

Voriconazole 투여 중 발생한 환시 및 환청 1례

김민주 · 윤문희 · 김상배 · 조윤희 · 이민영 · 조성연 · 권재철 · 김시현 · 김유진 · 이동건
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Visual and Auditory Hallucinations during Intravenous Voriconazole Therapy

Voriconazole is a triazole with broad spectrum antifungal activity, and it is currently considered to be the first-line agent for the treatment of invasive aspergillosis. We report here on a case of visual and auditory hallucinations during intravenous treatment with voriconazole in association with a high trough level. A 28-year-old man with acute myelogenous leukemia was admitted for re-induction remission chemotherapy. During the persistent neutropenic fever, intravenous voriconazole was administered for the suspected invasive fungal pneumonia. He began to have visual hallucinations on the 1st day and auditory hallucinations on the 3rd day of voriconazole therapy. The plasma peak and trough concentration levels of voriconazole were 9.9 and 7.4 µg/ml, respectively, on the 3rd day. The hallucinations resolved after changing to amphotericin B deoxycholate, and the plasma concentration of voriconazole dropped to less than 0.5 µg/ml. The genotype of the CYP2C19 alleles was classified as a heterozygous extensive metabolizer. We suggest that therapeutic drug monitoring of voriconazole is indicated for a case that is suspicious for a voriconazole-related adverse event.

Key Words: Voriconazole, Hallucinations, Drug Monitoring, Therapeutic

서론

Voriconazole (VCZ)은 2세대 triazole로 침습성 아스페르길루스증에서 생존률 향상에 도움이 된다고 보고되면서 점차 그 사용이 늘고 있다[1]. VCZ의 이상반응으로는 가역적 시각장애, 피부발진, 간 효소 상승 등이 흔히 알려져 있고, 특히 높은 혈중 농도에서는 환각이나 혼동 등의 중추신경계 증상과 간질성 폐렴, 전해질 불균형 등 다양한 독성 현상들이 보고되고 있다[2]. VCZ의 이상반응에 대한 국내보고는 많지 않으나 Kwon 등은 단일기관 후향적 연구에서 VCZ 사용 중 24%가 이상반응이 있었고 간 효소 수치 상승(12%), 일시적인 시각장애(8%), 구역(2%) 등이었으며, 대부분 약제 중단 없이 회복되었다고 보고하였다[3]. VCZ의 이상반응은 혈장농도와 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있으나[4-6], VCZ의 이상반응과 혈장농도 등을 제시한 국내보고는 아직 없었다. 저자들은 급성 백혈병 환자에서 침습성 진균 감염 의증으로 VCZ를 투여 하던 중 환시와 환청이 같은 시기에 발생하여 약물을 중단했던 경험을 VCZ 혈장 농도 및 CYP2C19 유전자 다형성 결과와 함께 보고하고자 한다.

Min-Ju Kim, Moon-Hee Youn, Sang-Bae Kim, Yul Hee Cho, Min-Young Lee, Sung-Yeon Cho, Jae-Cheol Kwon, Si-Hyun Kim, Yoo-Jin Kim, and Dong-Gun Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 2, 2011

Revised: May 12, 2011

Accepted: May 20, 2011

Correspondence to Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital,
#505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6003, Fax: +82-2-535-2494

