

Fluconazole 지연형 과민반응에 대한 성공적인 탈감작 사례 1예

허연정,¹ 박승우,¹ 이규선,¹ 강혜련,² 권재우^{1,3}

¹강원대학교병원 내과, ²서울대학교병원 내과, ³강원대학교병원 알레르기내과

Successful desensitization to fluconazole induced delayed hypersensitivity: A case report

Yeon-Jeong Heo,¹ Seung-Woo Park,¹ Kyu-Sun Lee,¹ Hye-Ryun Kang,² Jae-Woo Kwon^{1,3}

¹Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Chuncheon; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul; ³Department of Allergy and Clinical Immunology, Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea

Fluconazole is a triazole-based first-generation antifungal agent and has excellent effects on candidiasis and cryptococcosis. Hypersensitivity has been reported as a side effect of fluconazole. A 76-year-old female patient used fluconazole for consolidation therapy for cryptococcal meningitis, but showed delayed hypersensitivity with skin rashes and itching sensation of the whole body. For desensitization, was attempted by administering 12-step, 1:1 fluconazole solutions were administered intravenously at sequentially increasing infusion rates. After successful quick desensitization to fluconazole, fluconazole was continuously used as a consolidation therapy for cryptococcal meningitis. We herein report a case of delayed hypersensitivity reaction to fluconazole in consolidation therapy with cryptococcal meningitis who successfully completed desensitization. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:68-71)

Keywords: Desensitization, Fluconazole

서론

Fluconazole은 1세대 triazole계 항진균제로 칸디다 알비칸스, 칸디다 네오포르만스 등에 대하여 효과가 우수하며, 특히 뇌척수액 내 투과성이 매우 우수하여 크립토코쿠스 뇌수막염의 장기적인 치료에도 널리 사용되고 있는 항진균제이다.¹⁻³ Fluconazole은 비교적 안전하고 내약성이 좋지만, 위장관계 부작용이 발생할 수 있고, 드물게 발진 등의 과민반응이 보고되고 있다.⁴ 과민반응이 발생하면 원인 약제의 투여를 금지하고 대체 약제를 사용하는 것이 필요하지만, 원인 약제가 치료에 필수적이고 대체 약제가 없는 경우 탈감작을 시도한다. Fluconazole의 경우 즉시형 과민반응에 대한 탈감작이 보고되어 있으나 지연형 과민반응에 대한 탈감작 사례는 아직 보고가 없다.

저자들은 장기간의 fluconazole 치료가 필요한 크립토코쿠스 뇌수막염 환자에서 발생한 fluconazole 지연형 과민반응에 대하여 급

속 탈감작을 통해 성공적으로 투약한 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 76세, 여자

주소: 8일 전부터 발생한 발진

현병력: IgA 신장병증(class IV)으로 12주간의 전신스테로이드 사용 후 발생한 발열로 시행한 혈액배양검사서서 크립토코쿠스 네오포르만스가 동정되었으며, 이후 발생한 두통으로 시행한 뇌척수액 검사에서도 크립토코쿠스 네오포르만스가 동정되어 크립토코쿠스 뇌수막염으로 진단되었다. 유도 요법으로 amphotericin B와 flucytosine 복합 요법을 3주간 사용하였으며, 이후 강화 요법으로 fluconazole 투약을 시작하였다. Fluconazole 투여 시작 8일 후 발열 등으로 폐렴 진단하여 항생제(meropenem, vancomycin, levo-

Correspondence to: Jae-Woo Kwon <https://orcid.org/0000-0003-1639-3606>
Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea
Tel: +82-33-258-9370, Fax: +82-33-258-2404, E-mail: legent@hanmail.net
Received: April 15, 2017 Revised: August 2, 2017 Accepted: September 8, 2017

© 2018 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/>).



Fig. 1. Clinical features of the fluconazole-induced delayed type hypersensitivity. There was diffuse patch eruption involving the trunk (A) and extremities (B) with itching and blanching, which continued for several days.

floxacin)를 투약하기 시작하였으며, fluconazole 투여 15일 후 몸 전체에 다양한 크기의 반점 양상 발진이 나타났다. 발진은 가려움을 동반하였고 복부부터 시작하여 등, 다리까지 몸 전체로 퍼졌으며 수일간 지속되었다(Fig. 1).

