

## Are you brave enough to ignore the usefulness of skin test in fatal reaction by radiocontrast media?

Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,  
Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, Republic of Korea

Suh-Young Lee

If a person asks that “should skin test be performed before the administration of radiocontrast media?”, even experts could not give a clear answer which is based on a robust evidence. That is because not only situations patients are involved in but also medical environments varied case-by-case. Moreover, it should be considered whether the procedure can be applicable universally, and whether the procedure is cost-effective. Unsurprisingly, it is presumed that indiscriminate use of skin test for radiocontrast media is not recommended.

According to currently-available guidelines, positions on the skin test for radiocontrast media are not consistent across the guidelines. While European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines<sup>1</sup> recommend to perform skin test for choose alternative agent in patients with a history of hypersensitivity reaction,<sup>2,3</sup> American College of Radiology<sup>4</sup> commented that skin testing for contrast agents is not recommended. The latter recommendation was based on that the skin test for contrast media is not predictive of adverse reactions and may be dangerous.<sup>5,6</sup> The controversy on the usefulness of skin test arose from a traditional concept of hypersensitivity reaction to contrast media. Adverse reaction to contrast media had not been considered to be mediated by IgE traditionally. However, there is growing evidence supporting that IgE-mediated mechanism is partly involved in hypersensitivity reaction to contrast media, especially in severe reactions.<sup>7-9</sup>

Despite these concerns on skin test for contrast media, however, if you meet a patient who had experienced a fatal reaction after the exposure of contrast agents and have to undergo medication exam with contrast agents, unfortunately you don't have much choice. In these situations, we should contemplate further procedures for the patient safety. First, there is a way to avoid the administration of contrast media. This is the simplest method, if possible. Next, there may be some optimistic physicians. They uses contrast media with a positive view of life such as, “Maybe, he'll be okay this time. The poor condition of patient

would be responsible for the previous event.” It seems too danger but the practice still prevails without a profound understanding of the mechanism of drug hypersensitivity. The last option is to perform a test using contrast media considering way to strengthen safety.

Strategy to strength patients' safety include 1) avoiding culprit agents which cause previous reaction, 2) selecting safe agents by contrast agent skin test, and 3) premedication with systemic corticosteroid and antihistamine before re-exposure. In current practice, these procedures are performed before re-exposure to contrast media unless the patient avoids the use of contrast media and researchers reported positive results.<sup>10,11</sup>

Comparing the efficacy of the premedication and the selection of alternative contrast agents by skin test is not simple. A randomized controlled study could not be easily performed because it is unethical that physician omit any method to strengthen patient's safety in high risk patients for the purpose of study. There is one study without any premedication.<sup>12</sup> For immediate hypersensitivity reaction to contrast media, the negative predictive value of skin test-negative contrast media was 80%.

Honestly, I desire to conduct a study watching the results of re-injection of skin test-positive contrast agent, as the study could reply to the question, “Is skin test necessary to predict the fatal reaction indeed by radiocontrast media?” However, such studies are impossible and we could not calculate how much the incidence of fatal reactions decreased by means of only contrast media skin test.

Even so, can you dare to ignore skin tests in patients with a history of contrast media-induced anaphylaxis? Are you brave enough to do that? I don't think so.

## References

1. H.S. Thomsen JAWWE. Contrast media safety issues and ESUR Guidelines. 3rd ed. *Springer, Heidelberg*. 2014.
2. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *European journal of radiology*. Mar 2011;77(3):495-501.
3. Torres MJ, Gomez F, Dona I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. Jul 2012;67(7):929-935.
4. Media ACoDaC. ACR Manual on Contrast Media, Ver 10. 2015.
5. Almen T. The etiology of contrast medium reactions. *Investigative radiology*. May 1994;29 Suppl 1:S37-45.
6. Dunnick NR, Cohan RH. Cost, corticosteroids, and contrast media. *AJR. American journal of roentgenology*. Mar 1994;162(3):527-529.
7. Kanny G, Maria Y, Mentre B, Moneret-Vautrin DA. Case report: recurrent anaphylactic shock to radiographic contrast media. Evidence supporting an exceptional IgE-mediated reaction. *Allergie et immunologie*. Dec 1993; 25(10):425-430.
8. Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chemical immunology and allergy*. 2012;97:180-190.
9. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy*. Jun 2015;70(6):625-637.

