

Meperidine에 의해 유발된 피부의 국소 과민반응 2례

연세대학교 의과대학 피부과학교실

김홍석, 조흔정, 이광훈

Two cases of meperidine induced localized hypersensitivity skin reaction

Hong Suk Kim, Heun-Jung Cho and Kwang Hoon Lee

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Meperidine, as well as other drugs and colloid solutions commonly used during the perianesthetic period, are capable of releasing histamine from mast cells both *in vitro* and *in vivo* in animals and human. This histamine release from mast cells is thought not to represent a true allergic response, but rather the basic ability of these drugs to act directly in some unknown manner, the so-called "pseudo-allergic" or "anaphylactoid" reaction. Such reactions have been estimated to occur as frequently as one in every 400-1000 anesthetics.

We present two patients, aged 53 and 47 with internal malignancy admitted to our hospital whose chief complaints were erythematous plaques in the buttock. They were treated for pain by intramuscular injection of meperidine in the buttock and were skin-tested intradermally with meperidine hydrochloride. Skin tests elicited a positive immediate skin test reaction in both patients.

Key words : Meperidine, Mast cell, Pseudo-allergic, Anaphylactoid

서 론

Meperidine은 morphine과 유사한 약리학적 작용을 나타내어 현재 통증치료에 널리 사용되고 있는 합성진통제이다^{1,3,4,5)}. Meperidine은 아편계 약물수용체에 작용하기 때문에 중추신경계와 장관에 대해 morphine과 비슷한 약리작용과 아트로핀양 효과를 나타내며 특히 비만세포로부터 히스티민을 유리한다는 것은 이미 동물실험과 생체내 실험에서 밝혀진 사실이다^{1,4)}.

Morphine계 약물에 의한 비만세포로부터 탈파립 현상의 기전은 아직 밝혀져 있지 않으며 알레르기 반응과의 연관성도 명백하지 않으나 약물이 직접 비만세포에 작용하여 히스티민을 유리한다

고 생각된다¹⁾.

본 증례는 내부 장기의 악성 종양으로 인해 수술후 통증 치료로 meperidine을 근육주사하여 주사부위에 홍반성 판이 발생하였고 병리조직학적 소견상 진피내에 많은 수의 호산구가 침윤된 소견이 관찰된 경우로 피내주사를 통한 유발검사에서 양성반응을 나타내었다.

저자들은 진통제로 흔히 사용되는 약물인 meperidine을 근육주사한 후에 발생한 피부의 국소과민반응 2례를 경험하고 국내외에 보고된 바가 없는 드문예로 생각되어 보고하고자 한다.

본 논문의 요지는 1999년 5월 28, 29일 대한 천식 및 알레르기 학술대회에서 일반 포스터로 발표되었음.

통신저자 : 연세의대 피부과 이광훈

접수 : 99년 9월 2일, 통화 : 99년 9월 20일

증례

<증례1>

환자 : 황 ○ 희, 53세, 여자

주소 : 우측 둔부의 소양감을 동반한 홍반성 판
병력 : 환자는 1999년 1월에 간경변증, 간암을
진단받고 본원 외과에서 수술 후 고식적인 통증
치료로 meperidine을 우측 둔부에 근육주사하였
다. 수일후 주사부위에 홍반성 판이 발생하여 퇴
원 후 피부과로 진료의뢰 되었다.

과거력 : 1992년 고혈압으로 진단되어 현재 본원
내과에서 약물복용중이며 1999년 간경변증과 간
암을 진단받았음.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적소견 : 피부과 진료당시 우측 둔부에 소양

증과 통통을 동반한 $7 \times 7\text{cm}$ 크기의 경계가 명확
한 홍반성 판이 관찰되었다. 병변부위는 입원당
시 진통제를 근육주사받은 부위와 일치하며 점차
주위로 번지는 양상을 나타내었다(Fig. 1A).

검사실소견 : 입원 당시 시행한 일반혈액검사, 대
소변검사 및 신기능검사에서 정상소견을 나타내
었고, 간기능검사에서는 AST와 ALT가 증가되
었다. 피부병변 발생후 시행한 일반혈액검사는
정상이었고 첨포검사에서도 meperidine을 포함
한 기준의 항원에 모두 음성 반응을 나타내었다.
그러나 meperidine에 대한 피내반응검사에서는
홍반과 팽진이 각각 히스티민 대조군과 유사한
반응을 보이고 생리식염수에 대한 반응은 전혀
나타나지 않았다(Fig. 2).

Fig. 2 Skin test was done with normal saline as a negative control, histamine as a positive control, and several concentrations of meperidine on forearm. Over the $30 \times 30\text{mm}$ whealing reaction was evoked at concentration of 50%.

조직학적소견 : 우측 둔부에서 시행한 피부조직검
사에서 표피는 정상 소견을 나타내었으나 진피상
층에 다수의 호산구와 함께 염증 세포들이 혈관
주변으로 침윤된 양상을 보였다(Fig. 3A,B).

