

증례

잘토프로펜 유발 Kounis 증후군 1례

을지대학교 의과대학 응급의학교실

이성유 · 성원영 · 이장영 · 서상원 · 이원석

A Case of Zaltoprofen Induced Kounis Syndrome

Seong You Lee, M.D., Won Young Sung, M.D., Jang Young Lee, M.D.,
Sang Won Seo, M.D., Won Suk Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Eulji University, Daejeon, Korea

Kounis syndrome is defined as the occurrence of acute coronary syndrome associated with vasoactive mediators, such as histamines in the setting of hypersensitivity and allergic reactions or anaphylactic insults. The condition can be caused by various drugs, foods, or environmental factors that cause allergic reactions. A 35-year-old male visited the emergency room with anaphylaxis accompanied by chest pain approximately 20 minutes after taking zaltoprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. After acute treatment for the anaphylaxis, the patient was stabilized and all symptoms disappeared, but the ischemic changes in the electrocardiogram and elevation of the cardiac enzymes were observed. The emergency cardiac angiography and echocardiography were all normal. The allergic reaction of this patient to zaltoprofen was believed to cause a temporary coronary arterial vasospasm, inducing Type 1 Kounis syndrome. Thus far, there have been case reports of Kounis syndrome caused by a range of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, but there are no reports of the condition being caused by zaltoprofen. According to the pathophysiology, both cardiac and allergic symptoms must be solved simultaneously, so rapid treatment and diagnosis are needed. Doctors treating acute allergic reactions and anaphylaxis patients must check the cardiovascular symptoms thoroughly and consider the possibility of Kounis syndrome.

Key Words: Kounis syndrome, Anaphylaxis, Zaltoprofen, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

서론

Kounis 증후군은 과민 반응, 알레르기 반응 또는 아나필락시스와 심장 동맥 경련 수축, 급성 심근경색증 및 스텐트 혈전증을 포함하는 급성 관상동맥 증후군이 동시에

발생하는 것이다¹⁾. 이는 알레르기 반응을 일으키는 다양한 약물과 음식 및 벌독 등의 환경적 요소에 의해 발생할 수 있다. 다양한 약물들이 원인이 될 수 있지만, 가장 흔한 유발 약물은 비스테로이드 소염제와 항생제이다^{2,3)}. 지금까지 국내외에서 다양한 성분의 비스테로이드 소염제(디클로페낙, 이부프로펜, 나프록센 등)에 의해 발생한 Kounis 증후군 증례 보고들이 있었다^{2,4-7)}. 그러나 잘토프로펜에 의해 발생한 Kounis 증후군 보고는 아직까지 없었다. 이에 본 저자들은 잘토프로펜 복용 후 Kounis 증후군이 발생한 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

책임저자: 성 원 영
대전광역시 서구 둔산서로 95
을지대학교병원 응급의학과
Tel: 042) 259-1119 Fax: 042) 259-3248
E-mail: sage77@hanmail.net

투고일: 2019년 3월 28일 1차 심사일: 2019년 3월 29일
게재 승인일: 2019년 4월 13일

요 례

35세 남자가 30분 전 갑자기 발생한 흉부 통증과 호흡 곤란, 어지러움, 오한 및 전신의 발진과 가려움증을 주소로 본원 응급실로 내원하였다. 환자는 3년 전 상기도 감염 증상으로 비스테로이드 소염제(텍시부프로펜, 애니펜® 정)를 복용한 후 두드러기가 발생하여 타 병원 응급실에서 치료를 받았으나 추가적인 검사를 받지 않았고 이외 특이 과거 병력은 없었다. 내원 50분 전, 개인 병원에서 경추 추간판 탈출증 진단 하 처방 받은 약약 2정(잘토프로펜 - 솔레톤® 80 mg 정, 에페리손 염산염 - 글로에리손® 50 mg 정)을 복용하였다. 약물 복용 20여분 후 상기 증상이 발생하여 보호자가 119에 신고하였다. 119 구급대가

도착했을 때, 의식은 약간 졸리운 상태였고 혈압 70/50 mmHg, 산소포화도 75%로 측정되어 에피네프린 투여 없이, 산소만 공급하며 본원 응급실로 이송되었다.