10. Della-Torre E, Berti A, Yacoub MR, et al. Proposal of a skin tests based approach for the prevention of recurrent hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *European annals of allergy and clinical immunology*. May 2015;47(3):77-85.
11. Ahn YH, Koh YI, Kim JH, et al. The potential utility of iodinated contrast media (ICM) skin testing in patients with ICM hypersensitivity. *Journal of Korean medical science*. Mar 2015;30(3):245-251.
12. Sese L, Gaouar H, Autegarden JE, et al. Immediate hypersensitivity to iodinated contrast media: diagnostic accuracy of skin tests and intravenous provocation test with low dose. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. Mar 2016;46(3):472-478.

## Is the skin test necessary to predict the fatal reaction by radiocontrast media? - Cons

보라매 병원 알레르기 내과

양 민 석

요오드화 조영제(이하 조영제)는 약물 과민반응과 약물에 의한 아나필락시스의 가장 흔한 원인이다.<sup>3</sup> 조영제에 의한 과민반응은 삼투압이 상대적으로 낮은 제제들이 개발되면서 빈도가 감소하였는데 고장성 조영제를 사용할 때에 두드러기와 같은 경증의 즉시형 반응의 빈도는 최대 12.7%까지 발생하였으나 저장성 조영제로 교체된 이후에는 0.7-3.1%로 감소되었고 중증 반응의 경우도 0.1-0.4%에서 0.02-0.04% 정도로 감소되었다. 하지만 여전히 10만 건의 촬영 중 1-3번 정도는 치명적인 반응이 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 즉시형 반응의 증상은 가려움증이나 두드러기 같은 단순한 피부반응에서부터 치명적인 아나필락시스 쇼크까지 다양하게 나타날 수 있는데 일반적으로 치료방법이나 침범 정도에 따라 경증, 중등증, 중증으로 구분한다.<sup>5</sup> 경증 반응에는 구역, 가벼운 구토, 두드러기, 가려움증 등이 있고 중등증 반응에는 심한 구토, 심한 두드러기, 기관지수축, 안면부종 또는 후두부종, 미주신경성 실신 등이 있다. 저혈압 쇼크, 폐부종, 호흡부전, 심정지, 경련 등은 중증 반응으로 분류한다.<sup>6</sup> 지연형 반응은 주로 구진홍반과 같은 발진으로 나타나는 경우가 많은데 약 1-3% 정도의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup>

약물 피부반응 시험은 비록 진단적 가치가 완전히 검증되지는 않았으나 약물 과민반응을 진단하는데 가장 흔히 사용되는 in vivo 검사 방법이다.<sup>7</sup> 피부단자시험, 피내시험, 첩포 시험이 가장 흔히 사용되는 피부반응 시험의 방법이다. 이러한 피부시험 방법은 의심되는 반응의 병태생리를 추정하여 그에 따라 시행하게 되는데 예를 들어 즉시형 과민반응이 의심되는 경우에는 피부단자 시험이나 피내시험을 시행하여 15-20분 후 판독하는 방법을 사용하고 지연형 반응이 의심되는 경우에는 첩포 시험이나 피내 시험을 시행하고 수 시간-수 일 후에 판독하는 방법을 사용한다.<sup>7</sup> 시험의 대상이 되는 약제의 종류도 약물 피부반응 시험 결과의 신빙성에 영향을 주는데 즉시형 과민반응의 경우 베타락탐 항생제 국소 마취제, 근이완제 등의 약물에서 어느 정도 진단적 가치가 알려져 있다. 최근에는 조영제를 이용한 피부반응 시험의 진단적 가치에 대해서도 많은 검증이 이루어지고 있고<sup>8</sup> 이에 따라 조영제에 의한 치명적인 반응을 예측하기 위해서 조영제 피부반응 시험이 필요하다는 주장도 있다. 그러나 이러한 주장을 펴기에 앞서 몇 가지 먼저 생각해 보아야 할 문제가 있다. 이 글은 조영제에 의한 치명적 반응의

대부분을 차지하는 즉시형 반응을 중심으로 서술하였다.

