

# 소아에서 성공한 isoniazid와 rifampin에 대한 신속 탈감작요법 1예

이혜림, 김민선, 양혜경, 김민지, 이지영, 김종민,\* 강지만, 김예진, 안강모, 김지현

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

## Rapid desensitization to isoniazid and rifampin in an adolescent with active pulmonary tuberculosis

Heirim Lee, Min-Sun Kim, Hea-Kyoung Yang, Minji Kim, Ji Young Lee, Jong-Min Kim,\* Ji-Man Kang, Yae-Jean Kim, Kangmo Ahn, Jihyun Kim

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Hypersensitivity reactions to antituberculosis medicine are obstacles to the treatment of tuberculosis. However, rapid drug desensitization can secure successful treatment with essential antituberculosis medicines in pediatric patients. A 17-year-old boy with active pulmonary tuberculosis complained of generalized erythematous rashes, pruritus on the 11th day of tuberculosis treatment. He was diagnosed with hypersensitivity reactions to isoniazid and rifampin by the oral provocation test. After desensitization, the patient continued to take antituberculosis treatment with isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. We report here a case of successful desensitization in an adolescent with hypersensitivity to isoniazid and rifampin. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:212-216)

**Keywords:** Immunologic desensitization, Antitubercular agents, Drug hypersensitivity

## 서 론

2004년부터 2011년 기간 동안 우리나라 소아 청소년기의 결핵 발생이 지속적으로 증가함에 따라 이 연령층의 결핵 감염을 집중적으로 관리하기 위하여 2011년부터 청소년을 대상으로 한 결핵 퇴치 사업이 적극적으로 추진되었다.<sup>1</sup> 그 결과 2013년 국내 15-19세 청소년의 결핵발생률은 10만 명당 37.2명으로 2012년 10만 명당 46.5명에 비해 20%가 감소한 것으로 나타났다.<sup>2</sup> 이는 결핵 치료와 감염 관리 사업에 고무적인 성과이지만, 선진국 수준까지 결핵 발생을 줄이고 관리하기 위해서는 적극적으로 해결해야 할 과제들이 남아 있으며, 그 중 하나가 약제 부작용과 관련한 약제의 중단과 치료 실패라고 할 수 있다.<sup>3,4</sup>

소아 청소년기 항결핵제의 부작용은 1.1%-65.7%까지 보고되고

있으며, 인종과 지역에 따라 차이가 있으나 성인보다 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>3,5</sup> 특히 항결핵제에 대한 과민반응으로 약제를 중단하는 경우는 일반 인구에서 4%-5%로 알려져 있으나, 소아 청소년에서는 정확한 통계가 없는 실정이다.<sup>6</sup> 항결핵제에 대한 과민반응은 결핵 치료 실패에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 성인에서는 항결핵제에 대한 탈감작요법을 적극적으로 시행하여 여러 사례를 보고한 바 있으나,<sup>4,7</sup> 소아에서는 국내에서 isoniazid (INH), rifampin (RFP), ethambutol (EMB)에 대한 탈감작요법을 시행한 한 건의 사례만이 보고되었다.<sup>8</sup>

저자들은 활동성 폐결핵 치료 중 INH, RFP에 대해 과민반응을 보인 청소년에서 신속 탈감작요법을 성공적으로 시행한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Correspondence to: Jihyun Kim  <http://orcid.org/0000-0001-8493-2881>

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-1035, Fax: +82-2-3410-0805, E-mail: jhlovechild@gmail.com

Received: July 25, 2015 Revised: October 2, 2015 Accepted: October 6, 2015

\*Current address: Department of Pediatrics, Myongji Hospital, Seonam University, College of Medicine, Goyang, Korea

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

## 증 례

**환자:** 17세 남자, 김OO

**주소:** 항결핵제 복용 후 발생한 전신 홍반성 발진

**현병력:** 환자는 같은 학급 친구가 결핵 진단을 받아 학교에서 폐결핵 검진을 받았다. 발열, 기침, 가래, 체중 감소 등의 증상은 없었으나, QuantiFERON 검사(QuantiFERON-TB Gold in-tube test, Quest Diagnostics Inc., Madison, NJ, USA) 양성 및 흉부 방사선촬영에서 나타난 폐 침윤 소견으로 활동성 폐결핵으로 진단받고, INH 300 mg, RFP 600 mg, EMB 800 mg, pyrazinamide (PZA) 1,500 mg을 복용하기 시작하였다. 약 복용 11일째 아침부터 얼굴과 몸통에 발진이 생기기 시작하였으며 사지와 전신에 퍼져나가는 양상이어서 다음 날부터 모든 약을 중단하였다. 약 중단 후 이틀째부터 얼굴과 상체의 발진이 호전되기 시작하여 10일 후에는 발진이 모두 사라졌으며, 약 중단 후 2주째 탈감작을 시행하기 위해 입원하였다.

