

# 이트라코나졸(itraconazole)액의 첨가물에 의해 발생한 지연형 두드러기 및 혈관부종 1예

김수영, 최길순, 김희규, 김제훈, 김철수, 양정욱, 유가인, 이진영

고신대학교 의과대학 내과학교실

## Delayed onset urticaria and angioedema caused by components of itraconazole solution

Soo-Young Kim, Gil-Soon Choi, Hee-Kyoo Kim, Je Hun Kim, Cheol Su Kim, Joung Wook Yang, Ga In You, Jin Young Lee

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Itraconazole, new triazole agent with a broader antifungal spectrum than fluconazole, has been prescribed widely in the treatment and prophylaxis for fungal infection. Itaconazole has been reported to have gastrointestinal disturbance (4%) and headache (1%) as its most common side-effects. However, allergic reactions caused by this drug are rare. A 53-year-old woman with myelodysplastic syndrome received prophylactic antibiotic therapy including itraconazole solution before chemotherapy. She complained of hive on the face with angioedema at 6 hours after taking them. The symptoms were more aggravated on the next day and reversed by stopping itraconazole solution and injection of antihistamine and steroids. Skin prick tests with itraconazole solution, itraconazole tablet, and ketoconazole showed all the negative responses. The oral challenge test with itraconazole solution was performed and resulted in urticaria and angioedema 6 hours later. Next, the oral challenge test with intraconazole tablet was performed and showed negative response. The patient was finally diagnosed as adverse reaction by additives contained intraconazole solution. We report, a case of delayed onset urticaria and angioedema caused by components of itraconazole solution. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:138-141)

**Keywords:** Itraconazole, Urticaria, Angioedema, Delayed hypersensitivity

### 서 론

이트라코나졸(itraconazole)은 1980년대에 개발된 새로운 트리아졸(triazole)계 항진균제로 플루코나졸(fluconazole)에 비해 효과와 안전성이 뛰어나 진균 감염에 대한 치료뿐만 아니라, 항암 약물 치료 전 예방적 항진균제로도 흔히 사용된다.<sup>1)</sup> 특히, 이트라코나졸액은 알약 제제보다 생체 이용률이 높아 주사제와 함께 널리 사용되고 있다. 이트라코나졸의 흔한 부작용으로는 위장관계 증상(4%)이나 두통(1%) 등이 있으며, 약물알레르기반응으로 광과민성이나 농포성 발진 등이 보고되고 있으나 상대적으로 매우 드문 것으로 알려져 있다.<sup>2,3)</sup> 이에 본 저자들은 이트라코나졸액을 복용한 후 두드러기 및 혈관부종이 발생한 환자를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 자:** 53세 여자, 이OO

**주 소:** 얼굴 및 목에 발생한 두드러기와 얼굴 부종

**현병력:** 골수 이형성 증후군을 진단 받고 항암 치료 전 감염 예방 목적으로 itraconazole (sporanox oral solution, Janssen Pharmaceutical N.V., Beerse, Belgium), acyclovir (zovirax, Dong-A Pharm, Seoul, Korea), sulfamethoxazole and trimethoprim (septrin, Sam Il Pharm, Seoul, Korea) 및 ciprofloxacin (cirok, Korea United Pharm, Seoul, Korea)을 투여 받았다. 환자는 상기 약물을 복용하고 약 6시간 뒤 왼쪽 얼굴과 목에 두드러기와 얼굴 부종이 발생하였다. 다음 날 동일한 약을 복용하였으며 두드러기와 함께 일

Correspondence to: Gil-Soon Choi

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel: +82-51-990-6162, Fax: +82-51-990-6153, E-mail: soonichoi@gmail.com

Received: September 25, 2013 Revised: October 13, 2013 Accepted: October 24, 2013

© 2014 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/3.0/>).

굴 부종이 더 심해져 약물을 중단하였고, 항히스타민제와 스테로이드제를 투여 후 증상은 호전되었다. 2년 전 족부 백선 치료를 위해 항진균제를 복용할 당시 두드러기가 발생하여 약물 복용을 중단한 적이 있다고 하여 항진균제를 제외한 나머지 약을 순차적으로 투여하였으며 이상 반응이 발생하지 않아 항진균제인 이트라코나졸액에 의한 알레르기반응이 의심되었다. 항암 치료를 위해 항진균제의 예방 투여가 꼭 필요한 환자였기에 이에 대한 검사 및 치료를 위해 본원 알레르기 내과로 의뢰되었다.

**과거력:** 다른 알레르기질환이나 고혈압, 당뇨병 등의 병력은 없었다.

**가족력:** 특이사항 없었다.

**사회력:** 특이사항 없었다.

**진찰 소견:** 증상 발생 당시 활력 징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 수 90회/min, 호흡 수 20회/min, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였으나, 얼굴과 목 부위에 두드러기와 눈과 입 주변의 부종이 관찰되었다. 흉부 청진상 수포음 및 천명음은 들리지 않았고, 심음은 정상이었다. 복부 진찰 및 신경학적 검사는 특이사항 없었다.