## 1. 즉시형 조영제 과민반응은 면역학적인 반응인가?

조영제가 과민반응을 일으키는 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않다.<sup>4</sup> 전통적으로 조영제에 의한 즉시형 과민반응은 비면역학적 기전으로 발생한다고 생각하였지만 최근에는 면역학적 기전도 관여할 수 있다고 생각한다.<sup>9</sup> 중증 즉시형 반응이 발생할 때 혈청 히스타민이나 트립타아제의 시간에 따른 농도 변화가 전형적인 알레르기 반응에서의 변화와 유사한데 이는 즉시형 반응에 비만세포가 관여한다는 것을 시사한다. 즉시형 과민반응 환자의 혈청에서 조영제 특이 IgE 항체가 증가되거나 조영제 피부반응 시험에서 양성 소견이 나오는 것도 면역학적 기전이 관여함을 시사하는 소견이다.<sup>9</sup> 반면, 조영제 과민반응에 면역학적 기전이 관여하지 않는다는 주장의 근거로는 감각 기간이 없이 처음 조영제에 노출이 된 이후에 과민반응이 발생하는 경우도 자주 관찰된다는 점 앞서 이야기한 히스타민, 트립타아제의 증가나 피부반응 시험에 대한 양성 소견이 모든 환자에서 확인된 것이 아니라는 점, 조영제에 반복 노출되어도 재발하지 않는 경우도 있다는 점, 조영제 특이 IgE에 대한 보고가 극히 제한적이고 쉽게 재현되지 않는다는 점 등이 있다. 또, 조영제는 단백질에 잘 결합하지 못하기 때문에 조영제가 어떻게 항원으로 작용하여 특이 IgE를 생산하게 하는지에 대해서도 잘 알려져 있지 않다.<sup>9</sup> 이런 일치하지 않는 의견들을 고려하여 현재까지 조영제 과민반응의 기전에는 여러 가지 기전이 관여할 수 있고 화학독성이나 조영제의 삼투압에 따른 직접적인 비만세포 활성화, 보체계 활성화에 따른 비만세포 활성화, 특이 IgE를 통한 비만세포 활성화 등이 작용할 것이라 생각하고 있다. 이런 여러 가지 기전을 연구함에 있어서 어떤 특정 증증도의 반응이 특정 기전에 의해서 발생할 수 있다는 보고는 없다. 즉, 경증반응의 경우 보체계 활성화에 따른 반응이고 중증의 경우 IgE 매개성 반응이라고 이야기할 수는 없다는 뜻이다. 따라서 일부 환자에서 조영제 피부반응 시험을 통해 조영제 특이 IgE의 존재를 확인할 수도 있겠으나 이것이 중증의 반응을 예측하는데 도움이 될지에 대해서 논하는 것은 아직 시기상조일 것으로 생각된다.

## 2. 조영제 피부반응 시험이 정말로 임상적인 효용성이 있는가?

### (원인 조영제를 확인하는 부분)

다음으로 조영제 피부반응 시험이 실제 임상에서 사용할 수 있을 정도의 효용성이 있는지를 살펴 봐야 하겠다. 2009년 유럽 다기관에서 전향적으로 시행한 조영제 피부반응 시험에 대한 연구에서는 이미 조영제 과민반응이 있었던 환자에서 조영제 피부반응 시험이 어느 정도의 효용성을 갖는가를 조사하였다.<sup>10</sup> 이 연구에서는 즉시형 조영제 과민반응이 있었던 122명의 환자를 대상으로 피부반응 시험을 시행하였다. 연구대상자의 과거 반응의 증증도는 Ring and Messmer 분류에 따랐을 때 31%가 grade I, 45%가 grade II, 22%가 grade III, 1.6%가 grade IV였다. 이들을 대상으로 조영제 피내시험을 하였을 때 26% (122명 중 32명)에서 양성결과가 나왔다. 반면 82명의 음성대조군 중에서는 3명 만이 양성 반응