본원 도착 시 환자의 의식은 명료했으며, 활력 징후는 혈압 90/43 mmHg, 맥박 98회/분, 호흡 20회/분, 체온 35.4 °C, 산소포화도 97%였다. 환자는 호흡 곤란을 호소하지는 않았으나 전신의 가려움과 복장 뼈 부위에서 약간의 답답함을 호소하였다. 신체 진찰에서 전신의 붉은 피부 발진을 보였으며, 흉부 심음과 호흡음은 정상이었다. 혈압이 낮아 즉각적으로 생리 식염수 1000 mL를 빠른 속도로 정맥 투여하였고, 생리 식염수 투여에 혈압 상승 반응을 보여, 에피네프린 투여 없이 메틸프레드니솔론, 말레인산 클로르페니라민을 정맥 주사하였다. 내원 초기 시행한 심

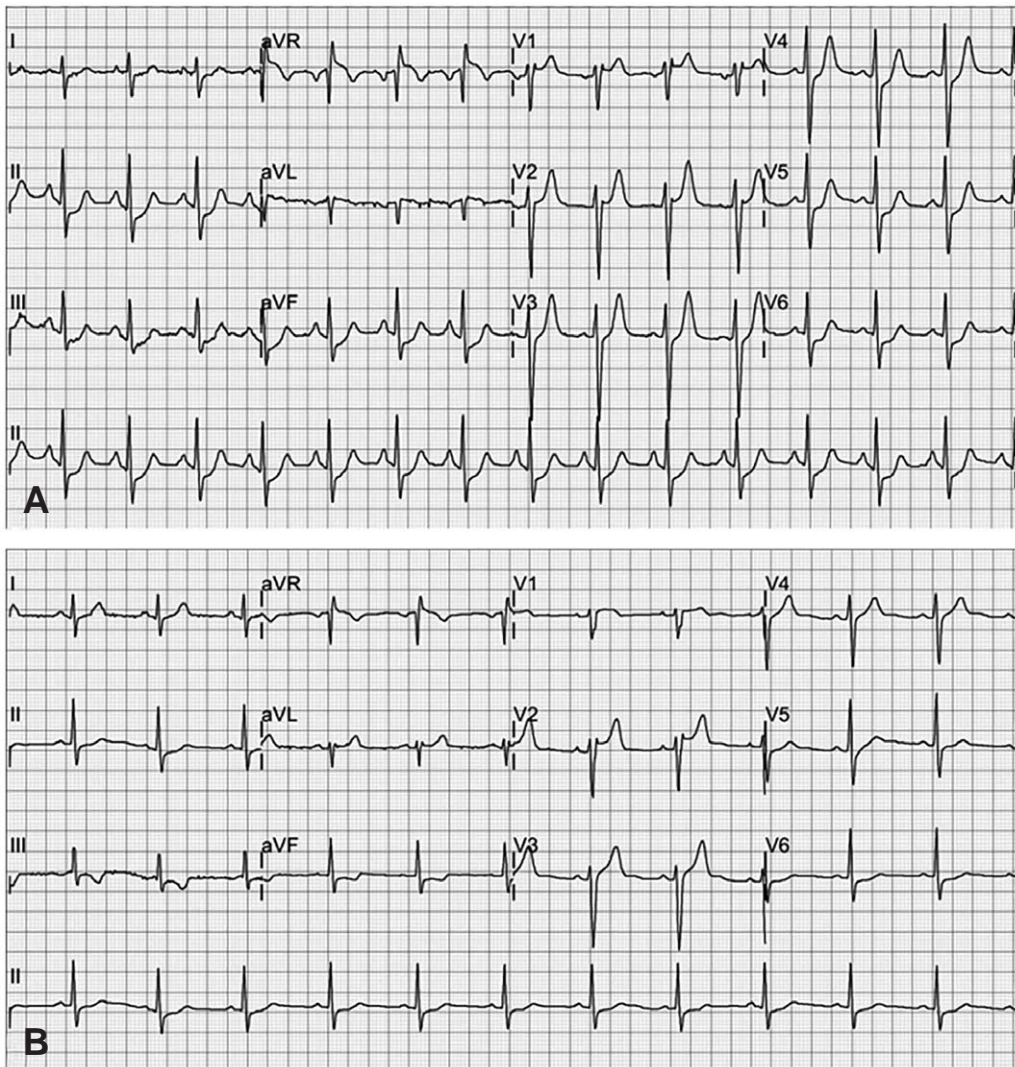


Fig. 1. (A) Initial electrocardiogram shows ST segment depression in leads I, II, III, aVF and V4-6. (B) The electrocardiogram at 1 hour after arrival shows decreased ST segment depression in leads II, III, aVF and V6. T wave inversion appears in leads III, aVF. In leads V1-2, the ST segment elevation is suspected.