**검사실 소견:** 말초혈액검사에서 백혈구 수  $3,100/\text{mm}^3$  (중성구, 37%; 호산구, 0.1%), 혈색소 9.7 g/dL, 헤마토크리트 28.2%, 혈소판 수는  $252,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈액검사상 간기능, 신장기능검사 및 일반 노화학검사는 정상 소견이었다. 혈청 총 immunoglobulin E (IgE)는 35.3 IU/mL (참고치 0–300 IU/mL)였고 항핵항체(antinuclear antibody)는 음성이었으며 C4와 C1 esterase inhibitor는 정상이었다. 흔한 흡입성 항원에 대한 피부단자시험은 음성이었으며 심전도와 단순 흉부 촬영에서 이상 소견은 없었다.

**피부반응시험 및 경구유발시험:** 증상이 사라진 이후 항히스타민제를 일주일간 중단하고 항진균제 알레르기에 대한 검사를 진행

하였다. 병력상 증상을 유발한 것으로 의심되는 약물인 이트라코나졸액(sporanox oral solution), 동일 성분의 알약제제(itra, Han Mi Pharm, Seoul, Korea), 그리고 플루코나졸(diflucan dry syr, Il Yang Pharm, Seoul, Korea)에 대한 검사를 시행하였다. 각 약물들은 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 10 mg/mL의 농도로 만들었으며, 양성 대조액으로 히스타민(1 mg/mL)을, 음성 대조액으로 생리식염수를 사용하여 피부단자 및 피내 시험을 시행하였으나 모두 음성 소견을 보여 환자의 동의로 경구유발시험을 진행하였다(Table 1). 먼저 이트라코나졸액(sporanox oral solution)을 이용하여 경구유발시험을 시행하였다. 10 mL의 이트라코나졸액(100 mg의 이트라코나졸)을 복용하고 10분, 30분 후에 혈압과 폐기능을 측정하고 증상 유무를 관찰하였다. 이상 반응이 없어 20 mL의 이트라코나졸액을 복용하고 10분, 30분, 1시간, 3시간째 각각 혈압과 폐기능을 측정하며 증상 유무를 관찰하였으나 특이 소견 없었다. 총 30 mL의 이트

**Table 1.** Oral provocation test with itraconazole solution

Drug	Response
Sporanox oral solution 10 mL (100 mg of itraconazole)	
10 min	(-)
30 min	(-)
Sporanox oral solution 20 mL (200 mg of itraconazole)	
10 min	(-)
30 min	(-)
1 hr	(-)
3 hr	(-)
4 hr	Skin itching on neck and face
6 hr	Hive on the face with angioedema



**Fig. 1.** Oral challenge test with itraconazole solution. (A, B) Urticaria on neck and face developed 6 hours after taking total 300 mg of itraconazole solution.

라코나졸액(300 mg의 이트라코나졸)을 복용하고 4시간 뒤 볼 및 목에 소양감이 시작되었고 6시간 뒤에 목과 얼굴 부위에 두드러기 및 부종이 관찰되었다(Fig. 1). 스테로이드 및 항히스타민제 정주 후 상기 증상은 호전되었으며, 3일 후 추가적으로 알약제제의 이트라코나졸과 플루코나졸에 대한 경구유발시험을 시행하였으나 음성 반응이었다.

**치료 및 경과:** 환자의 병력과 경구유발시험 결과를 바탕으로 환자는 이트라코나졸액, 특히 이트라코나졸을 액화시키기 위한 첨가 물질과 관련하여 나타난 지연성 두드러기 및 혈관부종으로 진단하였다. 이후 항암 치료 시 예방적 항진균제로 이트라코나졸액 대신 알약 제제를 사용하도록 하였으며, 이상 증상은 나타나지 않았다.