을 보여서 조영제 과민반응의 과거력이 있는 환자에서 피부반응 시험이 도움이 될 수 있다는 결과를 보여주었다. 저자의 교실에서 2013년에 발표한 전향적 연구에 따르면 1,048명의 환자를 대상으로 조영제 피부반응 시험을 시행하였을 때 단 1명만이 피내시험에서 양성을 보였다.<sup>11</sup> 반면 피부반응 시험결과가 음성이었던 1046명의 환자 중 52명에서 즉시형 과민반응이 발생하였고 52명 중 1명에서는 중증 증의 반응이 발생하였다. 피내시험 양성이었던 1명의 환자에서는 피내시험 결과가 음성으로 나오는 조영제를 이용하여 검사를 시행하였고 아무런 이상은 없었다. 이 연구에 포함된 환자 중 56명은 과거 조영제 과민반응의 병력이 있었던 환자였고 이들에서는 모두 피부반응 시험은 음성이었다 역시 저자의 교실에서 2014년 발표한 연구에 따르면 조영제에 의한 아나필락시스가 있었던 51명의 환자 중 피내시험 양성인 환자는 33명으로 무려 64.7%의 양성률을 보였고 그 중 특히 혈압이 떨어지는 아나필락시스 쇼크에 해당하는 33명의 환자 중에는 27명의 환자에서 양성을 보여 대단히 높은 피내시험 양성률을 보여주었다.<sup>12</sup> 2013년 스페인에서 발표된 연구 결과에 따르면 즉시형 과민반응의 병력이 있는 106명의 환자를 대상으로 피부반응 시험을 시행하였을 때 10.6%에서 원인약제에 대해서 반응을 보였고 피부반응 음성인 조영제를 사용하였을 때 반응이 나타나지 않아 피부반응 시험이 임상적으로 유용할 가능성을 보였다.<sup>13</sup> 하지만 가장 최근 Tepetam FM 등이 발표한 연구에서는 즉시형 과민반응의 병력이 있었던 10명에 대해서 피부반응 시험을 하였으나 모두 음성의 결과를 보여주었다.<sup>14</sup> 이들 연구의 결과를 종합하였을 때 아직 조영제 피부반응 시험의 임상적 효용성을 이야기하기에는 이론의 여지가 많다고 할 수 있겠고 단, 중증의 과민반응의 진단에 도움을 줄 가능성은 있을 수 있다고 할 수 있겠다. 단, 이런 결과만을 가지고 조영제 피부반응 시험이 중증의 과민반응을 예측하는데 필수적이라고 주장할 수 있을지에 대해서는 다시 생각해봐야 할 것이다.

### 3. 조영제 피부반응 시험 결과에 따라 경증 반응과 치명적인 반응을 구분할 수 있는가?

위에 살펴본 바와 같이 일부 조영제 과민반응이 있었던 환자 중 조영제 피부반응 시험에 양성소견을 보이는 환자가 있다. 위의 결과를 중증도에 따라 다시 정리해보면 다음과 같다. 2009년 유럽 다기관 연구에서는 중증도에 따른 피부반응 양성도에 대한 결과는 따로 논의되지 않았다.<sup>10</sup> 2013년 김세훈 등에 의한 논문에서는 56명의 환자가 조영제에 대한 즉시형 과민반응의 병력이 있었으나 중증도에 대한 기술은 없었고 과거병력이 있었던 모든 환자에서 피부반응 시험은 음성이었다.<sup>11</sup> 2014년 김민혜 등에 의한 연구에서 중증도에 따른 피부반응 시험 결과의 차이를 보여주었는데 전술한 바와 같이 중증도가 심할수록 피부반응 시험 양성률이 높게 확인되었다.<sup>12</sup> Prieto-García A 등에 의해 2013년 스페인에서 발표된 연구에서는 106명의 환자 중 grade 1 반응이 62.3%, grade 2반응이 27.4%, grade 3반응이 10.4%였고 피내시험이 양성 결과를 보였던 환자가 11명이었는데 그 중 6명(54.5%)은 grade 1, 4명(36.4%)은 grade 2, 3명은 grade 3(9.1%)의 과민반응 과거력이 있었던 환자였기 때문에 이전 과민반응의 중증도의 분포와 거의 유사하게 피부반응 시험 양성률이 보고되었다.<sup>13</sup> 2016년 Tepetam FM 등의 연구에 포함된 10명의 환자 중 grade I은 4명, grade II는 5명, grade III는 1명이 포함되었는데 피부반응 시험의 결과

