

리팜핀에 과민반응을 보이는 AIDS 환자에서 리팜핀의 탈감작 요법을 시행한 2례

연세대학교 의과대학 내과, 알레르기 연구소, 감염내과
서혜선 · 민필기 · 김철우 · 박중원 · 정재희 · 장경희 · 김준명 · 홍천수

Two cases of rifampin desensitization in AIDS patients with rifampin hypersensitivity

Hye-Sun Seo, Pil-Ki Min, Cheol-Woo Kim, Jung-Won Park, Jae-Hee Jeong,
Kyung-Hee Jang, Jun-Myung Kim and Chein-Soo Hong

*Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine,
Division of Infectious Disease, Seoul, Korea*

Adverse reactions to drugs are more common in HIV infected patients. Hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMZ) during treatment or prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) is the most frequent drug reaction of HIV infection. Although less extensively documented than sulphonamides, other drugs also seem to induce drug reactions in HIV-seropositive patients more than in other groups. Rifampin is an essential anti-tuberculosis medication: thus, desensitization of rifampin is especially necessary in our country in which mycobacterial infection is common. We report two cases of AIDS patients with pulmonary tuberculosis who have rifampin hypersensitivity whose rifampin treatment will end successfully through rifampin desensitization. (*J Asthma Allergy Clin Immunol* 22: 119-23, 2002)

Key words : AIDS, rifampin hypersensitivity, desensitization

서 론

HIV 감염환자나 AIDS 환자는 일반인에 비해 약에 대한 과민성이 흔하다. *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP)의 치료나 예방에 쓰이는 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP/SMZ)이 가장 흔하게 과민성을 유발하는 약물이고, 횡수는 적지만 일반인에 비해 많은 반응을 유발하는 약물들도 보고되고 있다¹⁾. 외국의 보고에 의하면 AIDS 환자에서 rifampin에 의한 약물 과

민반응 발현빈도가 특히 높다는 보고가 있으나²⁾ 우리나라에서는 결핵 유병율이 높음에도 불구하고 아직 발표된 예가 없다. 리팜핀은 결핵치료에 있어서 필수적인 약제이고, 다른 약물로 대체했을 경우 약물 효과가 떨어지기 때문에 탈감작화를 통해서 약물치료를 시도하는 것이 바람직함에도 불구하고 TMP-SMZ의 경우는 탈감작 프로토콜이 잘 개발되어 있으나³⁾ 리팜핀의 프로토콜은 잘 개발되어 있지 않다. 저자 등은 리팜핀에 과민

통신저자 : 연세의대 내과 박중원
서울시 서대문구 신촌동 134 (☎ 120-752)
e-mail : haesunfree@yonsei.md
접수 : 2001년 8월 30일, 통과 : 2001년 10월 29일

성을 가지며 다른 약물로 대처해서 치료할수 없었던 AIDS 환자의 결핵 치료에 있어서 리팜핀의 장기 탈감작화를 통하여 성공적으로 리팜핀 치료를 수행하였기에 참고문헌과 함께 보고하고자 한다.

증례 1

환자 : 박 ○ 주, 여자 32세

주소 : 내원 3일 전부터의 서혜부 피부병변
 현병력 : 32세 여자 환자로 내원 20일 전부터 기침, 가래와 발열소견 있어 내원 5일 전 보건소 내원, 폐결핵 의심하에 결핵약 복용을 시작하였으나(isoniozid 400 mg, ethambutol 1200 mg, rifampin 600 mg, pyrazinamide 1500 mg) 약복용 2일째부터 복통, 설사, 양하지에 다양한 크기의 홍반성 구진이 발생하여 외래 경유 내원하였다.