**과거력:** 3세경 인두편도 절제술을 받았으며, 특별한 문제는 없었다.

**알레르기 병력:** 특이 사항 없었다.

**가족력:** 특이 사항 없었다.

**진찰 소견:** 이상 소견 없었다.

**검사 소견:** 일반혈액검사에서 혈색소 16 g/dL, 백혈구 6,680 / $\mu$ L (중성구 37.9%, 림프구 48.1%, 단핵구 8.8%, 호산구 4.8%, 호염기구 0.4%), 혈소판 247,000 / $\mu$ L였고, 간 및 신장 기능은 정상이었다. 흉부 방사선촬영에서 우측 폐 첨부의 결절성 음영이 관찰되었다.

**피부 시험:** INH, RFP 각각 2 mg/mL 농도의 1:1 원액을 준비한 후, 1:10, 1:100, 1:1,000 농도로 희석한 용액, 0.1% 히스타민, 생리식염수로 피부단자시험과 피내시험을 시행하였다. 피부단자시험에서는 모두 음성 소견을 보였으나, 피내 시험 후 15분째 판독 결과 RFP 및 INH 모두 0.2 mg/mL 농도에서 양성 소견을 나타내었다. 피내 시험 후 24시간과 72시간째 판독 결과는 음성이었다(Table 1).

**약물유발시험:** 약 중단 후 15일째, RFP에 대한 약물유발시험을 시행하였다. RFP 600 mg을 단독으로 투여한 지 90분 뒤, 전신 발진과 심한 가려움증, 기침, 구강점막 부종이 발생하였으며, 5시간 후부터 발열, 결막충혈이 발생하여 투약을 중단하였다. 2일 뒤 INH 300 mg을 단독으로 투여하였으며, 12시간 후부터 왼쪽 발목에 발진과 부종, 가려움증이 발생하여 투약을 중단하였다.

**치료 및 경과:** 약물유발시험 2일 후 발진이 모두 호전되어 RFP에 대한 탈감작요법을 시작하였다(Table 2). 탈감작요법의 초기 용량은 RFP 60 mg/mL 농도로 원액을 조제하여 원액의 60,000배 희석액인 0.001 mg/mL 용액 0.2 mL부터 시작하였으며, 아나필락시스에 대한 준비가 철저히 이루어진 환경에서 별도의 전 처치 없이 시행하였다. 12단계 투약 15분 후 입술 부종과 함께 가슴과 양 다리에 팽진과 발적이 나타났으나 20분 뒤 저절로 호전되었다. 마지막 13단계 투약 3시간 뒤 목과 양쪽 다리에 발적과 가려움증이 있었으며, 6시간 뒤 38.8°C까지 발열이 발생하였으나 chlorpheniramine을 투여한 후 호전되었다. 이후 RFP 300 mg을 1일 2회로 복용하였을 때 특별한 증상이 관찰되지 않았다. 5일간 RFP에 대한 이상 반응이 없음을 확인한 후, INH에 대하여 탈감작요법을 시도하였다(Table 3). 11단계까지 투약을 마친 후 과민반응이 관찰되지 않아 탈감작 12시간 후부터 전 처치 없이 INH 300 mg을 1일 1회 복용하도록 하였다. 3일 뒤 EMB 800 mg, PZA 1,000 mg을 추가로 복용하고 12시간 뒤 경한 발진과 소양감, 38.2°C의 발열이 있었으나 경구 항히스타민제를 복용하면서 증상이 호전되었고, 이후 증상 재발 없이 항결핵제를 유지할 수 있었다. RFP 300 mg을 1일 2회로 복용한 지 2주일이 경과하여 600 mg 1일 1회로 용량을 변경하였으나 복용 1시간 후 기침과 함께 얼굴 및 체간에 발적이 나타났다. 3일간 RFP 1일 1회 투여를 시도하였으나 동일한 증상이 반복되어 오전 450 mg, 오후 150 mg 1일 2회로 복용법을 변경한 뒤 현재까지 4개월간 별다른 부작용 없이 결핵 치료를 지속하고 있다.

