피린 과민증 환자에서 아나필락시스양 반응이 일어날 수 있으므로 약물 투여 결정 후에는 의료진의 감독하에 소량의 시험약으로 시작하여 용량을 증량하고 일반적인 용량을 투여 후에는 4시간 정도의 관찰이 필요하다.

요 약

저자들은 천식이나 두드러기의 병력이 없이 아스피린 및 NSAIDs에 아나필락시스양 반응을 보인 환자에서 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib와의 교차반응을 경구 유발시험을 통해 증명하였다. 이러한 사실은 비스테로이드에 의한 과민반응이 COX-2의 억제, 약물 특이 IgE의

생성이 아닌 다른 기전에 의해 발생할 가능성을 시사한다.

중심 단어 : 과민반응, 아스피린, 소염진통제, 교차반응

REFERENCES

- 1) Picado C. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced urticaria and angioedema: more research on mechanisms needed.* Clin Exp Allergy 35:698-699, 2005
- 2) Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, Cohn J, Rubin P, Drazen JM. *The pivotal role 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin.* Am Rev Respir Dis 148:1447-1451, 1993
- 3) Levy MB, Fink JN. *Anaphylaxis to celecoxib.* Ann Allergy Asthma Immunol 87:72-73, 2001
- 4) Grob M, Pichler WJ, Wuthrich B. *Anaphylaxis to celecoxib.* Allergy 57:264-265, 2002
- 5) Dworski R, Thomas JW. *Life threatening anaphylactoid reaction to celecoxib.* J Allergy Clin Immunol 113:S397, 2004
- 6) Fontaine C, Bousquet PJ, Demoly P. *Anaphylactic shock caused by a selective allergy to celecoxib, with no allergy to rofecoxib or sulfamethoxazole.* J Allergy Clin Immunol 115:633-634, 2005
- 7) Stevenson DD, Simon RA, Zuraw BL. *Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs.* In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, eds. Middleton's allergy principles & practice. 6th ed. p. 1695-1710, Philadelphia, Mosby, 2003
- 8) Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Docter S, Graneto MJ, Lee LF, Malecha JW, Miyashiro JM, Rogers RS, Rogier DJ, Yu SS, Anderson GD, Burton EG, Cogburn JN, Gregory SA, Koboldt CM, Perkins WE, Seibert K, Veenhuizen AW, Zhang YY, Isakson PC. *Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarypyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib).* J Med Chem 40:1347-1365, 1997
- 9) Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. *Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib.* Ann Allergy Asthma Immunol 94:34-38, 2005
- 10) Wiholm BE. *Identification of sulfonamide-like adverse drug reaction celecoxib in the World Health Organization database.* Curr Med Res Opin 17:210-216, 2001
- 11) Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, Ebner H, Ebner C. *IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone.* J Allergy Clin Immunol 111:882-888, 2003
- 12) Warner TD, Giuliano F, Vinovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. *Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis.* Proc Natl Acad Sci U S A 96:7563-7568, 1999
- 13) Berkes EA. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs.* Clin Rev Allergy Immunol 24:137-148, 2003