전도에서 심박수 89회의 정상 동리듬 소견을 보였고, I, II, III, aVF 사지 유도 및 V4-6 전흉부 유도에 ST 분절의 하강이 관찰되었다(Fig. 1A). 응급 처치 10분 후 측정 혈압은 101/63 mmHg였고, 내원 30분 이후 혈압은 113/72 mmHg로 측정되었다. 환자의 흉부 답답함은 호전되었고 가려움은 많이 줄어들고 있었으나, 오심을 호소하여 추가적으로 메토클로프라미드를 정맥 주사하였다. 환자의 활력 징후가 안정화되고 내원 1시간 정도에 다시 시행한 심전도에서 II, III, aVF 사지 유도 및 V6 전흉부 유도에 ST 분절의 하강이 다소 완화되었으나, III, aVF 유도에서 T 파의 역전이 관찰되고, V1-2 전흉부 유도에서 ST 분절의 상승이 의심되었다(Fig. 1B). 전체 혈구 계산, 전해질 검사, 일반 화학 검사 및 CPK 검사(CK 131 IU/L)에서 이상

소견은 없었으며, 심근 효소 검사도 정상이었다(CK-MB 2.53 ng/mL, Troponin-T 0.008 ng/mL). 환자의 증상은 모두 호전되었으나 상기 심전도의 변화로 심장 내과 협진 의뢰 후 니트로글리세린 정맥 투여를 시작하였고, 추적 심근 효소 검사와 입원을 결정하였다. 내원 3시간 경과 후 시행한 추적 심근 효소 검사에서 CK-MB 6.06 ng/mL, Troponin-T 0.127 ng/mL로 정상 수치(참고치 CK-MB <5 ng/mL, Troponin-T <0.1 ng/mL) 보다 증가하였고, 심전도에서 여전히 하부 사지 유도에서의 ST 분절 하강, T 파 전위 그리고 V1-2 전흉부 유도에서의 ST 분절 상승 의심 소견이 보였다. 응급 심혈관 조영술이 결정된 후 아세틸살리실산, 클로피도그렐을 경구, 헤파린 나트륨을 정맥 투여한 후 심혈관 조영술을 시행하였으나, 심장 동맥의

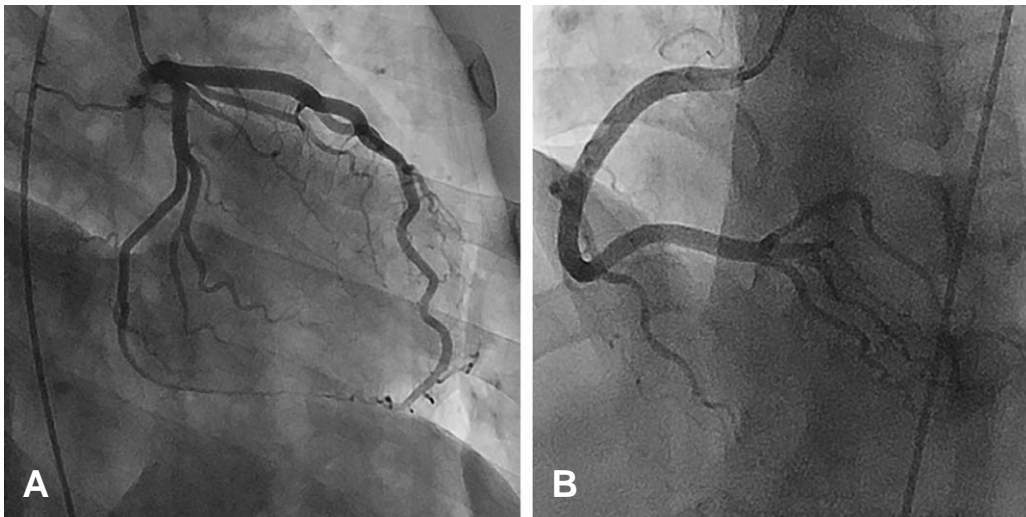


Fig. 2. The coronary angiography shows no significant stenosis in the (A) left and (B) right coronary arteries.