## 고 찰

이트라코나졸(Itraconazole)은 트리아졸(triazole)계 항진균제로 이미다졸(imidazole)계인 기존의 케토코나졸(ketoconazole)에 비해 cytochrome p450 14- $\alpha$ -demethylase에 높은 특이성을 가져 생체 sterol 합성에 영향을 덜 미치며 대체로 안전한 약으로 알려져 있다. 또한, 대표적 트리아졸계인 플루코나졸(fluconazole)보다는 광범위한 항진균 범위를 가져 피부사상균, 효모균, 아스페르길루스균, 파라코시디오이데스, 브라질리엔스균 등 다양한 진균 감염에 효과적이며, 특히 높은 지질 친화력으로 인해 생체조직 깊숙한 곳까지 축적되어 표재성 및 심재성 사상균증에 탁월한 약효를 갖는 약물이다.<sup>1,2,4,5)</sup> 현재, 이트라코나졸은 알약, 액체 그리고 주사제의 세가지 형태로 사용되고 있다. 알약의 경우 체내에서 분해 및 용해 과정을 거치므로 생체 이용률이 상대적으로 낮아, 생체 이용률을 높이고 흡수가 용이하도록 하기 위해 주사제와 함께 경구용 액체가 개발되었다.<sup>6)</sup> 하지만, 이트라코나졸은 약한 염기성(pKa 3.7)이며, 물에 매우 난용성으로 액체화하기 쉽지 않아 특별한 가용화 기술을 요하기 때문에 액체제제로는 유일하게 sporanox oral solution 만이 시판되고 있으며,<sup>1)</sup> 알약 제제보다 구강 및 식도 칸디다증(oral or esophageal candidiasis)의 예방 및 치료에 더 많이 사용되고 있다. 일반적으로 이트라코나졸에 의한 부작용은 비교적 드문 편이며 오심, 구토, 복통, 설사 등의 위장관계 장애(2.7%–4%)와 두통(1%)이 가장 빈번하게 발생한다.<sup>3,7-9)</sup> 약물알레르기반응은 드물며, 특히 두드러기와 같은 IgE 매개 반응은 더 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>10)</sup> 알레르기반응으로는 광과민성 발진이나, 약진, 농포증 등이 주로 보고되고 있으며,<sup>11)</sup> 국내에서는 족부 백선 치료로 사용한 이트라코나졸 알약에 의해 급성 전신성 농포성 발진이 1예,<sup>12)</sup> 약진으로 의심되는 1예가 보고되었다.<sup>13)</sup> 문헌 고찰에 따르면, 이트라코나졸액 내 첨가 성분에 의한 알레르기반응은 따로 보고된 바는 없다. 본 증례에서 첨가 성분 각각에 대해 유발시험을 시행하지 않았기에 첨가물 자체를 원인 물질로 단정지를 수는 없으나,

이트라코나졸 알약을 이용한 유발시험에서는 특이 반응이 없었던 점으로 보아 이트라코나졸을 액화시키기 위해 첨가된 성분과 관련하여 알레르기반응이 일어난 것으로 사료된다. Sporanox oral solution은 이트라코나졸과 함께 hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, sorbitol, propylene glycol, hydrochloric acid, cherry flavour, caramel flavour, saccharin sodium, sodium hydroxide의 첨가물이 포함되어 있는 것으로 알려져 있다. 환자의 병력상 이트라코나졸액에 첨가된 cherry flavour와 caramel flavor 성분에 대해서는 특이 사항이 없어 이에 의한 가능성은 낮을 것으로 사료된다. Propylene glycol은 약물이나 화장품에 많이 포함되는 물질로 부작용은 드물며, 알레르기반응으로는 접촉성 피부염이 보고되고 있다.<sup>14,15)</sup> 본 증례에서 propylene glycol이 포함된 화장품을 사용했을 때 특이 증상은 없었다. 첨가 성분 중 cyclodextrin은 약물 복합체(drug complex)를 형성하여 약을 안정화시키고 용해도를 증가시키며 약물의 방출(release)을 조절하고 약의 맛을 없애기 위해 많이 사용되는 물질로, cyclodextrin inclusion complexes 형성을 통해 약물의 구조적 속성이 변화될 수 있어 cyclodextrin 자체뿐만 아니라, 구조적 변화에 의한 알레르기반응에 관여할 가능성도 제기되고 있다.<sup>16)</sup> Sorbitol은 6가 알코올의 일종으로 단맛을 내며 연소성과 흡습성이 높고 물이나 알코올에 잘 녹아 식품 첨가제를 비롯하여 치약, 화장품, 의약품 등에 광범위하게 사용된다. 주된 부작용은 소화기계 증상으로 알려져 있으며, 알레르기반응은 매우 드문 것으로 보고되고 있지만, 최근 화장품이나 연고제에 유화제로 첨가된 sorbitol이 접촉성 알레르기를 일으키는 것으로 보고되고 있다.<sup>17)</sup>

약물알레르기의 경우 병력청취를 바탕으로 피부반응시험이나 혈중 특이 IgE 측정, 유발시험을 통해 진단을 하게 되는데, 기존의 증례에서 확진을 위한 추가적 검사가 진행되지 않았던 반면 본 증례에서는 의심되는 약제에 대해 유발시험을 통해 확진을 한 점에서 의미를 가진다.