E-mail: symonlee@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

증례

28세 남자 환자가 급성 골수구성 백혈병으로 재관해유도 항암치료를 위하여 입원하였다. 과거력 상 10년 전 갑상선 유두암으로 갑상선부분절제술을 시행 받았고, levothyroxine 0.05 mg/일을 복용 중이었다. 재관해유도 항암요법 10일째(입원 10일째) 호중구감소성 발열(절대 호중구수 $20/\text{mm}^3$)로 cefepime (2 g iv q12h), isepamicin (400 mg iv q24h)을 투여하였으나, 발열이 지속되어 입원 16일째에 imipenem/cilastatin (500 mg iv q6h)으로 변경하였다. 입원 17일째에 단순 흉부 X-선 촬영에서 우하엽 폐렴이 의심되었고, 경험적 항진균제로 amphotericin B deoxycholate (AMB) 1 mg/kg/일을 투여하였다. 폐 전산화 단층 촬영에서 우하엽과 우중엽에 달무리 징후가 동반된 경화가 관찰되었다(Fig. 1). 혈청 galactomannan 검사는 음성이었으나 환자가 임상시험에 동의하여 입원 18일째에 AMB를 중지하고 주사용 VCZ를 정맥으로 6 mg/kg/회 씩 하루 2회 투여하였고, 입원 19일째부터는 4 mg/kg/회 씩 하루 2회 투여하였다. VCZ 투여 시작 1시간 후 눈감을 때 섬광과 주위 환경 색깔변화가 일시적으로 나타났다가 사라졌다. VCZ 투여 3일째(입원 20일째) 환자는 불안해 하면서 '누가 옆에서 욕하고, 나에 대해 이야기하는 소리가 들린다. 간호사들이 자꾸 내 엄마

를 친엄마가 아니라고 한다'는 등의 환청을 호소하였다. 환청의 내용은 구체적이었으며, 눈을 감고 있을 때 심해지는 경향을 보였고, 귀를 막으면 들리지 않았다. 정신과 협진 후 약물제에 의한 증상일 가능성을 제시하였으나 시간, 장소, 인물 등에 대한 지남력이 있었고, 환자 본인이 환청이 실체가 아니라는 것을 깨닫고 있었으며, 의료진의 설명을 잘 알아들었기 때문에 VCZ는 계속 유지하면서 면밀히 관찰하기로 하였다. 그러나 입원 21일째에 환청은 더욱 심해졌으며, '침대 커튼이 걸려있는 봉이 갑자기 코끼리 코로 변하면서 흔들거렸다'는 등 환시가 나타났고, 심한 불안증세를 보여서 VCZ 투여를 중단하고, AMB 1 mg/kg/일을 다시 투여하였다. 입원 20일째에 시행한 VCZ의 혈장 최고 및 최저농도(trough level)는 각각 9.9, 7.4 $\mu\text{g/mL}$ 였으며, 갑상선 기능검사에서 혈중 유리 T4와 갑상선자극호르몬 농도는 모두 정상범위에 있었다. VCZ을 중지한 다음날(입원 22일째) 누군가 환자에게 '여기 간첩이 있다'고 말하는 소리가 들린다고 호소하였으나, 입원 23일째 이후에는 환청과 환시 증세가 나타나지 않았다. VCZ 중지 후 입원 24일째에 시행한 VCZ의 약물 농도는 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 미만이었고, 환자의 CYP2C19 유전자형은 이형 광범위 대사자(heterozygous extensive metaboliser)였다. 환시 및 환청과 VCZ 투여와의 인과관계를 Naranjo 확률 척도(probability scale)에 따라 평가하였을 때 8점으로 '상당히 관련이 있음(probable)'에 해당하였다[7].

고찰

VCZ는 투여용량과 혈장농도 사이의 관계를 예측할 수 없는 비선형 약동학을 보이는 약물로써, VCZ의 혈장농도는 약물의 효과와 안전성과 관계가 있다고 알려져 있다. VCZ의 치료 범위(therapeutic range) 혈장농도에 대하여는 명확히 정의되어 있지 않으나, 현재 받아들여지고 있는 VCZ의 치료 범위 혈장농도는 대략 1-5.5 $\mu\text{g/mL}$ 이다[8, 9]. VCZ의 혈장농도가 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하로 낮으면 치료 효과의 감소에 따른 사망률이 증가하고, 5.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 높으면 VCZ의 이상반응의 발생빈도가 증가하는 것으로 보고되었는데[4-6], Miyakis 등은 VCZ 투여 후 항정 상태(steady state)에서 최저 혈장농도가 0.35 $\mu\text{g/mL}$ 이하로 낮은 환자군이 그렇지 않은 군에 비해 사망률이 11배 증가하였음을 보고하였고[5], Pascal 등은 VCZ 혈장농도 5.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상이 신경계 이상반응과 관련이 있다고 보고하였다[6]. 한편 Zonios 등은 VCZ의 이상반응으로 환자가 발생한 6명의 환자들 중 5명은 최저 혈장농도가 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상이었으나 1명에서는 1.97 $\mu\text{g/mL}$ 로 확인되어, VCZ의 혈장농도가 낮아도 이상반응이 발생할 수 있음을 지적하였다[4].