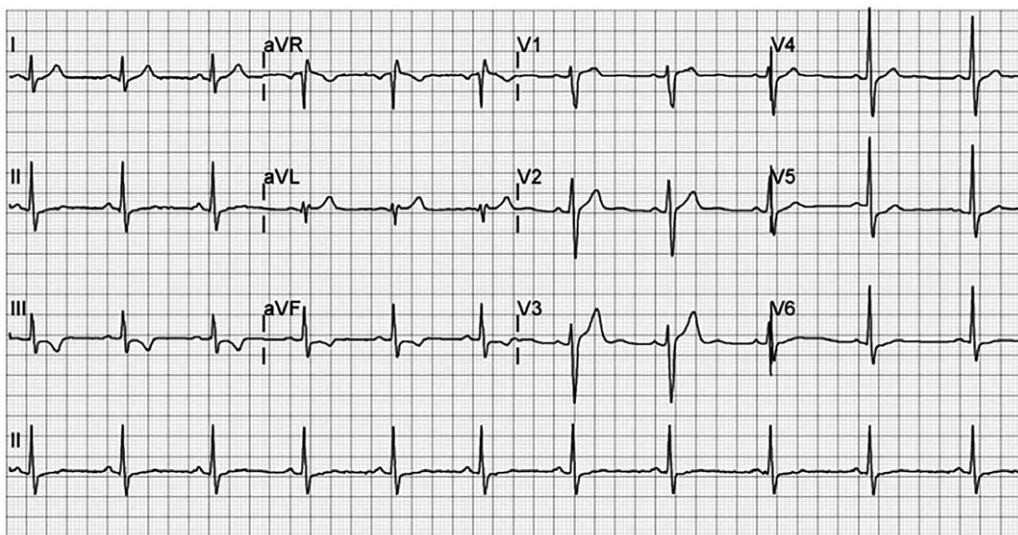


Fig. 3. The follow-up electrocardiogram at 2 days after discharge shows ST segment depression and T wave inversion in leads III, aVF.

협착은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 입원 대기 중 시행한 심초음파 검사는 국소 벽운동 이상 없이 좌심실 수축 기능 정상(좌심실 박출율 64%)이었다. 심장 내과에서 입원 경과 관찰을 권유하였으나 환자 및 보호자가 퇴원을 원하여 외래 추적 예정으로 항히스타민제, 스테로이드제와 니트로글리세린 설하 정 처방 후에 응급실 내원 11시간 만에 퇴원하였다. 퇴원 직전 활력 징후는 혈압 119/73 mmHg, 맥박 81회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C이었다. 응급실 퇴원 이틀 후 심장 내과 외래에 방문하여 시행한 심전도에서 심박수 65회의 정상 동리듬 소견을 보였으나 III, aVF 사지 유도에서 ST 분절의 하강과 T 파 역전은 아직 남아 있었다(Fig. 3). 그러나 증상이 없어 더 이상의 외래 추적 관찰은 시행하지 않기로 하였다.

고 찰

알레르기 반응 및 과민 반응은 급성 관상동맥 증후군을 일으킬 수 있고, 이는 1991년 처음 Kounis 증후군으로 정의되었다⁸⁾. 지금까지 이 질병을 유발하는 약물, 음식 및 라텍스, 벌독 등 다양한 원인들이 보고되어 왔고, 그 수는 빠르게 증가하고 있다¹⁾.

비스테로이드 소염제는 해열, 진통 및 소염 효과로 병원 처방 외에도 일반 의약품으로 누구나 쉽게 접할 수 있는 약물이다. 이에 따라 광범위하게 사용이 되며, 우리나라에서도 약물 유해 반응의 흔한 원인 중 하나이다⁹⁾. Renda 등²⁾은 세계 보건 기구의 약물 안전성 정보 데이터베이스인 VigiBase를 기반으로 51명의 Kounis 증후군 환자를 분석하였고, 가장 빈번한 유발 약물은 비스테로이드 소염제(31례, 60.7%)라 보고하였고, 아세틸살리실산(8례), 이부프로펜(9례), 나프록센(8례), 메타미졸(3례), 디클로페낙(2례) 그리고 케토프로펜(1례)이 원인 약물이었다.

