

코데인에 의해 유발된 두드러기 및 혈관부종 1예

¹아주대학교 의과대학 알레르기류마티스내과학교실, ²고려대학교 의과대학 구로병원 호흡기알레르기내과학교실

성준모¹ · 신유섭¹ · 김무정¹ · 이윤석¹ · 최길순¹ · 박한정¹ · 허규영² · 예영민¹ · 박해심¹

A Case of Codeine Induced Urticaria/Angioedema

Jun Mo Sung¹, Yoo Seob Shin¹, Moo Jung Kim¹, Yoon Suk Lee¹, Gil Soon Choi¹, Han Jung Park¹, Gyu Young Hur², Young-Min Ye¹ and Hae Sim Park¹

¹Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, ²Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

A 26-year-old female patient had complained of generalized urticaria with perioral and periorbital angioedema within 30 minutes after taking 20 mg of codeine phosphate. She had suffered from allergic rhinitis sensitized to animal danders, tree and weed pollens. Skin prick test (SPT) and basophil histamine release test with codeine phosphate (0.1, 1 and 10 mg/mL) were done with cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotyping. The skin prick test showed that the wheal/erythema size of codeine phosphate (10 mg/mL) and morphine (10 mg/mL) were 3×2/14×7 and 3×2/15×8 mm, when compared to that of histamine (4×3/22×19 mm). The results

of CYP2D6 genotype revealed that she has CYP2D6*10B/*10B allele which means decreased turnover to morphine. Histamine releasing ability in response to codeine phosphate were enhanced in a dose-dependent manner (11.47% in 0.1 mg/mL, 62.84% in 1 mg/mL and 91.74% in 10 mg/mL, respectively), while minimal histamine release was shown in control basophils. To the best of our knowledge, this is the first case of codeine-induced urticaria/angioedema, which has been caused by direct histamine releasing effect of codeine itself in Korea. (**Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2008;28:234-237**)

Key words: Codeine, Opioid, Urticaria, Angioedema, Basophil histamine release test

서 론

코데인(codeine, methylmorphine, morphine monomethyl ether)은 알칼로이드 약물로 프랑스에서 Jean-Pierre Robiquet에 의해 분리되었으며 아편에서 추출되거나 모르핀(morphine)의 O-methylation에 의해서 합성되며, 흔히 진통 및 진해 효과를 위해 사용된다. 코데인은 체내에서 0.5%~3%^{1,2)}가 Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)에 의해 모르핀으로 대사되고, 코데인과 모르핀 모두 직접적으로 비만세포로부터 히스타민을 유리시키지만,³⁾ 치료 용량의 코데인 복용 후 피부 이상 반응의 발생은 드물고,⁴⁾ 일부 국외 보고가 있으나 그 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 알레르기류마티스내과학교실
우: 442-821
Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2008년 6월 7일, 심사일: 2008년 7월 7일
게재확정일: 2008년 8월 15일

이에 본 저자들은 경구 코데인을 복용한 후에 전신 두드러기 및 혈관부종이 발생한 환자를 국내 최초로 경험하고 그 기전을 규명하기 위한 검사를 시행하여 이를 보고하는 바이다

증 례

환 자: 이○○, 여자 26세

주 소: 전신 두드러기 및 입과 눈 주위의 혈관부종

현병력: 평소 봄과 가을에 악화되는 알레르기비염 증상으로 간헐적인 약물 치료 받았던 환자로 수일간 기침 증상 있어 경구 코데인 20 mg 복용 30분 후에 발생한 전신 두드러기 및 입과 눈 주위의 혈관부종으로 내원하였다.

과거력 및 사회력: 내원 수년 전 amoxicillin/clavulanic acid 경구 복용 후 소양증을 동반한 피부발진이 발생한 과거력이 있었다.

가족력: 알레르기 질환의 가족력은 없었다.

계통적 문진 및 신체 검진 소견: 내원 당시 코막힘, 재채기, 후비루 등의 비염 증상을 호소하였고, 전신에 팽진을 동반한 두드러기와 입 주위 및 양측 눈 주위에 혈관부종이 관

Table 1. The skin prick test results to codeine and morphine in the study subject

	Wheal /Erythema (mm)	
	Codeine phosphate	Morphine HCL
0.1 mg/mL	0/0	0/0
1 mg/mL	0/0	0/0
10 mg/mL	3×2/14×7	3×2/15×8
Histamine	4×3/22×19	
Negative control	0/0	

찰되었다. 활력 징후는 정상이었으며 흉부 청진 상 수포음이나 천명음은 들리지 않았다.