Agrawal 등은 급성 골수구성 백혈병으로 유도항암화학요법을 받은 78세 남자 환자에서 침습적 진균 감염 예방목적으로 VCZ (300 mg iv q12h)을 6일 간 투여 받은 후 발생한 VCZ에 의한 musical hallucinations을 보고하였다[10]. 이 환자는 환시는 나타나지 않았고, 크리스마스 캐롤이 끊임없이 들리는 환청에 시달렸으며, VCZ 중지 후 3일이 지나서 완전히 사라졌다. Zonios 등은 VCZ 이상반응에 관한 자연경과 코호트 연구에서 VCZ을 표준 용량으로 투여 받은 72명 중 12명

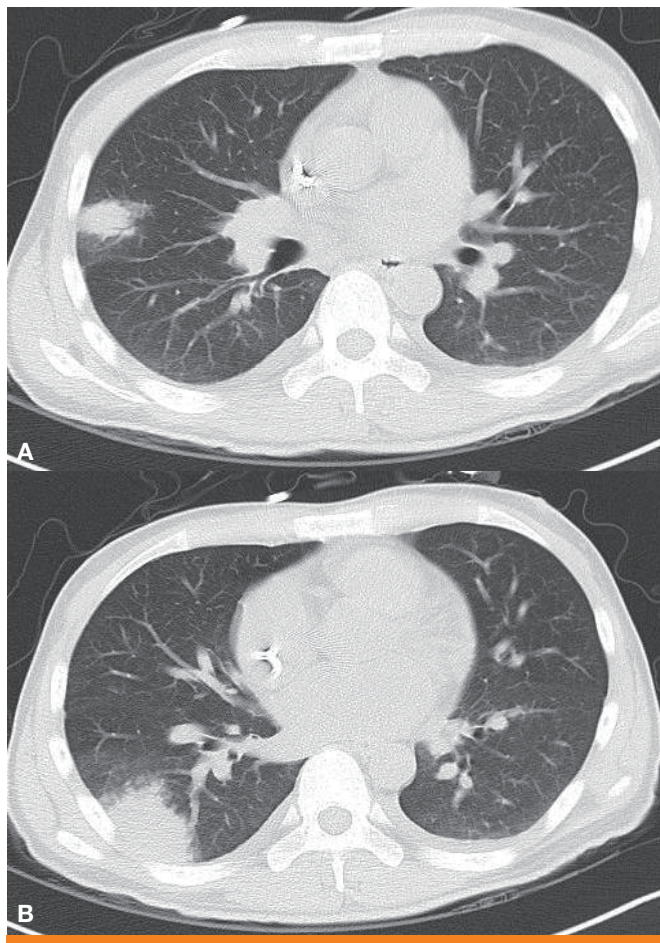


Figure 1. The chest CT scan on day 17 showed multiple ovoid subpleural consolidations in the right middle (A) and lower lobes (B).