잘토프로펜은 프로피온산 유도체 계열의 비스테로이드 소염제로, 우선적으로 사이클로옥시게나제(Cyclooxygenase, COX)-2를 억제하며¹⁰⁾, 다른 비스테로이드 소염제에 비해 COX-1 저해 효과가 적어 위장 장애 부작용이 덜해 비스테로이드 소염제를 장기 복용해야 하는 류마티스관절염, 골관절염 및 기타 만성 염증성 통증 질환 치료에 많이 사용되나¹¹⁾, 아직까지 Kounis 증후군의 유발 원인으로 보고된 적은 없었다. 본 증례 환자의 치료 과정에서 심혈관 조영술 이전에 아세틸살리실산이 투약되었지만 이로 인한 알레르기 증상 재발이나 악화는 관찰되지 않았다. 아세틸살리실산 과민 반응은 아직 정확한 기전이 밝혀 지지 않았지만 COX 기능 억제와 관련된 비-면역 글로블린 E 매개성, 비 면역학적 과민 반응으로 여겨 진다¹²⁾. 비스테로이

드 소염제간의 교차 반응은 비 면역학적 과민 반응이다⁹⁾. 이를 고려할 때, 환자의 알레르기 반응은, 교차 반응을 보이지 않고 특정 약물 또는 구조적으로 유사한 비스테로이드 소염제에만 반응을 보이는 면역학적 과민 반응⁹⁾으로 생각된다. 과거, 같은 프로피온산 유도체 계열인 텍시부프로펜 의해 유발된 두드러기 병력을 고려하면, 본 증례의 환자의 경우 증상 발생 전에 잘토프로펜과 골격근 이완제인 에페리손 염산염을 동시에 복용하였지만, Kounis 증후군의 유발 원인은 비스테로이드 소염제인 잘토프로펜으로 강력히 추정된다.

Kounis 증후군의 주요 발생 기전은 알레르기 반응 동안 분비되는 카테콜아민, 트롬복산 A2, 세로토닌, 엔도텔린, 바소프레신 및 히스타민 같은 혈관 작용 매개체로 인한 심장 동맥의 혈관 경련 수축이고, 심장의 비만세포에서 방출되는 히스타민이 중추적인 역할을 하는 것으로 여겨 진다⁷⁾. Kounis 증후군은 3가지 아형으로 나뉜다. 관상동맥 질환의 선행 요인이 없던 정상 심장 동맥에서 발생하는 1형, 죽상 경화증이 있던 환자에서 죽상판의 미란이나 파열로 급성 심근 경색이 발생하는 2형, 비만세포와 호산구의 침윤으로 약물방출스텐트에 혈전이 발생하는 3형이다¹³⁾. 심전도의 변화는 정상, ST 분절 상승 또는 하강부터 디지털리스 중독과 유사한 방실 차단 및 심장 부정맥에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다¹⁾.

본 증례 환자의 경우 약물 복용 후 혈압 저하, 호흡 곤란 및 전신적인 피부 병변이 나타난 아나필락시스 상황에서, 흉부 통증과 함께 심근 효소 검사와 심전도에서 허혈성 변화 소견이 나타났지만 응급 심혈관 조영술 결과 협착 소견이 보이지 않았다. 환자의 심장성 병인을 현 병력상 약물 복용 후 아나필락시스에 의해 발생한 일시적인 심근 허혈로 생각하였으나, 변이형 협심증의 가능성은 더욱 낮다고 여겨져 혈관 경련 수축 확인을 위한 에르고노빈 경련 수축 유발 검사는 시행되지 않았다. 이로 인해 극단적 알레르기 반응으로 아나필락시스성 쇼크가 동반된 본 증례 환자에서 심근 허혈 변화 원인으로, 전신혈관 확장에 따른 혈압 감소, 혈관 투과력 증가 결과 순환 혈액량 감소에 의해 심장 동맥 혈류량 감소로 인한 이차적 심근 손상 가능성과 Kounis 증후군 발병이 명확히 감별되지 못한 아쉬움이 남아 있다. 그러나, 알레르기 항원 투여로 아나필락시스성 쇼크를 유발하는 동물 실험 연구에서, 심박출량이 90%까지 급격히 감소하고 난 이후에야, 혈압 저하가 순차적으로 나타나는 결과로 심장 내의 알레르기 반응이 전신 반응보다 먼저 발생한다 보고하였고¹⁴⁾, 또 다른 실험 연구들에서 아나필락시스성 심혈관 변화는 반응 초기 심장 내 히스타민의 급격한 방출로 인한 일차적 반응과 연속적인 전신적