과거력: 부신피질 기능저하증, 약물 이상반응 병력 없음

가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 혈압은 140/90 mmHg, 분당 맥박 수 86회, 분당 호흡 수 18회, 체온 37.2°C, 산소포화도(SpO₂) 96%였으며, 만성 병색이었고 의식은 명료하였다. 두경부 검진상 특이 소견 없었고, 흉부 청진상 호흡음 정상이었으며 심음도 규칙적이었다. 경부, 액와부 및 서혜부 림프절은 촉진되지 않았고, 복부 검진상 장음은 정상이었으며, 압통이나 반발통은 없었으며, 간이나 비장의 비대도 없었다. 피부의 전신에 다양한 크기의 반점 양상발진이 있으면서 blanching test 양성이었다. 하지의 함요부종이나 늑골척추각 압통은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 3,600/μL, 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판 101,000/μL였으며, 백혈구 감별계산상 호중구 47%, 림프구 19%, 단핵구 6%, 호산구 28% (1,008/μL), 호염구 0%였다. aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 34/37 U/L, alkaline phosphatase/ggamma-glutamyl transferase 349/1,070 U/L, 총빌리루빈 1.0 mg/dL, blood urea nitrogen/creatinine 42.9/1.1 mg/dL, Na/K/Cl 140/3.6/100 mEq/L였다.

임상 경과 및 치료: 항생제에 의한 발진을 의심하여 투약하던 vancomycin, levofloxacin, meropenem을 중단하였고, 대신 ceftazidime를 사용하며 6일간 관찰하였으나 발진의 호전이 없었고, 이후 ceftazidime도 중단하고 5일간 관찰하였으나 발진은 악화되는 양상을 보였다. 따라서, fluconazole에 의한 과민반응을 의심하여 fluconazole을 중단하였고, 이후 피부병변이 호전되는 양상을 보여 임상적으로 fluconazole에 의한 지연형 과민반응으로 판단하였다. Fluconazole 투여로 발생할 과민반응을 예방하기 위하여 fluconazole 중단 5일째 탈감작 요법을 시행하였다. 목표 용량 1일 400 mg이었다. 탈감작을 위해 1.6 mg/dL 농도(1:1)의 fluconazole 수용액

Table 1. The preparation of 1-bottle solution used in the rapid desensitization protocol

Fluconazole (mg)	DW (mL)	Preparation protocol	Concentration (mg/mL)
400	250	400 mg+DW 250 mL	1.6

DW, dextrose 5% water.

Table 2. Desensitization protocol used in the current case of the fluconazole-induced delayed hypersensitivity

Infusion rate (mL/hr)	Duration (min)	Dose (mg)	Volume (mL)
0.1	15	0.04	0.025
0.2	15	0.08	0.050
0.5	15	0.20	0.125
1.0	15	0.40	0.250
2.5	15	1.00	0.625
5.0	15	2.00	1.250
10	15	4.00	2.500
25	15	10.0	6.250
50	15	20.0	12.500
100	15	40.0	25.000
150	15	60.0	37.500
250	39.5	262.3	163.925
Total	204.3	400.0	250.0

250 mL를 만들었다(Table 1). 1:1 수용액을 0.10 mL/hr의 속도로 15분간 fluconazole 총 0.04 mg을 정맥 내로 투여하였다. 정맥 내 투여 이후 이상반응이 없는 것을 확인한 후에 속도를 올려 0.20 mL/hr의 속도로 15분간 fluconazole 총 0.08 mg을 투여하였다. 이렇게 순차적으로 0.10 mL/hr에서 250 mL/hr까지 주입속도를 높였다(Table 2). 각 단계별로 별다른 증상이 없음을 확인한 후 다음 단계로 진행하여 탈감작을 마쳤다. 탈감작 24시간 후에 경구 fluconazole 400 mg을 투여하였으며 그 이후로 24시간 간격으로 하루 한 번 fluconazole 400 mg을 유지하였다. 항히스타민제의 전처치는 시행하지 않았고, 탈감작 기간 및 투여한지 약 2주까지 관찰한 결과 가려움증이나 피부발적과 같이 과민반응이 의심되는 증상은 관찰되지 않아 성공적으로 목표 용량의 fluconazole 복용을 유지할 수 있었다.