검사실 소견: 일반화학검사 및 뇨화학 검사에서 이상소견이 없었으며, 흉부 X선 사진 소견도 정상이었다. 피부 증상이 사라진 이후에 약물을 중단하고 80종 항원에 대한 피부단자시험을 시행하였으며 일부 흡입성 항원에 약양성 반응을 보였지만 immuno CAP 시스템(CAP, Pharmacia, Sweden)으로 시행한 혈청 내 특이 IgE는 음성이었다. 말초 혈액 검사상 호산구는 75/μL (1.3%)로 정상소견을 보였고 혈청 내 총 IgE치는 624 IU/mL로 측정되었다.

코데인을 이용한 피부단자시험: 코데인과 모르핀에 대한 피부단자시험을 시행하였다. 환자가 피부 증상 유발 전 복용 하였던 코데인 정 20 mg[®] (명문제약)을 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 10 mg/mL의 농도로 조제하여 피부단자시험을 시행하였고 10 mg/mL에서 3×2/14×7 (wheal/erythema) mm의 소견을 보였다. 동시에 모르핀 주 10 mg/mL[®] (하나제약)를 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 10 mg/mL의 농도로 피부단자시험을 시행하였고 10 mg/mL에서 3×2/15×8 (wheal /erythema) mm의 소견을 보였다(Table 1).

CYP2D6의 유전자형 검사: 환자의 말초 백혈구로부터 genomic DNA를 추출하였고 CYP2D6 유전자는 forward pair로 5'-CACTGGCTCCAAGCATGGCAG-3'와 reverse pair로 5'-ACT-GAGCCCTGGGAGGTAGGTA-3'를 이용하여 Long and Accurate PCR (TaKaRa LA-PCR kit; TaKaRa Shuzo, Shiga, Japan)로 증폭시켰다. PCR product는 Applied Biosystems Model 377A DNA Sequencer (Applied Biosystems Inc)를 사용하여 직접염기서열분석 하였다. 환자의 CYP2D6 효소계의 표현형은 CYP2D6*10B/*10B로 확인되었다.

코데인을 이용한 호염기구 히스타민 유리능 측정: 본 증례 환자를 포함하여 총 세 명의 피검자를 대상으로 정맥혈 20 mL를 채혈하여 0.1 M EDTA용액 1 mL와 6% dextran, 3% dextrose, 0.9% saline 2.5 mL가 혼합된 시험관 두 개에 채혈한 정맥혈을 10 mL씩 혼합하였다. 그 후 상온에서 약 2시간 동안 침강시킨 후 상층의 혈장-백혈구-혈소판 부유액을 분리하여 2회 세척한 다음 PIPES-ACMD 완충용액으로 5 mL의 백혈

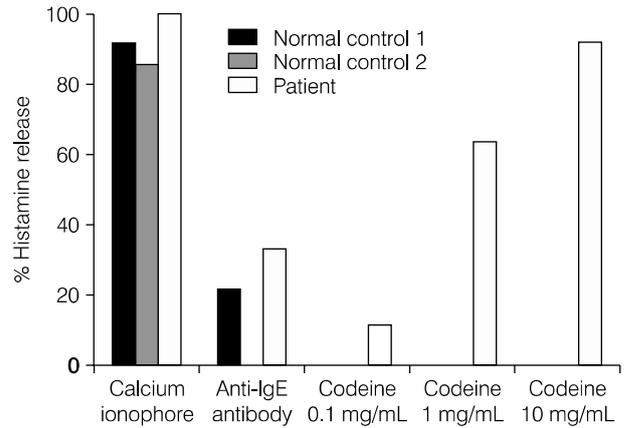


Fig. 1. Comparison of basophil histamine release by codeine phosphate in the study subject and two controls.

구 부유액을 만들었다.