인 혈관 작용 매개체들의 순차적인 반응의 결과라 보고하였¹⁵⁾, 아나필락시스성 쇼크로 유발된 심한 저혈압 상태에서, 예측치보다 더 많이 뇌동맥 혈류가 감소하는 것은, 쇼크에 의한 혈류 감소보다 대뇌 동맥에 아나필락시스 초기에 혈관 작용 매개체가 작용한 영향이라 보고하였다¹⁶⁾. 또한 아나필락시스성 쇼크의 발생 기전이 아직 명확히 규명되지 않았으나, 아나필락시스 초기의 심각한 심장 동맥 경련 수축으로 심장 동맥 혈류 감소로 인한 심근 상태 (Kounis 증후군)가 항상 그 원인으로 고려되어야 한다는 주장이 있다¹⁷⁾. 이 연구 결과들을 기반으로, 비록 추가적인 경련 수축 유발 검사를 통해 심장 동맥의 경련 수축을 직접 확인하지 못한 제한이 있지만, 저자들은 본 증례의 환자에서 잘토프로펜 유발 아나필락시스에 동반하여 심장 동맥의 일시적 경련 수축이 일어나 발생된 알레르기성 관상 동맥 증후군, 즉 1형 Kounis 증후군의 발병을 추정한다.

Kounis 증후군의 정확한 진단은 심근 효소 검사, 심전도, 심초음파 및 심혈관 조영술 등 심장학적 증거를 요하지만, 전신적인 알레르기 반응을 보이는 환자에서 급성 심근 허혈의 소견을 동반하는 특징적인 임상 양상을 기초로 한다. Kounis 증후군의 진단은 그 가능성을 의심하는 것으로부터 시작된다. 이러한 이유로, Kounis 증후군이 드물지 않을 것으로 생각되지만 인지 부족으로 미진단되거나 놓치는 경우가 많아 실제적인 유행률과 발병률을 알기 어렵다¹⁸⁾.

병태 생리에 따라 알레르기 반응을 억제하고 심장 동맥을 확장시키기 위한 치료가 동시에 이루어져야 한다. 그러나 심장 관련 증상을 해결하기 위해 투여되는 약물이 알레르기 증상을 악화시킬 수 있고, 반대로 알레르기 반응에 대한 약물 치료가 심장 기능 약화시킬 수 있어 치료 결정이 쉽지 않다⁷⁾. 에피네프린은 급성 아나필락시스 초기 응급 처치 상황에 가장 중요한 약물이다¹⁹⁾. 본 증례에서 응급실 내원 초기 평가 시 증상 발생 초기에 비해 환자의 호흡 곤란이 호전되었지만, 혈압이 여전히 낮아 아나필락시스성 쇼크 상태가 의심됨에도 수액 처치만으로 단시간 내에 혈압이 안정화 되어 급성기 반응이 회복되는 것으로 판단하고, 내원 즉시 Kounis 증후군을 의심하지 못한 상황에서 에피네프린을 근육 내 투여를 하지 않은 것은 원칙적으로 초기 아나필락시스 응급 처치 상의 미흡한 점으로 생각된다. Kounis 증후군이 의심될 경우, 그 치료 과정에서 에피네프린 사용 결정은 쉽지 않은 문제이다. 에피네프린이 아나필락시스의 구명 약물 이지만, 심장 동맥의 경련 수축과 심근 허혈을 더욱 악화시킬 수 있고 부정맥을 유발할 수 있기 때문이다¹⁾. 정맥 내 투여는 급격한 혈압 상승

을 유발하여 뇌출혈 등의 부작용 위험이 있어 심각한 저혈압이나 심폐소생술 상황에만 고려되어야 한다. 이러한 이유로 가능한 Sulfite 성분을 포함하지 않는 에피네프린 제제를 사용하여 1:1000 희석액, 0.2-0.5 mg의 저용량으로 근육 내 투여하는 것이 더 안전한 투여 경로로 추천된다^{1,7)}. 제 1형의 Kounis 증후군 환자의 경우 알레르기 반응에 대한 스테로이드제 및 항히스타민제 투여만으로 증상을 없앨 수 있으며, 칼슘 통로 차단제나 니트로글리세린과 같은 혈관확장제가 도움이 될 수 있다. 제 2형 환자의 경우 스테로이드제, 항히스타민제와 함께 급성 관상동맥 증후군 프로토콜에 따른 치료가 병행되어야 한다¹⁾.