(16.7%)에서 환각이 나타났음을 보고하였다[4]. 환각이 발생한 12명 모두에서 환시가 동반되었고, 그 중 4명(5.6%)은 환청도 동반되었다. 12명 중 3명은 치료 첫날 증상이 발생하였고, 2명은 정주 VCZ를 경구 제제로 변경한 후 환각이 소실되었으며, 다른 2명은 경구제제로의 변경 없이 VCZ 투여를 중단하였다. VCZ를 투여 받은 전체 72명의 환자의 평균 최저 혈장농도는 $2.45 \pm 2.39 \mu\text{g/mL}$ 였고, 환각 증상이 있는 환자의 대부분이 최저 혈장농도가 $5 \mu\text{g/mL}$ 이상이었기 때문에, 연구자들은 VCZ의 혈장농도가 높을 수록 환각의 위험성이 증가할 수 있다고 보고하였다. 이 연구에서 환각의 발생률은 16.7%로서 과거 연구들보다 빈도가 훨씬 높았는데, 그 이유는 이상반응 관찰을 위한 전향적 연구로서 정해져 있는 조건부 랜덤 필드를 통해 이상반응의 발생여부를 면밀하게 분석하였기 때문으로 생각된다. 국내 논문에서는 Kwon 등이 VCZ관련 이상반응으로 간 효소 수치 상승(12%), 일시적인 시각장애(8%), 구역(2%) 등으로 약제의 중단 없이 회복되었다고 보고한 바 있으나[3], VCZ의 이상반응과 혈장농도의 관련성에 대해 발표된 적은 없다.

VCZ는 정맥내 정주할 경우 30분에서 1시간 내에 최고 혈장농도에 도달하고, 경구로 복용하였을 경우보다 정주로 투여하였을 때 혈장농도가 더 높게 유지된다[11]. 또한 VCZ은 뇌척수액과 뇌조직에 대한 침투력이 우수하여 뇌척수액에서는 혈장농도의 50%까지 나타나고, 뇌조직에서는 뇌척수액보다 더 높은 농도를 보인다. 따라서 VCZ의 높은 혈장농도는 종종 신경학적인 이상반응을 유발할 수 있다[12]. Pascual 등의 연구에서는 VCZ의 최저 혈장농도가 $5 \mu\text{g/mL}$ 이상인 환자들에게서만 31%에서 신경계 이상반응이 발생한 것으로 보고하였다[6]. 본 증례의 환자는 VCZ 6 mg/kg/회 부하용량을 정맥내로 1회 투여한 후 시각장애와 색각이상 등의 증상이 나타났으며, 4회 투여 후 환청이 들렸고, 환청이 점점 심해지면서 환시를 동시에 호소하였다. 침습성 폐 진균감염이 의심되는 상황에서 아스페르길루스증의 치료에 VCZ이 일차선택약제이며, 정맥내 정주에서 경구로 변경 후 환각이 소실될 수 있다고 생각했기 때문에 감량하거나 경구로 전환해서라도 VCZ을 유지하려 하였으나 환자가 거부하여 4일째 VCZ은 중지하였고, AMB 1 mg/kg/일로 다시 투여하였다. 본 증례의 환자에서 VCZ 투여 중 환청이 나타날 당시와 VCZ 중단 후 환청이 사라졌을 때 VCZ의 최저 혈장농도는 각각 7.4, 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 미만이었었고, 환청과 VCZ 투여와의 인과관계는 '상당히 관련이 있음'이었다[7].

VCZ은 간에서 cytochrome P450 효소 체계를 통하여 광범위하게 대사되고 약동학적으로 다양한 변이성을 가진다. CYP2C19는 VCZ의 1단계 대사효소(primary metabolic enzyme)로서 유전자 다형성(genetic polymorphism)이나 간 기능, 연령, 약물의 상호작용 등에 영향을 받는다[2, 11]. CYP2C19는 불충분한 대사자(poor metabolizers)와 광범위 대사자(extensive metabolizers)로 나뉘는데, 불충분한 대사자는 백인의 2.5-3.5%, 동양인의 13-23% 정도로 보고되고, 한국인에서는 12.6-25.8%로 보고되었다[13-16]. 불충분한 대사자는 광범위 대사자에 비하여 효소 대사능이 낮기 때문에 VCZ의 표준 용량을 투여하더라도 광범위 대사자에 비해 혈장농도가 2-5배까지 높아질 수 있다[12]. CYP2C19는 VCZ의 혈장농도 변이성에 대한 원인으로 30% 정도를 차지하는데[17], 약물의 상호작용에 의해서