과거력 : 1997년 HIV 감염 진단

가족력 : 1997년 남편이 HIV 감염 진단

이학적 소견 : 내원당시 팔력징후는 혈압 100/70 mmHg, 맥박 분당 80회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.8℃이었다. 의식은 명료하였고 만성 병색을 보였으며 오심과 구토가 있었다. 흉부진찰상 우하폐야에서 수포음이 청진되었고 복부진찰상 장음은 항진되어 있었다. 양측 서혜부에 소양증을 동반한 다양한 크기의 홍반성 구진이 있었다.

검사실 소견 : 내원 당시 말초혈액검사상 백혈구 3,150/mm³ (seg 78%, lympho 14.3%, mono 5%, eosinophil 0.6%), 혈색소 9.8 mg/dl, 적혈구 용적 28.2%, 혈소판 수는 236,000/m³ 이었으며 요검사상 케톤 2+, 적혈구 2+, 백혈구 1+ 이었고 혈청생화학검사상 BUN 4.8 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, AST 102 IU/L, ALT 64 IU/L, total bilirubin 0.3 mg/dl, glucose 72 mg/dl, prothrombin time 11.4 sec (INR 0.9), PTT 31.2 sec이었다. 유세포 분석 검사상 CD4 71/μL (15.8%), CD8 246/μL (54.8%)

이었고, 객담 도말검사상 결핵균 양성이었다.
 방사선 소견 : 단순 흉부 방사선 촬영상 우측 하폐야에 공동 형성을 동반한 분절성 경화가 있었다.
 치료 및 경과 : 상기 환자는 피부 소견상 결핵약에 의한 과민반응 진단하에 모든 결핵약 복용을 중지하고 3일간 관찰하였다. 피부 증상이 호전된 후 결핵약을 1가지씩 추가하였고 리팜핀 투여후 피부 구진이 다시 생겨, Table 1의 방법으로 리팜핀 탈감작화를 시작하였고 탈감작화 11일만에 600 mg의 원래 용량을 사용하였고 부작용없이 결핵치료를 유지하였다.

Table 1. 증례 1에서의 리팜핀 탈감작화 프로토콜

날짜	횟수	투여시간	용량	증상
1	1	7AM	1mg	(-)
	2	7PM	2mg	
2	3	7AM	5mg	(-)
	4	7PM	10mg	
3	5	7AM	15mg	(-)
	6	7PM	20mg	
4	7	7AM	30mg	(-)
	8	7PM	45mg	
5	9	7AM	60mg	(-)
	10	7PM	90mg	
6	11	7AM	120mg	(-)
	12	7PM	150mg	
7	13	7AM	200mg	(-)
	14	7PM	250mg	
8	15	7AM	300mg	(-)
	16	7PM	300mg	
9	17	7AM	400mg	(-)
	18	7PM	200mg	
10	19	7AM	500mg	(-)
	20	7PM	100mg	
11	21	7AM	600mg	(-)

증례 2

환자 : 조 ○ 각, 남자 46세

주소 : 내원 1일 전부터의 전신성 홍반과 발열
 현병력 : 46세 남자 환자로 내원 2일 전 폐결핵 진단받고 결핵약 (isoniazid 400 mg, etham-

butol 1200 mg, rifampin 600 mg, pyrazinamide 1500 mg) 복용한지 1시간 30분만에 전신성 홍반과 발열이 발생하여 내원하였다.

과거력 : 2000년 9월 26일 HIV 감염 진단

가족력 : 특이사항 없음

이학적 소견 : 내원당시 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 분당 120회, 호흡수 분당 20회, 체온은 37.3°C이었다. 의식은 명료하였고 만성 병색을 보였으며 발열과 오한이 있었다. 흉부 진찰상 우상폐야와 좌하폐야에서 수포음이 청진