**Table 1.** The result of skin test of rifampin and isoniazid

	Prick test		Intradermal test			
	Concentration (mg/mL)	15 min (mm)	Concentration (mg/mL)	15 min (mm)	24 hr (mm)	72 hr (mm)
Histamine	10	5×5	-	-	-	-
0.9% Saline	-	0×0	-	0×0	0×0	0×0
Rifampin	0.002	0×0	0.002	0×0	0×0	0×0
	0.02	0×0	0.02	0×0	0×0	0×0
	0.2	0×0	0.2	5×5	0×0	0×0
	2	0×0	2	5×5	0×0	0×0
Isoniazid	0.002	0×0	0.002	0×0	0×0	0×0
	0.02	0×0	0.02	0×0	0×0	0×0
	0.2	0×0	0.2	5×5	0×0	0×0
	2	0×0	2	5×5	0×0	0×0

**Table 2.** Oral desensitization protocol for rifampin

Step	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0	0.0002	0.0002
2	30	0.002	0.002
3	60	0.02	0.02
4	90	0.2	0.2
5	120	2	2.2
6	150	4	6.2
7	180	8	14.2
8	210	16	30.2
9	240	30	60.2
10	270	50	110.2
11	300	100	210.2
12	330	150	360.2
13	360	250	610.2

## 고 찰

약물 과민반응은 면역학적 혹은 비면역학적 기전에 의해 발생하는 약리 작용 이외의 반응으로, 상세한 병력 청취와 함께 피부시험, 혈액검사 등이 진단에 도움이 될 수 있으나 약물유발시험이 가장 정확한 진단 방법이다.<sup>9</sup> 본 증례의 환자에서 항결핵제 투여 후 나타난 피부발진이 투약 중단 후 일주일째 모두 소실되었으며, 투약 중단 후 한가지씩 약물유발시험을 시행하여 이상 반응이 나타남을 다시 확인하였으므로 INH, RFP에 대한 약물과민반응으로 진단할 수 있었다.

항결핵제에 대한 약물과민반응은 주로 피부 증상으로 나타나며 전신 증상을 동반하기도 한다. 주로 반점구진성 발진이 대표적이며, 고정약물발진, 태선양 약물발진, 두드러기, 광선피부염, DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군, 스티븐스존슨 증후군, 전신성 발진성 농포 증후군, 혈관염 등이 발생할 수 있다.<sup>3,10</sup> 문헌에 따라 차이는 있지만 항결핵제에 의한 약물과민 반응은 9%까지 보고되고 있으며, 즉시형 과민반응보다 지연형 과민반응이 더 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 본 증례의 환자는 약물 복용 후 11일 만에 발진이 생겨 병력으로 판단할 때는 지연형 과민반응이 강력히 의심되었으나, RFP에 대한 약물유발시험을 시행하였을 때 복용 후 90분째 기침, 구강점막 부종과 같은 호흡기 증상과 함께 약물발진이 생겨 지연형 과민반응과 함께 즉시형 과민반응이 동반되었을 가능성을 완전히 배제할 수 없었다. 처음에 지연형 과민반응에 가까운 증상을 보였던 환자가 이후에는 아나필락시스와 같은 즉시형 과민반응을 경험한 사례가 보고된 바 있어, 드물지만 재노출되었을 때 첫 번째 반응과 다른 양상의 과민반응으로 나타나는 것도 가능하다.<sup>12</sup> 그러나 이는 인체면역결핍바이러스 양성 환자에서 주로 나타나는 양상인데다, 우연의 일치일 가능성이 높고 서로 다른 종류의 과민반응 간의 관계를 정확히 알 수 없다는 시각도 있다.<sup>11</sup>

**Table 3.** Oral desensitization protocol for isoniazid

Step	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	30	0.1	0.1
2	60	0.5	0.6
3	90	1	1.6
4	120	2	3.6
5	150	4	7.6
6	180	8	15.6
7	210	16	31.6
8	240	32	63.6
9	270	50	113.6
10	300	100	213.6
11	330	100	313.6