고 찰

이 증례에서는 주사제를 이용한 급속 탈감작(rapid desensitization)을 통해 fluconazole에 의한 지연형 과민반응을 간편하고 효과적으로 예방하였다.

탈감작 요법은 원인 항원을 극소량부터 조금씩 증량하면서 목표 용량까지 양을 늘려 숙주의 면역 감시를 피하여 과민반응 없이 투여할 수 있게 하는 것이다. 보통 아나필락시스를 포함한 즉시형 과민반응에서 사용되어 왔으나 최근 지연형 과민반응에서도 효과적인

인 탈감작 사례가 발표되고 있다.⁵⁻⁹ 지연형 과민반응은 시간에 따른 기준으로 약물 투약 1시간 이후에 나타나는 반응을 말하며 일반적으로 12시간에서 24시간 이후에 나타나고, 기전적으로는 T 세포에 의해 매개되는 IV형 과민반응을 말한다. 지연형 과민반응에는 발진 등 경증부터 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증후군(toxic epidermal necrolysis) 등의 중증 피부유해반응(severe cutaneous adverse reaction)이 있다. 중증 피부유해반응의 경우에서 소량의 원인 약제에 노출되더라도 심각한 증상이 나타날 수 있기 때문에, 지연형 과민반응의 탈감작은 경증의 반응에서만 시도된다.⁵ 지연형 반응에 대한 탈감작 기전은 잘 알려져 있지 않으나, Teraki와 Shiohara¹⁰는 allopurinol에 의한 고정 발진 부위에서 탈감작 후에 CD8⁺ T 세포는 감소하는 반면, CD25⁺CD4⁺ T 조절 세포가 유의하게 증가함을 보고하여, 탈감작을 통하여 T 조절 세포가 지연형 과민반응을 억제할 수 있음을 시사하였다. 지금까지 국내에서는 항결핵제와 트리메토프림-설파메톡사졸에 의한 지연형 반응에서 성공적인 탈감작 요법이 보고되었다.⁷⁻⁹ 일반적으로 탈감작 요법은 수일이 소요되는데,⁷ 최근에는 급속 탈감작 요법을 통하여 수시간에 걸쳐 탈감작을 시행한다.⁹ 지연형 반응에 대해서도 급속 탈감작 요법을 시도하고 있는데, 국내에서도 트리메토프림-설파메톡사졸의 지연형 반응에 대하여 성공적인 급속 탈감작 사례가 보고되었다.⁹

이전에 보고된 fluconazole 탈감작 사례는 즉시형 과민반응에 대한 것으로 크립토코쿠스 뇌수막염이 발생한 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 환자와 크립토코쿠스 폐렴이 발생한 AIDS 환자에서 각각 15일과 3일에 걸쳐 탈감작 요법을 시행하였으며,^{11,12} 천식 치료를 하면서 구강 칸디다증이 반복되는 환자에서 3시간여에 걸쳐 급속 탈감작을 시행한 사례가 보고되었다.¹³ 이 증례의 환자는 IgA 신장병증으로 고용량 전신스테로이드 투약 이후 발생한 크립토코쿠스 뇌수막염으로 3주간 liposomal amphotericin B를 사용하였고, 이후 fluconazole 투약을 시작하지 15일 후에 다양한 크기의 홍반성 피부병변이 전신에 나타났으며 수일간 지속되어 지연형 반응에 합당하였다. 그러나 이 증례는 fluconazole 중단이 어려운 위급한 상황으로 원인 확인을 위한 유발검사는 시행하지 않았다. 지연형 발진의 경우 철폐검사의 경우 표준화된 방법이 없으며 민감도가 낮은 것으로 알려져 있고,^{14,15} 실험실 검사의 경우 아직 임상에 널리 사용되지 않고 있어 일반적으로 임상에서 사용할 수 있는 원인 감별 검사는 유발검사가 유일하다. 그러나 유발검사는 의심되는 약제를 중단하고 피부병변이 호전된 후 시행할 수 있어 검사를 위해서는 해당 약제를 중단하고 상당기간 경과를 관찰하는 것이 필요하다. 이 증례에서는 원인 감별을 위한 유발검사를 시행하지 못하였으나 피부병변이 발생하였을 때 사용중인 약제는 항생제(vancomycin, levofloxacin, meropenem)와 fluconazole 두 가지였으며, 항생제를 중단하고 10일간 피부병변의 호전이 없었고, fluconazole 중단 후 5일간 피부병변이 호전되는 것을 관찰하여