되었고 몸통, 양측 상지와 하지에 소양증을 동반하지 않은 다양한 크기의 홍반성 발진이 있었다. 검사실 소견 : 내원 당시 말초혈액검사상 백혈구 2,550/mm³ (seg 48%, lympho 36.5%, mono 12.5%, eosinophil 2.4%), 혈색소 12.6 mg/dl, 적혈구 용적 34.6%, 혈소판 수는 109,000/mm³이었으며 혈청 생화학검사상 BUN 7.3 mg/dl, Cr 0.9 mg/dl, AST 86 IU/L, ALT 87 IU/L, total bilirubin 0.4 mg/dl, glucose 109 mg/dl, prothrombin time 11.8 sec (INR 0.96), PTT 33.6 sec이었다. 유세포 분석 검사상 CD4 309/μL (33.2%), CD8 395.6/μL (42.5%)이었고, 객담 도말검사상 양성이었다.

방사선 소견 : 단순 흉부 방사선 촬영상 우측 상폐야와 좌측 하폐야에 분절성 경화와 공기 공간 소결절 소견이 보였다.

치료 및 경과 : 환자는 피부 소견상 결핵약에 의한 과민반응 의심하에 모든 약 복용을 중단하였다. 피부 소견이 호전된후 결핵약을 한가지씩 추가하던중 리팜핀 투여후 피부 발진이 다시 생겨 리팜핀에 의한 약물 유해 작용이라고 판단되어 Table 2에 의해 리팜핀 탈감작화를 시작하였고, 탈감작화 16일만에 600 mg의 원래 용량을 사용하였고 부작용 없이 결핵치료를 유지하는 중이다.

Table 2. 증례 2에서의 리팜핀 탈감작화 프로토콜

날짜	횟수	투여시간	용량	증상
1	1	7AM	0.01mg	(-)
	2	7PM	0.05mg	(-)
2	3	7AM	2mg	(-)
	4	12MD	4mg	(-)
	5	7PM	8mg	(-)
3	6	7AM	16mg	(-)
	7	12MD	30mg	(-)
	8	7PM	50mg	(-)
4	9	7AM	75mg	(-)
	10	12MD	100mg	두통
	11	7PM	125mg	(-)
5	12	7AM	150mg	(-)
	13	7PM	200mg	(-)
6	14	7AM	250mg	(-)
	15	7PM	300mg	두통, 피부발진
7	16	7AM	100mg	(-)
	17	7PM	125mg	(-)
8	18	7AM	150mg	(-)
	19	7PM	200mg	(-)
9	20	7AM	225mg	(-)
	21	7PM	250mg	(-)
10	22	7AM	250mg	(-)
	23	7PM	300mg	(-)
11	24	7AM	300mg	(-)
	25	7PM	300mg	(-)
12-15	26	7AM	450mg	(-)
	33	7PM	150mg	(-)
16	34	7AM	600mg	(-)

고 찰

HIV 감염 환자나 AIDS 환자들은 일반인에 비해 약물 유해작용이 더 흔하다. AIDS 환자에서 PCP의 예방이나 치료에 쓰이는 TMP/SMZ이 약물 유해작용을 일으키는 가장 흔한 약제이고, 치료 7-10일 후에 발열, 피부발진 등이 나타나며 때로는 스티븐 존슨 증후군이나 독성 표피괴사 등의 심각한 피부 반응과 간염, 간질성 폐렴을 일으키기도 한다. TMP/SMZ보다는 덜하지만 HIV 환자에게 약물 유해작용을 더 잘 일으키는 약물들 (aminopenicillin, isoniazide, rifampin, clindamycin, dapsone)도 보고되고 있다¹⁾.

AIDS 환자에서 약물 유해작용이 더 흔한 기전은

정확히 밝혀지지 않았지만 Epstein-Barr virus, CMV 감염 세포에서와 비슷한 면역병리학적 기전^{4,5)} (면역반응과 과민반응에 관여하는 림프구의 비정형성, 비정상적인 항체 형성), 바이러스 감염 세포에서 보이는 약물 자체와 약물 대사산물과 관련된 독성, CD4+ 세포중 TH1이 TH2로 대체되면서 일어나는 혈청 IgE 농도의 증가, 호염기구의 히스타민 분비능 증가 등이 거론되고 있다^{6,7)}.