는 모두 음성이었다.<sup>14</sup> 따라서 현재까지 과거 반응의 중증도가 피부반응 시험 양성률에 영향을 준다는 연구결과는 (비록 가장 환자 수가 많았지만) 한 개 밖에 없고 아직 재현된 결과가 발표된 적은 없기 때문에 이 문제에 대한 결론을 내리기는 이른 시기로 생각된다.

#### 4. 조영제 피부반응 시험이 과민반응을 '예측'할 수 있는가?

결과적으로 가장 중요한 부분은 이런 피부반응 시험을 통해서 치명적인 조영제 과민반응을 예측할 수 있는가에 대한 부분이다. '예측 또는 예견'(prediction)이라 함은 아직 일어나지 않은 일을 미리 짐작한다는 뜻이다. 이상에서 살펴본 여러 가지 연구결과들을 다시 보면 주로 의미가 있는 수치를 제시한 연구들은 '과거 과민반응'을 기준으로 피부반응 시험이 과거반응을 얼마나 반영하는가를 본 연구들이었고 의미 있는 수치를 제시하지 못한 연구의 경우는 주로 향후에 이 환자에게 어떤 이상이 발생할 수 있는가를 확인한 연구라는 것을 알 수 있다. 물론 과거 과민반응과 피부반응 시험의 결과의 관계를 확인하는 것이 조영제 과민반응에 있어서 피부반응 시험의 임상적 유용성을 확인하는 첫걸음이 된다는 부분에 대해서는 이론의 여지가 없을 것이지만 지금까지의 단편적인 연구결과를 조합하여 조영제 피부반응 시험이 중증의 과민반응을 예측하는데 필수적이라고 주장하기에는 아직은 더 많은 근거가 필요할 것으로 생각된다.

조영제 과민반응은 약물알레르기 영역 중 가장 중요한 공중보건학적인 문제 중 하나로 알레르기 전문의가 앞장서 해결해야 할 문제이다. 최근 우리나라를 중심으로 조영제 과민반응에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있고 특히 조영제 피부반응 시험과 관련된 새로운 사실이 많이 밝혀지고 있다는 것은 아주 환영할만한 일이다. 하지만 지금까지의 연구결과들만을 이용하여 조영제 피부반응 시험의 실질적 역할을 규정하기에는 부족함이 많은 것이 사실이다. 더 많은 근거가 있기 전까지는 조영제 피부반응 시험이 치명적 과민반응을 예측하기 위해 필요하다고 이야기할 수 없을 것으로 생각된다

#### 참고문헌

1. Park CS, Kim TB, Kim SL, et al. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:919-25.
2. Kim MH, Park CH, Kim DI, et al. Surveillance of contrast-media-induced hypersensitivity reactions using signals from an electronic medical recording system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:167-71.
3. Yang MS, Lee SH, Kim TW, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
4. Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97:180-90.
5. Thomsen HS, Bush WH, Jr. Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug saf* 1998;19:313-24.
6. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *Am J Roentgenol* 1991;157:1153-61.

7. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45 - 51.
8. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2015;70:625 - 37.
9. Guéant-Rodriguez RM, Romano A, Barbaud A, Brockow K, Guéant JL. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Pharm Des* 2006;12:3359-72.
10. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234 - 41.
11. Kim SH, Jo EJ, Kim MY, et al. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:258 - 62.
12. Kim MH, Lee SY, Lee SE, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS ONE* 2014;6:e100154.
13. Prieto-Garcia A, Tomas M, Pineda R, et al. Skin test positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: the role of controlled challenge testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:183 - 89.
14. Tepetam FM, Çiftaslan N, Oruç Ö, et al. Should patients with risk factors be tested for hypersensitivity to contrast media: a prospective study. *Radiol med* 2016;121:660 - 6.