세포 부유액 0.2 mL와 PIPES-ACMD 완충용액 0.7 mL가 들어 있는 5 mL 플라스틱관에 잘 혼합된 백혈구 부유액을 각각 0.2 mL씩 넣은 후 필요한 농도의 대응시약을 첨가하고 37°C에서 15분간 배양 후 700×G로 15분간 원심 분리하였다. 원심 분리된 용액에서 상층액을 얻은 후 히스타민 농도는 자동 형광법을 이용하여 측정하고, 자연 유리능은 항원 대신에 완충용액 0.1 mL를 넣은 후 측정하였다. 총 히스타민 유리능은 0.1% TCA 용액 0.1 mL를 더하여 세포를 용해시킨 다음 측정하였다. 순 히스타민 유리능의 백분율은(실험적 히스타민 유리-자연 히스타민 유리)/(총 히스타민-자연 히스타민 유리)×100으로 산출하였다. 시약으로는 Calcium ionophore, 항 IgE 항체와 코데인 정 20 mg[®] (명문제약)을 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 10 mg/mL의 농도로 사용하였다. 대조군(control) 1은 아토피 피부염이 동반된 22세 남자이며 대조군 2는 알레르기 질환의 기왕력이 없는 28세 여자였다. 코데인을 이용한 호염기구 히스타민 유리능은 환자에서 코데인의 용량에 비례하여 증가하였고 정상 대조군에서는 히스타민 유리능의 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 1).

고 찰

지금까지 치료 용량에서 코데인에 의한 다양한 피부 이상 반응에 대한 보고와 그 기전에 대한 연구가 진행되었다. Schoenfeld⁵⁾는 경구 코데인을 처음 복용 후 각각 두드러기와 혈관부종이 발생한 환자를 보고하며 코데인의 직접적인 히스타민 유리능을 그 기전으로 제시하였다. 이후 Groot,⁶⁾ Rodríguez 등⁷⁾은 코데인 복용 후 두드러기 및 소양증을 동반한 전신 홍반이 발생한 환자에서 코데인을 포함한 화학적으로 유사한 아편계 약물로 피부침포시험을 시행하여 양성 반응

을 관찰하여 그 기전으로 지연형 과민반응을 제시하였고, 또한 화학적으로 유사한 아편계 약물간에 교차반응 가능성에 대하여 언급하였다. 반면 Vidal 등⁸⁾은 코데인 경구 복용 후 발열, 두드러기, 혈관부종이 발생한 환자에서 코데인을 이용하여 피부침포시험, 피부단자시험을 시행하였으나 모두 음성 소견이 나타남을 관찰하였다. 그 외에도 Harle 등⁹⁾은 모르핀과 코데인이 포함된 정맥마취제 투여 후 아나필락시스가 발생한 환자에서 모르핀과 코데인에 반응하는 특이 IgE 항체를 검출한 바 있다. 또한 이외에도 코데인에 의한 고정 약진,^{10,11)} 다형 홍반,¹²⁾ 성홍열상 발진,¹³⁾ 전신적 탈락성 피부염¹⁴⁾도 보고되었다. 이와 같이 코데인은 다양한 피부 이상 반응을 일으킬 수 있으며 그 기전에 대하여 각각 다른 기전들을 보고하고 있다.

본 저자들이 경험한 환자는 코데인과 모르핀을 이용한 피부단자시험에서 유사한 정도의 양성 반응을 보여 이 약물에 의해 피부 비만세포의 히스타민 유리가 증가함을 확인하였으나, Nasser 등¹⁵⁾은 코데인을 포함한 아편계 약물 과민성이 확인된 군과 그렇지 않은 군 간에 피부단자시험 결과의 차이가 없음을 보고하여 환자의 이러한 피부단자시험 결과가 진단적 가치를 가진다고 볼 수는 없었다.

또한 환자의 체내에서 코데인 대사 시 모르핀으로 대사가 증가하고 과다하게 생성된 모르핀에 의한 두드러기의 가능성을 배제하기 위하여 CYP2D6의 유전형형을 검사한 결과 CYP2D6*10B/*10B 표현형을 보였다. 이는 아시아인의 약 40%에서 나타나는 CYP2D6의 표현형으로,^{16,17)} 이 표현형을 가진 사람은 코데인에서 모르핀으로 대사가 오히려 감소하는 것으로 알려져 있어,¹⁸⁾ 과다하게 생성된 모르핀에 의한 두드러기 및 혈관부종의 가능성은 매우 낮은 것으로 사료되었다.