fluconazole에 의한 지연형 과민반응으로 판단하였다. 또한 fluconazole 급속 탈감작 요법 후에는 피부병변이 나타나지 않았으며, 이후 입원 경과 중 levofloxacin, meropenem 등의 항생제를 사용하였음에도 피부병변은 나타나지 않았다.

Fluconazole은 수용성이며 경구 투여 시 90% 이상이 신속하게 체내에 흡수된다. 조직과 체액 내 약물 농도가 높으며 특히 혈관-뇌장벽 투과성이 매우 우수하고 뇌척수액 중 농도가 높아 크립토코쿠스 뇌수막염 치료에 효과적이다.^{2,3,16} 크립토코쿠스 뇌수막염 치료의 경우 강화 요법 및 유지 요법으로 사용되어 1년 이상을 투약한다.² Fluconazole은 변화하지 않은 채 주로 소변을 통해 배설되며 정상 신기능 시 반감기는 25-30시간으로 매우 길어 하루 한 번 투여가 가능하다.¹⁶ 이 증례와 같이 지속적으로 사용하고 있던 약제에 대하여 탈감작을 하는 경우, 일정 기간 중단한 후 탈감작하는 것이 필요한데, 어느 정도 기간을 중단해야 하는지 연구된 바는 없다. 다만 일반적으로 탈감작 요법 이후에 해당 약제는 매일 투약되는 것을 원칙으로 하는데, 2일 정도 투약을 하지 않는 경우는 다시 탈감작을 하는 점, 그리고 일반적으로 반감기의 4배 기간 동안 투약되지 않는 경우 다시 탈감작을 하는 점을 참고하여, 이 증례에서는 fluconazole 반감기의 4배인 5일간 투약을 중단한 후 탈감작을 시작하였다.

이 증례는 fluconazole 경구제에 의한 지연형 과민반응이 의심되는 환자로 원인의심 약제가 치료에 필수적이며 효과적인 대체약이 없는 사례였다. 이에 저자들은 경구 fluconazole 주사제를 사용하여 급속 탈감작 요법을 시행 후 경구제로 전환하여 과민반응 없이 투약을 유지한 사례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62:e1-50.
2. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2010;50:291-322.
3. Arndt CA, Walsh TJ, McCully CL, Balis FM, Pizzo PA, Poplack DG. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. The Journal of infectious diseases 1988;157:178-80.
4. Sugar AM, Saunders C. Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1988;85:481-9.
5. 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.
6. Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethox-

- azole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:241-4.
7. Kim S, Lim KH, Kang MG, Park HK, Cho SH, Min KU, et al. Successful desensitization of trimethoprim-sulfamethoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia* osteomyelitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:218-21.
8. 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.
9. Yoon D, Ahn H, Kim SY, Hwang SJ, Park HK, Kang HR. Successful rapid desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole-induced delayed hypersensitivity. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:155-8.
10. Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: the presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology* 2004;209:29-32.
11. Craig TJ, Peralta F, Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:845-6.
12. Jariwala S, Vernon N, de Vos G. A novel method of desensitization for fluconazole hypersensitivity in a patient with AIDS. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:542-3.
13. Randolph C, Kaplan C, Fraser B. Rapid desensitization to fluconazole (Diflucan). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:616-7.
14. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209-16.
15. Hassoun-Kheir N, Bergman R, Weltfriend S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions. *Int J Dermatol* 2016; 55:1219-24.
16. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 3: S318-26.