이트라코나졸에 의한 두드러기 발생기전은 알려진 바가 없다. 외국에 2예 보고되어 있으나 본 증례처럼 피부단자시험에서도 음성을 보였으며, 혈중 특이 IgE가 발견되지 않았다.<sup>18,19)</sup> 일반적으로 두드러기와 같은 제1형 과민 반응에는 알레르겐 노출 후 10분 내에 시작하여 1-3시간 내에 끝나는 조기반응과 6-12시간에 최고조에 다다른 후 24-48시간 내에 좋아지는 후기반응(late phase reaction)이 있다. 조기반응은 전형적으로 비만 세포의 탈과립과 미리 형성되어 있던 매체의 분비에 의해 발생하는 반면, 후기반응은 호산구, 호염기구, T림프구 등 여러 염증 세포에서 분비되는 화학 주성 매개체, 싸이토카인과 세포 독성 물질에 의해 발생한다.<sup>20)</sup> 국외에서 보고된 증례는 약물 복용 후 2시간 내에 증상이 발생한 즉시형 반응이었다. 하지만, 본 증례의 경우 환자의 증상이 발생한 시간이 약물 복용 후 4-6시간인 것으로 보아, 즉시 반응 없이 발생한 제1형 면역반응의 후기반응으로 생각해볼 수 있다. 많은 경우 즉시 반응이 동반



되는 경우가 많으나, 이 환자의 경우 후기반응만 발생하였던 경우로 즉시 반응이 동반된 약물알레르기보다 더 주의가 필요하다.

항진균제에 의한 두드러기의 경우 약제 상호간의 교차반응은 보고된 바가 없다. 하지만, IgE 매개 반응의 경우 약제들간의 구조적 유사성으로 인한 교차반응이 알려져 있으며, 고정 약진 반응에서는 이트라코나졸과 플루코나졸의 교차반응이 보고된 바 있다. 따라서, 구조적으로 유사한 트리아졸계인 플루코나졸과 이트라코나졸 사이의 교차반응 가능성에 대해서는 주의가 필요할 것으로 판단된다. 본 증례의 경우는 이트라코나졸을 액화시키기 위한 물질에 의한 것으로 사료되어 다른 항진균제와의 교차반응은 확인할 수 없었다.

이트라코나졸은 대체로 안전한 약으로 알려져 있어 족부 백선뿐 만 아니라 진균 감염의 치료 및 예방에 흔히 사용되는 약으로 드물지만 알레르기반응이 발생할 수 있음을 인지할 필요가 있다. 또한, 동일한 약일지라도 본 증례의 경우처럼 약의 첨가 성분과 관련하여 알레르기반응이 일어날 수 있음을 고려할 필요가 있다.

## REFERENCES

- De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs* 2001;61 Suppl 1:27-37.
- Bodey GP. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 1992;14 Suppl 1:S161-9.
- Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:561-6.
- Degreef H. New antifungal agents in the treatment of superficial dermatomycoses. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:21-31.
- Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1-8.
- Hostetler JS, Hanson LH, Stevens DA. Effect of cyclodextrin on the pharmacology of antifungal oral azoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:477-80.
- Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, Orav JE, Chan AK. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:791-8.
- Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust* 2007;187:404-9.
- Amichai B, Grunwald MH. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents: terbinafine, fluconazole, and itraconazole. *Int J Dermatol* 1998;37:410-5.
- Gupta A, Lambert J, Revuz J, Shear N. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycoses. *Eur J Dermatol* 2001;11:6-10.
- Batinac T, Zamolo G, Troselj-Vukie B, Biljan D, Petranovic D, Kujundzic M. Maculopapular eruption secondary to itraconazole. *Coll Antropol* 2008;32:649-51.
- Kang MC, Kim SA, Lee KS, Cho JW. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by itraconazole. *Korean J Dermatol* 2009;47:1098-101.
- Kim SI, Park TH, Yoo JH, Kim KJ. A case of drug eruption caused by itraconazole. *Korean J Dermatol* 1999;31:1700-2.
- Gonzalo MA, de Argila D, García JM, Alvarado MI. Allergic contact dermatitis to propylene glycol. *Allergy* 1999;54:82-3.
- Sowa J, Suzuki K, Tsuruta K, Akamatsu H, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from propylene glycol ricinoleate in a lipstick. *Contact Dermatitis* 2003;48:228-9.
- Baldo BA, McDonnell NJ, Pham NH. Drug-specific cyclodextrins with emphasis on sugammadex, the neuromuscular blocker rocuronium and perioperative anaphylaxis: implications for drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1663-78.
- Asarch A, Scheinman PL. Sorbitan sesquileate: an emerging contact allergen. *Dermatitis* 2008;19:339-41.
- Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Urticaria and angioedema due to itraconazole. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:403.
- Martínez-Alonso JC, Domínguez-Ortega FJ, Fuentes-Gonzalo MJ. Urticaria and angioedema due to itraconazole. *Allergy* 2003;58:1317-8.
- Reshef A, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM, Norman PS. The pattern and kinetics in human skin of erythema and mediators during the acute and late-phase response (LPR). *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 1):678-87.