임상경과 및 치료 : meperidine에 대한 국소적인
피부 과민반응으로 생각하여 prednisolone 경구
투여와 함께 국소 스테로이드제의 도포를 병용하
였으며 한달간의 추적관찰 결과 소양증과 함께
피부병변이 모두 호전되었다.

Fig. 1 A well-defined, erythematous plaque measuring $7 \times 7\text{cm}$ on the right buttock(A), a $10 \times 8\text{cm}$ sized erythematous plaque on the right buttock (B).

〈증례2〉

환자 : 박 ○ 순, 47세, 여자

주소 : 우측 둔부의 소양감을 동반한 홍반성 판
병력 : 환자는 1999년 2월에 조기 위암을 진단
받아 본원 외과에서 위부분절제술을 시행받고 수
술 후 통증 치료로 Meperidine을 우측 둔부에 근
육주사하였다. 수일 후 주사부위에 홍반성 판이
발생하여 퇴원후 피부과로 진료의뢰 되었다.

과거력 : 1992년 유방암을 진단받고 당시 본원
내과에서 화학요법을 시행받았으며 그외 특이 사
항 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

이화적소견 : 피부과 진료당시 우측 둔부에 소양
증과 통증을 동반한 10×8cm 크기의 홍반성 판
이 관찰되었다. 병변부위는 입원당시 진통제를

근육주사받은 부위와 일치하였다(Fig. 1B).

검사실소견 : 입원당시 시행한 일반혈액검사, 대
소변검사, 간기능및 신기능검사에서 정상 소견을
나타내었고, 피부병변 발생후 시행한 일반혈액검
사는 정상이었고 첨포검사에서도 Meperidine을
포함한 기준의 항원에 모두 음성 반응을 나타내
었다. 그러나 Meperidine에 대한 피내반응검사에
서는 홍반과 팽진이 각각 히스타민 대조군과 유
사한 반응을 보이고 생리식염수에 대한 반응은
전혀 나타나지 않았다.

조직학적소견 : 진피상층에 다수의 호산구와 함께
염증 세포들이 혈관주변으로 침윤된 양상을 보였
으며 비만세포가 국소적으로 관찰되었다.

임상경과 및 치료 : Meperidine에 대한 국소적인
피부 과민반응으로 생각하여 국소 스테로이드제
를 도포하였으며 한달간의 추적관찰결과 소양증
과 피부병변이 호전된 양상을 보였다.

고 찰

Meperidine은 phenylpiperidine 유도체로서 morphine과 약리학적 작용은 비슷하나 화학적으로는 전혀 다른 구조식을 나타내며 현재 가장 널리 사용되고 있는 합성진통제중의 하나이다¹⁾.

Meperidine은 많은 아편계 진통제들과 마찬가지로 비만세포로부터 히스타민을 포함하여, ECF-A, NCF-A, glucuronidase, 중성 protease 등을 유리할수 있는 것으로 동물실험뿐 아니라 생체내 실험에서도 밝혀졌다²⁾.

생체내에서 비만세포로부터 탈과립을 일으킬수 있는 약물로는 아편계 진통제 외에도 polymixin B와 같은 항생제와 tubocurarine, succinylcholine, 방사선 조영제 및 dextran, polyvinylpyrrolidone 등 혈장팽창제 등이 있으며 특히 방사선 조영제의 경우 1-2%에서 아나필락시스가 발생할 수 있다³⁾.

이러한 반응은 IgE 항체가 매개된 진정한 알레르기 반응과는 달리 약물이 직접 비만세포와 반응하여 탈과립작용을 나타내어 ‘가성 알레르기’

Fig. 3 Skin biopsy shows normal epidermis and infiltration of many eosinophils in upper dermis(A : H & E, $\times 100$), High power view shows many eosinophils infiltration in the dermis(B : H & E, $\times 200$).

혹은 '아나필락시양 반응'이라고 불리며⁴⁾ meperidine의 경우 이러한 반응이 400-1000명당 한명꼴로 발생할수 있는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

Casale 등은 정상인에게 codein, morphine, meperidine 등의 아편계 진통제뿐만 아니라 enkephalin, endorphin과 같은 생체내 아편양물질을 피내주사하여 15분 후에 주사부위의 국소적인 팽진의 발생을 확인하고 전자현미경 상에서 비만세포로부터 탈과립 현상을 증명하였으며 약물에 길항작용을 나타내는 naloxone은 피부반응을 감소시키고 이러한 작용은 용량에 비례한다고 보고하였다⁶⁾.

Joan 등은 morphine, meperidine, fentanyl, sufentanil 등 네 가지 마취 약제를 정맥주사하여 이를 약제에 대해 비만세포로부터의 히스타민 분비를 이중 맹검으로 조사하였다. 이중 meperidine에 대한 반응이 가장 강하게 나타나고 혈장 내 히스타민의 상승도 31%에서 발견되어 네 가지 약제중 가장 높았다⁷⁾.

Schmitt 등에 의하면 meperidine은 근육주사하였을 경우에 혈중 최고 농도까지 소요되는 시간이 20분 정도로 정맥주사나 점막하 투여보다는 늦지만 경구투여보다는 빠른 것으로 알려졌다⁸⁾.