약물 탈감작요법은 원인 약물을 소량 투여하기 시작하여 그 양을 늘려가며 반복적으로 노출시킴으로써 과민성을 감소시키는 방법으로 대체 약물이 없는 환자의 치료에 큰 도움이 될 수 있다.<sup>10</sup> 탈감작요법은 전통적으로 IgE 매개 즉시형 과민반응에 적용되어 왔으나 본 증례와 같이 지연형 과민반응을 보이는 경우에도 성공적으로 시행될 수 있다. 즉시형 과민반응에서 시행하는 탈감작요법에 대해서는 비만 세포가 알레르겐에 대하여 내성을 획득하는 기전이 알려져 있으나, 지연형 반응에서의 탈감작요법의 기전은 정확하게 밝혀지지 않았다.<sup>11</sup> 지연형 과민반응에 대한 탈감작요법은 약물 복용 이후 심각하지 않은 부작용을 일으킨 경우, 즉 주로 경한 피부발진과 고정약물발진인 경우에만 시행할 수 있으며, 스티븐스존슨 증후군, 독성 표피 괴사증후군과 같은 심각한 피부발진이나 약물유발성 자가면역 질환, 약물로 인하여 장기 기능이 저하되는 경우에는 금기로 되어 있다. 지연성 과민반응에서 시행하는 탈감작요법은 약물의 종류, 임상 양상 및 프로토콜에 따라 성공률에 차이를 보이는데, 일본의 성인 환자들을 대상으로 한 항결핵제의 탈감작요법에 관한 후향적 연구에서 RFP에 대한 약물 탈감작요법은 전체의 82%에서 효과적이었으며, INH의 경우도 75%까지 효과적임을 보고하였다.<sup>13</sup> 하지만 소아에서 항결핵제 탈감작요법에 대하여 대규모로 조사 연구한 자료는 거의 없고, 증례 보고 역시 페니실린에 대한 탈감작요법을 변형하여 적용시킨 경우가 대부분이다.<sup>7,14,15</sup> 항결핵제에서 잘 관찰되는 지연성 과민반응의 경우에는 탈감작 프로토콜에 대한 합의가 완전히 이루어지지 않았으므로 약물의 종류나 환자의 임상 양상에 맞추어 탈감작요법을 진행해야 한다.<sup>11</sup> 본 증례의 경우 RFP에 대해서는 약물유발시험에서 즉시형 반응에 가까운 결과를 보여 이전 RFP에 즉시형 과민반응을 보였던 환자에서 시행하였던 프로토콜을 적용하였으며,<sup>16</sup> INH에 대해서는 지연형 과민반응을 보였던 환자에서 시행하였던 프로토콜을 적용하였다.<sup>6</sup> 본 증례에서는 상대적으로 효과가 낮고 부작용이 많은 이차 항결핵제로 변경하기보다 적극적인 탈감작요법을 통해 강력한 살균효과를 가지

고 있는 일차 항결핵제 치료를 유지할 수 있도록 하였으며, 이후 항결핵제에 과민반응을 나타내는 환자들의 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 판단한다.

본 증례에서는 RFP 탈감작 후에도 600 mg 1일 1회로 복용 시에 반복적으로 피부발진, 기침, 발열 등의 증상이 나타나 용법을 300 mg 1일 2회로 변경하여야 했는데, 이는 과민반응이 투여량이나 투약 간격과 상관성이 있음을 시사하는 것이다. 이전에 보고되었던 증례에서는 RFP을 1일 1회 투여하는 경우 RFP의 반감기가 3시간으로 상대적으로 짧아서 탈감작 상태가 잘 유지되지 않기 때문으로 설명하였고, 탈감작된 상태를 유지하기 위하여 RFP 600 mg과 300 mg을 12시간 간격으로 번갈아 가면서 투약하였다.<sup>15</sup> 본 증례의 환자의 경우 INH의 반감기가 30분-5시간임에도 불구하고 탈감작된 상태가 잘 유지된 반면, RFP에서는 잘 유지되지 않았으므로 탈감작을 통한 면역 관용이 충분히 이루어지지 않은 것으로 판단되었다. 우선은 RFP 300 mg을 1일 2회로 복용하면서 2시간째에 혈중 최고 농도를 측정한 결과 약물 농도가 참고치에 근사하게 낮은 것으로 나타나 오전 450 mg, 오후 150 mg 1일 2회 요법으로 변경하였다.