VCZ의 혈장농도의 상승폭이 더욱 증가한다. 대표적으로 cimetidine과 omeprazole은 CYP2C19의 작용을 억제함으로써 VCZ의 혈장농도를 높이는 것으로 알려져 있다. 특히 CYP2C19 불충분한 대사자에서 VCZ과 omeprazole을 병용 투여 할 경우 VCZ의 이상반응의 발생 빈도가 더 증가될 수 있다[6, 18, 19]. 이론적으로 omeprazole을 포함한 수소이온 억제제(proton pump inhibitor)의 기전이 비슷하므로 수소이온 억제제와 VCZ을 함께 투여하는 경우에는 VCZ 혈장농도의 상승에 더욱 주의가 필요하다[20]. 본 증례의 환자는 CYP2C19 아형이 이형광범위 위대사자(heterozygous extensive metabolizer)였고, VCZ을 투여할 당시 간 기능 검사는 정상 소견이었으며, VCZ과 상호작용이 의심되는 약은 투여하고 있지 않았다.

VCZ은 비교적 안전하게 사용이 가능한 약으로서 이상 반응으로 인하여 투여를 중단하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 하지만 표준 용량에서도 개인에 따라 혈장농도가 100배 이상의 차이가 나타날 수 있고, 한 번 적절한 혈장농도에 도달하더라도 안정적인 혈장농도가 계속 유지될지는 예측하기 어렵다[6]. 또한 광범위한 간 대사로 인하여 다양한 약물들과 상호작용을 하여 VCZ의 혈장농도가 상승할 수 있다. VCZ의 혈장농도가 높으면 신경과 간의 독성을 유발할 가능성이 높아지므로 고령이나 간 기능 저하, 상호 작용이 의심되는 약물을 투여중인 환자에서는 이상 반응이 나타나는지 주의 깊게 관찰해야 하고, VCZ에 의한 환각작용이 발생했을 경우 정신질환의 증상이 아님을 설명하여 환자를 안심시켜 주는 것은 치료의 중요한 부분을 차지한다. 앞으로 약물농도, 유전자형 등을 고려하면서 효과를 높이고, 이상반응을 최소화할 수 있는 약동학/약력학 모니터링 방법 연구가 활발해지길 기대한다.

감사의 글

본 연구는 2011년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원 '09182 약물감889'에 의해 수행됨.

본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심사위원회의 심사 완료(과제번호 KC09MSGT0126, 2009년 5월 11일 심사).

References

- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
- Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;

- 39:1241-4.
3. Kwon JC, Kim SH, Choi SM, Choi JK, Lee DG, Park SH, Choi JH, Yoo JH, Shin WS. Efficacy and safety profile of voriconazole as salvage therapy for invasive aspergillosis with hematologic diseases in Korea. *Infect Chemother* 2010;42:17-22.
 4. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:e7-e10.
 5. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:927-33.
 6. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
 7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
 8. US Food and Drug Administration. Briefing document for voriconazole. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3792b2_01_Pfizer.pdf. Accessed 15 July 2008.
 9. Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, Verweij PE, Burger DM. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008;30:403-11.
 10. Agrawal AK, Sherman LK. Voriconazole-induced musical hallucinations. *Infection* 2004;32:293-5.
 11. Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, Linden R. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:125-37.
 12. Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:587-8.
 13. Shi HY, Yan J, Zhu WH, Yang GP, Tan ZR, Wu WH, Zhou G, Chen XP, Ouyang DS. Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1131-6.
 14. Roh HK, Dahl ML, Tybring G, Yamada H, Cha YN, Bertilsson L. CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics* 1996;6:547-51.
 15. Sohn YH, Lee WS, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. Influence of CYP2C19 polymorphism and *helicobacter pylori* status on the antisecretory effect of omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:162-71.
 16. Lee JH, Jung HY, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. The influence of CYP2C19 polymorphism on eradication of *helicobacter pylori*: a prospective randomized study of lansoprazole and rabeprazole. *Gut Liver* 2010;4:201-6.
 17. Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos* 2003;31:540-7.
 18. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006;29:769-84.
 19. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008;68:925-47.
 20. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821-7.