본 중례들의 경우는 혈중농도 상승으로 인한 전신적인 과민반응이 아니라 주사부위에서 meperidine이 비만세포를 직접 탈과립시켜 유발된 국소적 과민반응으로 생각되며 근육주사 후 수일 후에 증상이 발생한 점을 근육층으로부터 진피까지의 약제의 도달시간으로 추정하였다. 그러나 본 중례에 있어서 환자가 수술후 피부병변에 세심한 주의를 기울일 수 없는 상황이었기에 정확한 발병시간을 알 수는 없었다.

Meperidine이 즉시형 피부반응을 보이는 기전에 대해서도 약물이 직접 혈관의 투과성에 영향을 준다는 가설과 비만세포의 탈과립에 의해 이차적으로 발생한다는 설이 있으나 이러한 피부반응이 hydroxyzine과 같은 antihistamine에 의해 억제된다는 점과 조직소견에서 비만세포의 탈과

립현상을 관찰할 수 있다는 점은 후자의 근거가 될 수 있다⁹⁾. 최근에는 아편계 진통제를 정맥주사하여 생체 내에서 혈장내 히스타민의 상승을 유도하여 이러한 사실을 더욱 뒷받침하였다¹⁰⁾.

약물에 의해 유발된 제1형 피부과민반응의 검사방법으로는 원인 항원에 대한 피내유발검사등을 사용할 수 있다¹¹⁾.

본 중례는 모두 meperidine의 근육주사에 의해 국소적으로 발생한 피부의 과민반응으로 첨포검사에서는 음성 반응을 보이나 피내검사에서 대조군과 비교하여 강양성 반응을 보이고 조직검사에서 많은 수의 호산구와 비만세포의 탈과립이 관찰되어 제 1형 피부과민반응으로 여겨졌으며, 주사 약제가 감수성 있는 사람에게서, 전신 흡수에 따른 전신적 증상을 유발한 것이 아니라, 약제의 투여부위 진피의 비만세포를 직접적으로 탈과립시켜 발생한 국소적 과민반응으로 생각되었다. 이러한 아나필락시양 반응은 약물 노출의 기왕력이 없이도 첫 번째 약물 노출에 발생할 수 있으며 비록 용량 의존성을 보이지만 심혈관계뿐만 아니라 기관지 평활근의 수축등 전신적인 부작용을 야기할 수 있다.

결 론

Meperidine은 아편계 약물로 현재 통증 치료제로 널리 사용되지만 비만세포에 직접 작용하여 탈과립을 일으키고 이로 인해 피부에서 국소적인 과민반응을 유발할 수 있다. 이러한 과민반응의 기전은 '가성 알레르기' 혹은 '아나필락시양 반응'과 관련된 것으로 생각되며 약물 노출의 기왕력이 없이도 첫 번째 약물 노출에 발생할 수 있고 심폐기관등의 전신적인 부작용을 초래하여 심각한 결과를 냉을 수도 있다. 따라서 저자들은 통증 치료로 흔히 사용될 수 있는 meperidine에 대해 좀 더 세심한 주의가 필요할 것으로 생각되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Bowman WC : Synthetic morphine-like analgesics. In Bowman W C, Rand M J : Textbook of pharmacology. 2nd ed p16.9-16.10, Blackwell scientific publication, London, 1980
- 2) Austen KF : Anaphylaxis associated with direct mast cell-degranulating agents. In Holgate S T, Church M K : Allergy. 1st ed p22.3, Gower Medical publishing, London, 1993
- 3) Paton WDM : Histamine release by compounds of simple chemical structure. Pharmacol Rev 9:269, 1957
- 4) Lorenz W : Anaphylactoid reactions and histamine release by barbiturate induction agents : Clinical relevance and pathomechanism. Anesthesiology 63:351-2, 1985
- 5) Langrehr D, Newton D, Agoston S : Epidemiology of adverse reactions to intravenous agents in anesthesia in France. Klin Woehnschr 60:1006-9, 1982
- 6) Casale T B, Bowman S : Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: Evidence for opiate and nonopiate receptor participation. J Allergy Clin Immunol 73:775-81, 1984
- 7) Flacke JW, Flacke WB, Bloor BC : Histamine release by four narcotics : A double-blind study in humans. Anesth Analg 66: 723-30, 1987
- 8) Schmitt M, Nazif MM, McKee KC : Pharmacokinetics and local responses to submucosal meperidine compared with other routes of administration. Pediatric Dentistry 16:190-2, 1994
- 9) Rowley DA : Venous constriction as the cause of increased vascular permeability produced by 5-hydroxytryptamine, histamine, bradykinin and 48/80 in the rat. Br J Exp Pathol 45:56, 1964
- 10) Beaven MA : Specific nonopiate receptors for β -endorphin. Science 205:1033, 1979
- 11) Bowman WC : Detection of hypersensitivity. In Bowman WC, Rand MJ : Textbook of pharmacology. 2nd ed p1325, Blackwell scientific publication, London, 1980