코데인에 의한 두드러기 환자들을 대상으로 아직 호염기구 히스타민 유리능 검사를 시행한 보고는 없으나 본 저자들은 환자의 호염기구가 코데인에 과도하게 반응하여 두드러기가 발생하였는지를 확인하기 위해 호염기구 히스타민 유리능 검사를 시행하였다. 양성 대조약물인 Calcium ionophore에 의해 환자와 두 명의 대조군이 유사한 정도의 호염기구 히스타민 유리를 보였고, 항 IgE 항체를 이용한 검사에서는 아토피피부염을 동반한 대조군 1과 환자에서 호염기구 히스타민 유리능이 증가함을 관찰하였는데, 이는 두 명 모두 알레르기 질환을 동반하고 있어 IgE 매개 반응에 의해 발생했을 것으로 생각된다. 코데인에 대해서는 두 대조군의 호염기구 히스타민 유리능은 증가하지 않았으나, 환자의 경우 코데인의 농도에 비례하여 호염기구 히스타민 유리능이 유의하게 증가함을 관찰하였고 1 mg/mL 이상의 Codeine 처리에서 항 IgE 항체 처리보다 호염기구 히스타민 유리능이 유의하게 높게 증가하였다.

이런 결과를 바탕으로 환자에서 코데인에 대한 혈청 특이 IgE는 검출되지 않아 IgE 매개 반응을 완전히 배제할 순 없지만 본 환자에서 발생한 두드러기는 코데인의 직접적인 히스타민 분비능력에 의한 것으로 생각한다.

결 론

본 저자들은 국내 최초로 코데인의 직접적인 히스타민 분비에 의하여 경구 코데인 복용 후 전신 두드러기 및 혈관부종이 발생한 환자를 경험하고 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Vree TB, Verwey-van Wissen CP. Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1992;13:445-60
- 2) Quiding H, Lundqvist G, Boreus LO, Bondesson U, Ohrvik J. Analgesic effect and plasma concentrations of codeine and morphine after two dose levels of codeine following oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:319-23
- 3) Casale TB, Bowman S, Kaliner M. Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: evidence for opiate and nonopiate receptor participation. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:775-81
- 4) Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976;235:918-23
- 5) Schoenfeld MR. Acute allergic reactions to morphine, codeine, meperidine, hydrochloride, and opium alkaloid. *N Y State J Med* 1960;60:2591-3
- 6) De Groot AC, Conemans J. Allergic urticarial rash from oral codeine. *Contact Dermatitis* 1986;14:209-14
- 7) Rodríguez A, Barranco R, Latasa M, de Urbina JJ, Estrada JL. Generalized dermatitis due to codeine. Cross-sensitization among opium alkaloids. *Contact Dermatitis* 2005;53:240
- 8) Vidal C, Pérez-Leiros P, Bugarín R, Armisen M. Fever and urticaria to codeine. *Allergy* 2000;55:416-7
- 9) Harle DG, Baldo BA, Coroneos NJ, Fisher MM. Anaphylaxis following administration of papaveretum. Case report: implication of IgE antibodies that react with morphine and codeine, and identification of an allergenic determinant. *Anesthesiology* 1989;71:489-94
- 10) Kuokkanen K. Erythema fixum of the genitals and the mucous membranes. *Int J Dermatol* 1974;13:4-8
- 11) Török H. Dermatitis medicamentosa: a ten-year study. *Dermatol Int* 1969;8:57-62
- 12) Ponte CD. A suspected case of codeine-induced erythema multiforme. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:128-30
- 13) Hunskaar S, Dragsund S. Scarlatiniform rash and urticaria due to codeine. *Ann Allergy* 1985;54:240-1

- 14) Rodriguez F, Fernandez L, Garcia-Abujeta JL, Maquiera E, Llaca HF, Jerez J. Generalized dermatitis due to codeine. *Contact Dermatitis* 1995;32:120
 - 15) Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1014-20
 - 16) Kubota T, Yamaura Y, Ohkawa N, Hara H, Chiba K. Frequencies of CYP2D6 mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:31-4
 - 17) Droll K, Bruce-Mensah K, Otton SV, Gaedigk A, Sellers EM, Tyndale RF. Comparison of three CYP2D6 probe substrates and genotype in Ghanaians, Chinese and Caucasians. *Pharmacogenetics* 1998;8:325-33
 - 18) Yu A, Kneller BM, Rettie AE, Haining RL. Expression, purification, biochemical characterization, and comparative function of human cytochrome P450 2D6.1, 2D6.2, 2D6.10, and 2D6.17 allelic isoforms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1291-300
-