약물 유해작용을 가지는 이러한 약물들에 대해 다른 약물로 대체할 수 있는 경우는 50%에 불과하고, 나머지는 스테로이드 제제나 항히스타민제를 필요로 하거나 재시도, 탈감작화 등이 시도되고 있다.

탈감작화는 약물 알레르기 반응의 가능성이 높으나 투여가 꼭 필요한 약물에 있어서 투여를 가능하게 하는 여러가지 방법들을 총칭하는 것으로서 원인 항원의 극소량을 주입하여 숙주의 면역 반응을 변화시키고 점점 항원의 양을 늘려 결국 원래 용량의 약물을 사용할 수 있게 한다. IgE 매개형 반응을 일으키는 약물에서 탈감작화는 조절된, 임상증상이 나타나지 않는 아나필락시스를 유발하는 것을 원칙으로 하며 24시간내에 가능하다. IgE 매개형 반응은 아니지만 신속한 반응을 야기시키는 약물에 있어서는 약물의 종류와 약물이 일으키는 부작용의 종류에 따라서 탈감작화의 가능성 여부가 달라지며 호흡증상을 일으키는 아스피린의 경우 4-5일에 걸쳐 탈감작화가 가능하다. 지연형 반응을 일으키는 약물에 있어서는 아주 느린 탈감작화가 필요하며 sulfasalazine의 경우 1개월의 탈감작화 프로토콜이 사용되기도 한다⁸⁾. 탈감작의 단기, 장기 프로토콜 중에서 순응 측면에서는 단기가, 성공과 안전측면에서는 장기 프로토콜이 좋은 것으로 알려져 있다¹⁾.

TMP/SMZ에 과민반응을 보인 HIV 감염환자에서 탈감작화의 유효성과 안전성은 잘 알려져 있고, 특히 5일 이상 사용된 약물에서, CD4+ 세포수가 적을수록 그리고 CD4+/CD8+ 비가 작을수록 성공률이 높으며 보통 1-2일동안의 탈감

작화 프로토콜도 많이 알려져 있다³⁾.

결핵은 AIDS 환자에 있어서 기회 감염의 확률이 매우 높은 병이지만 항결핵약제에 반응이 좋은 것으로 알려져 있다⁹⁾. 결핵치료의 일차 약제로 쓰이는 리팜핀은 간에서 탈아세틸화를 통하여 대사되는 물질로서 일반 결핵환자에서는 4% 미만만 발진과 발열 등의 과민성을 나타내는데 반해 AIDS 환자에서는 19명의 결핵환자 중 9명이 유해반응을 나타냈다는 보고가 있으며 과민반응으로는 열, 호산구증, 간효소치 증가, 소양감, 근육통, 피부발진, 신장기능 약화, 복통, 설사, 오심, 구토 등이 있을 수 있다²⁾. 특히 rifampin은 세포내로의 투과성이 좋기 때문에 다른 약보다 아나필락시스를 잘 일으키고 그러한 반응은 간헐적인 치료를 받았을 때 더 잘 일어나며¹⁰⁾ AIDS 환자에서 리팜핀 약물 유해작용이 잘 일어나는 것은 CD8+ T 세포 매개형 지연성 과민반응과 관계가 있다고 볼 수 있다. 최근 CD4+ T 세포 뿐만 아니라 CD8+ T 세포가 지연성 과민반응 (접촉성 피부염, 약물 유해반응, 천식)에 관여한다는 의견이 나오고 있고 리팜핀과 같이 지용성-합텐 결합물질은 exogenous pathway 뿐만 아니라 세포질내로 들어가 endogenous pathway를 거쳐 MHC I molecule을 통해 CD8+ T 세포에게 항원제공하며, 이렇게 약물반응에 CD8+ T 세포가 관여하기 때문에 CD4+ T 세포수가 적은 AIDS 환자에서 특히 이런 약물반응을 흔하게 볼수 있다는 것이다^{11,12,13)}.