결론

Kounis 증후군은 심혈관계 증상과 알레르기 증상을 동시에 해결해야 하는 상태로 빠른 치료와 진단이 필요하다. 정확한 진단을 위해 급성 증상 완화 이후 심전도를 비롯해 심근 효소 검사, 심초음파 및 심혈관 조영술 등의 심장학적 검사를 요한다. 아나필락시스를 자주 경험하는 의료인 일지라도 쉽게 인지를 못하는 경우가 있을 수 있고 그 위험성을 간과할 수도 있다. 급성 알레르기 반응, 아나필락시스 환자를 진료하는 의사는 환자의 심혈관계 증상 동반 여부를 보다 주의 깊게 살피고 Kounis 증후군의 발병 가능성을 염두에 두어야 한다.

ORCID

Seong You Lee (<https://orcid.org/0000-0001-7874-8412>)

Won Young Sung (<https://orcid.org/0000-0003-1224-9236>)

참고문헌

1. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1545-59.
2. Renda F, Landoni G, Trotta F, et al. Kounis Syndrome: An analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Int J Cardiol* 2016;203:217-20.
3. Renda F, Marotta E, Landoni G, et al. Kounis syndrome due to antibiotics: A global overview from pharmacovigilance databases. *Int J Cardiol* 2016;224:406-11.
4. Choi EJ, Shin YH, Na DK, et al. A case of Kounis syndrome induced by a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Korean J Med* 2012;82:724-8.
5. Cagliyan CE, Balli M, Tekin K, et al. Kounis syndrome trig-

- gered by diclofenac sodium injection which leads to myocardial infarction and cardiac arrest. *J Cardiol Cases* 2013;8:e17-9.
6. Martinez-Torres PS, Hernandez-Reyes A, Lozada-Martinez GC, et al. Allergic myocardial ischemia secondary to ibuprofen, Kounis syndrome. Case report. *Rev Mex Cardiol* 2018; 29:37-40.
 7. Altay S, Cakmak HA, Erer B, et al. The allergic angina syndrome in naproxen sodium induced type 1 hypersensitivity reaction in an allergic asthmatic young woman: Kounis syndrome. *Acta Cardiol Sin* 2102;28:152-6.
 8. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: The concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991; 45:121-8.
 9. Kim SY, Lee SP, Lee SM. Approaches to the diagnosis and management of hypersensitivity reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JPERM* 2018;10: 49-53.
 10. Kang HY, Park SA, Kim DH, et al. Bioequivalence of SCD Zaltoprofen Tablet to Soleton Tablet (Zaltoprofen 80 mg). *J Kor Pharm Sci* 2006;36:271-7.
 11. Hatori M, Kokubun S. The long-term efficacy and tolerability of the new anti-inflammatory agent zaltoprofen in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1998;14:79-87.
 12. Hangouche AJE, Lamliki O, Oukerraj L, et al. Kounis syndrome induced by oral intake of aspirin: case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2018;30:301. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.301.14948.
 13. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:777-88.
 14. Felix SB, Baumann G, Berdel WE. Systemic anaphylaxis - separation of cardiac reactions from respiratory and peripheral vascular events. *Res Exp Med (Berl)* 1990;190:239-52.
 15. Zavecz JH, Levi R. Separation of primary and secondary cardiovascular events in systemic anaphylaxis. *Circ Res* 1977; 40:15-9.
 16. Davidson J, Zheng F, Tajima K, et al. Anaphylactic shock decreases cerebral blood flow more than what would be expected from severe arterial hypotension. *Shock* 2012;38:429-35.
 17. Kounis NG, Soufras GD, Hahalis G. Anaphylactic shock: Kounis hypersensitivity-associated syndrome seems to be the primary cause. *N Am J Med Sci* 2013;5:631-6.
 18. Li J, Zheng J, Zhou Y, et al. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary spasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:42. DOI: 10.1186/s12872-018-0781-9.
 19. Jeong JW. Diagnostic and acute management of anaphylaxis. *J Korean Med Assoc* 2014 ;57:934-40.