과거 국내에서 결핵성 골수염이 있는 소아 환자에게 INH, RFP, EMB에 대한 탈감작을 시행한 1건의 증례 보고가 있었다.<sup>8</sup> 이 보고에서는 경구 스테로이드와 항히스타민제를 전 처치로 사용하였으나, 본 증례에서는 전 처치를 따로 시행하지 않고 탈감작에 성공하였다. 탈감작요법 시에 생길 수 있는 심각한 부작용의 위험성을 줄이기 위하여 부신 피질 호르몬제나 항히스타민제와 같은 전 처치를 고려할 수 있으나 탈감작요법의 위험성을 얼마나 감소시킬 수 있는지에 대하여는 아직 논란의 여지가 있다. 탈감작요법을 시행받은 22명의 소아에서 H1, H2 항히스타민제, 부신 피질 호르몬제와 대조약을 이용하여 무작위 대조 이중 맹검 시험을 시행한 결과 전 처치가 전신 반응의 위험을 소폭 감소시킬 수 있는 것으로 보고하였다.<sup>16</sup> 반면 다른 연구에서는 전 처치를 시행하지 않은 경우에도 심각한 전신 반응은 관찰할 수 없었고 경한 전신 반응의 위험 역시 차이가 없는 것으로 보고하였다.<sup>17</sup> 전 처치를 위해 투약하는 약물이 탈감작 과정 자체에 어떤 영향을 주는지 명확히 알려져 있지 않고 오히려 과민반응의 초기 증상을 감추어 위험할 수 있다는 보고가 있어,<sup>11</sup> 본 증례에서는 탈감작 전에 항히스타민제나 부신 피질 호르몬제를 투여하지 않고 임상적 상황에 따라 투약 여부를 결정하였으며 심각한 전신 반응 없이 탈감작요법을 시행할 수 있었다.

항결핵제에 대한 과민반응은 INH, RFP뿐만 아니라 EMB, PZA에 의해서도 나타날 수 있으므로, 저자들은 4가지 약제 모두에 대해서 각각 약물유발시험을 계획하였으나 보호자의 순응도가 낮아 EMB, PZA에 대한 약물유발시험을 시행하지 못하였다. 따라서 저자들은 우선적으로 INH, RFP 두 약제에 대하여 약물유발시험과 탈감작을 시행하였고, 이후 EMB, PZA를 복용했을 때 약물과민반응이 심한 경우에 약물유발시험을 시행하기로 계획을 수정하였다.

INH, RFP에 대한 탈감작 시행 이후 EMB, PZA를 추가적으로 복용하였을 때 2시간 내에 저절로 없어질 정도로 경미한 반응이 있었고, 다음 날 다시 복용하여도 이상 증상이 나타나지 않아 추가적인 검사와 치료 없이 약물 복용을 유지하였다.

저자들은 일차 항결핵제 2가지에 대해 과민반응을 보인 청소년 환자에서 경구 탈감작을 성공적으로 시행하였다. 약물의 필요성, 편의성과 순응도, 과민 반응의 양상 등을 고려하여 부작용의 원인이 되는 항결핵제 투여가 꼭 필요한 소아청소년에서 탈감작요법을 고려할 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- Kim HJ. Current status of tuberculosis in Korea. *Korean J Med* 2012; 82:257-62.
- Korea Centers for Disease Control & Prevention. Annual report on the tuberculosis cases notified in Korea 2013. Cheongwon: Korean Centers for Disease Control & Prevention; 2014.
- Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC, Terreehorst I, Gomes E, et al. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics in children: an extensive review. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:534-43.
- Lee AR, Kim SJ, Kim J, Park JH, Lee JK, Kim JY, et al. Successful desensitization for antitubercular drugs. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:395-9.
- Panova LV, Ovsiankina ES. Incidence of adverse reactions to chemotherapy and their types in adolescents with tuberculosis. *Probl Tuberk* 2003; (1):28-30.
- Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest* 1990;98:1518-9.
- Abadoglu O, Epoturk K, Atayik E. Rapid oral desensitization to prophylactic isoniazid. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:311-2.
- Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58:540-1.
- de Groot H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1305-9.
- Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:231-49.
- Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions: an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844-52.
- Anderson JA. Antibiotic drug allergy in children. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:656-60.
- Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T, Abe T, Nishimura K, Shishido S, et al. Desensitization therapy for allergic reactions of antituberculous drugs: evaluation of desensitization therapy according to the guideline of the Japanese Society for Tuberculosis. *Kekkaku* 2000;75:699-704.
- Hildebrand KJ, Atkinson A, Kitai I. Rifampin hypersensitivity in a 2-year-old child with successful rapid oral desensitization. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:787.
- Logsdon S, Ramirez-Avila L, Castells M, Dioun A. Successful rifampin desensitization in a pediatric patient with latent tuberculosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:404-5.
- Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedi-



cation reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy* 1994; 73:409-18.

17. Tankersley MS, Walker RL, Butler WK, Hagan LL, Napoli DC, Freeman

TM. Safety and efficacy of an imported fire ant rush immunotherapy protocol with and without prophylactic treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:556-62.