리팜핀에 과민반응을 보이는, HIV 감염되지 않은 환자들에게 일정한 프로토콜을 이용한 리팜핀 탈감작화를 통하여 심각한 부작용없이 결핵 치료를 성공적으로 끝냈다는 보고들이 나오고 있다^{14,15)}. 특히 우리나라에는 결핵감염의 위험이 외국보다 높고 그에 따라 리팜핀 사용에 따른 약물 유해 작용도 많을 것으로 추정되나 아직 보고된 예도 없고 리팜핀의 탈감작화 프로토콜이 정해지지 않은 것이 사실이다. 외국에 나오는 보고들은 2-3일만에 탈감작화가 끝나는 신속한 탈감작화

프로토콜을 이용하였으나 저자들은 리팜핀의 약리작용과 안정성을 고려하고, 두 환자의 약물 알레르기의 발현 양상으로 판단하건대 비 IgE 기전으로 추정되어 비교적 장시간이 요구되는 프로토콜로 탈감작화를 하였고 치료의 마침 없이 안전하고 부작용 없이 결핵치료를 무사히 마쳤다.

결 론

결핵은 AIDS 환자에서 흔하게 일어나는 감염 질환이고 항결핵약중 리팜핀에 대한 약물 유해작용이 많이 보고되고 있다. 저자 등은 안전성과 발병기전을 고려하여 10-16일간의 장기 프로토콜을 이용하여 안전하고 부작용 없이 탈감작화를 마쳤고, 결핵치료도 무사히 수행하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Moreno AA, Lopez SMC: Hypersensitivity reaction to drugs in HIV-infected patients. Allergic evaluation and desensitization. Clin Exp Allergy 28: S57-60, 1998
- 2) Ricketti AJ, Webb J, Coutant R, Porwancher R: Adverse reaction to rifampin in AIDS in a prison population. J Allergy Clin Immunol 79: 199, 1987
- 3) Eric C, Geraldine G, Claire L, Christine K, Francis B: Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. Archives Dermatol 133: 465-9, 1997
- 4) Wright N, Murdoch JMcC: Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. Lancet 2: 1176-8, 1967
- 5) Greenberger PA, Patterson R: Management of drug allergy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Allergy Clin Immunol 79: 484-8, 1987
- 6) Koopmans PP, van der Ven AJAM, Vree TB, van der Meer JWM: Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV infection : allergic or toxic? AIDS 9: 217-22, 1995
- 7) Beall G, Sanwo M, Hussain H: Allergic disease in AIDS, Drug reactions and desensitization in AIDS. Immunol Allergy Clin N America 17: 319-38, 1997
- 8) Dykewicz MS: Drug Allergy. Expert Guide to Allergy and Immunol 127-160
- 9) Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC: Tuberculosis in patients with the AIDS. Am Rev Respir Dis 136: 570-4, 1987
- 10) Wurtz RM, Abrams D, Becker S, Jacobson MA, Mass MM, Marks SH: Anaphylactoid drug reactions to ciprofloxacin and rifampicin in HIV-infected patients. Lancet 1: 955-6, 1989
- 11) Kalish RS, Askenase PW: Molecular mechanisms of CD8+ T cell-mediated delayed hypersensitivity : Implications for allergies, asthma, and autoimmunity. J Allergy Clin Immunol 103: 192-9, 1999
- 12) Martinez E, Collazos J, Jose M: Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenic mechanisms, clinical manifestations, management, and review of anaphylactic-like reactions. Medicine 78: 361-9, 1999
- 13) Anderson JA, Adkinson NF: Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA 258: 2891-9, 1987
- 14) Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ: Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med 149: 815-7, 1994
- 15) Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L: Rapid oral desensitization to isoniazide and rifampin. Chest 98: 1518-9, 1990