

# 트리메토프림-설파메톡사졸 탈감작요법으로 치료에 성공한 *Stenotrophomonas maltophilia* 골수염 1예

김수정<sup>1,2,3</sup>, 임경환<sup>1,3,4</sup>, 강민규<sup>1,3,4</sup>, 박한기<sup>1,3</sup>, 조상현<sup>1,3</sup>, 민경업<sup>1,3</sup>, 김세훈<sup>1,3,4</sup>, 장윤석<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>경북대학교 의학전문대학원 내과학교실, <sup>3</sup>서울대학교 의과대학 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소,

<sup>4</sup>분당서울대학교병원 알레르기내과

## Successful desensitization of trimethoprim-sulfamethoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia* osteomyelitis

Sujeong Kim<sup>1,2,3</sup>, Kyung-Hwan Lim<sup>1,3,4</sup>, Min-Gyu Kang<sup>1,3,4</sup>, Han-Ki Park<sup>1,3</sup>, Sang-Heon Cho<sup>1,3</sup>, Kyung-Up Min<sup>1,3</sup>, Sae-Hoon Kim<sup>1,3,4</sup>, Yoon-Seok Chang<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu; <sup>3</sup>Institute of Allergy and Clinical Immunology, Medical Research Council, Seoul National University College of Medicine, Seoul;

<sup>4</sup>Division of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

*Stenotrophomonas maltophilia* is an emerging pathogen associated with morbidity and mortality in hospitalized patients. The treatment of *S. maltophilia* infection is challenging because clinical isolates are frequently resistant to most antimicrobial agents except trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX). *S. maltophilia* osteomyelitis is a rare disease and requires a prolonged treatment with TMP-SMX. Here, we report an interesting case of a patient with *S. maltophilia* osteomyelitis who developed a delayed hypersensitivity reaction during TMP-SMX treatment and successfully treated after desensitization. TMP-SMX desensitization should be considered in patients with hypersensitivity to TMP-SMX, especially when there are no effective alternative drugs in *S. maltophilia* infection. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:218-221)

**Keywords:** Immunologic desensitization, Hypersensitivity, Trimethoprim-sulfamethoxazole combination, *Stenotrophomonas maltophilia*

## 서론

*Stenotrophomonas maltophilia*는 주변 환경에서 흔히 발견되는 균주로 최근 수년간 여러 임상 검체에서의 분리율이 눈에 띄게 증가하는 양상을 보이고 있으며, 특히 원내 감염의 주요한 원인으로 보고되고 있다. 균혈증을 비롯하여 호흡기 감염, 심내막염, 중추신경계, 요로 감염 및 피부, 연조직 감염 등 다양한 장기에 감염을 일으킬 수 있지만, 골과 관절부위 감염의 경우는 드문 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> *S. maltophilia*는 여러 항생제에 대해 내재적인 내성을 가지고 있어 적절한 항생제 선택에 어려움이 있으며, 이러한 가운데 트리메

토프림-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX)은 대부분 감수성을 나타내며, *S. maltophilia* 감염에 효과적인 치료약제로 사용되고 있다. 그러나, TMP-SMX 치료 도중 human immunodeficiency virus (HIV) 감염 환자에서는 30%~50%, 그 외 환자에서는 충분한 연구 결과가 없지만 약 3% 정도에서 두드러기, 피부 발진과, 발열, 혈액학적 이상을 포함한 전신 반응, 스티븐슨-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 용해증과 같은 중증 피부 반응까지 다양한 과민 반응의 발생이 보고되고 있으며, 이로 인해 대체 약제의 선택이 제한적인 상황에서 탈감작요법을 고려하게 된다.<sup>2-4)</sup>

HIV 감염 환자에서 기회 감염의 치료 및 예방을 위해 TMP-

Correspondence to: Yoon-Seok Chang

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7023, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: addchang@snu.ac.kr

Received: October 1, 2013 Revised: March 1, 2014 Accepted: March 5, 2014

© 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/>).

SMX 탈감작요법을 시행한 증례는 보고가 있지만, *S. maltophilia*에 의한 드문 감염인 골수염에 대한 TMP-SMX 치료 도중 발생한 지연성 과민 반응에 대하여 탈감작요법을 통해 성공적으로 치료한 사례는 현재까지 우리나라에 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 다음의 흥미로운 증례와 탈감작요법을 소개하고자 한다.

## 증 례

**환자:** 지○현, 남자 42세

**주소:** 2주 전부터 발생한 전신 피부 발진

**현병력:** 내원 8개월 전 외상 후 발생한 우측 발꿈치뼈(calcaneus) 골절에 대해 수술적 치료 후에 지속되는 통증과 염증 소견으로 내원하여 재수술을 시행하였다.

수술 당시 검체배양검사서에서 Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*가 동정되었고, 만성 골수염으로 진단되어 세파졸린(cefazolin)으로 치료를 시작하였다. 3주간 주사 투여를 마친 후 레보플록사신(levofloxacin)과 리팜핀(rifampin) 경구약제로 변경하여 추적 관찰을 해오다 내원 1개월 전 죽은 조직 제거술과 골이식술을 위해 재입원하였다. 다시 시행한 검체배양검사서에서 *S. maltophilia*가 새롭게 동정되었고, 항생제 감수성 검사 결과 TMP-SMX를 제외한 다른 약제에는 모두 내성을 보여 TMP-SMX 80/400 mg 5 vial을 하루 3번 투여하였다(TMP 기준 5 mg/kg, 8시간 간격으로 투여). 이후에 연고 병원에서 주사 치료를 지속하던 중, 투약 열흘째에 피부 발진이 발생하여 내원하였다. 발진은 홍반성 반점구진성 양상으로 앞가슴과 목부터 시작하여 점차 배와 허벅지로 퍼졌다고 하며, 특별히 소양감은 동반되지 않았다. 당시 열감이 동반되었다고 하였으나 객관적인 발열 소견은 확인되지 않았으며, 점막부위의 침범도 없었다. 투약을 중단하고 일주일 뒤 다시 외래에 방문할 때에는 병변이 거의 호전되어 TMP-SMX 경구약제로 재투약을 시작하였으나 하루 복용한 후 다음날 오전부터 목과 앞가슴부위에 이전과 같은 양상의 발진이 다시 발생하여 중단하였다. 환자는 TMP-SMX 투약을 시작하기 4일 전부터 울트라셋정(트라마돌염산염과 아세트아미노펜의 복합제)을 같이 복용하고 있었고, 피부 발진으로 TMP-SMX를 중단한 이후에도 지속적으로 복용해 왔으나 이로 인한 임상 경과의 변화는 관찰되지 않았다. 이에, TMP-SMX에 대한 탈감작요법을 시행하기로 하고 알레르기내과에 입원하였다.

**과거력:** 24년 전에 결핵성 늑막염으로 치료한 병력이 있었고, 15년 전 왼쪽 어깨인대 수술, 12년 전에 맹장 수술을 받은 병력이 있었다. 5개월 전에 자기공명영상 촬영 때 조영제를 투여 후 전신에 두드러기 및 소양증을 경험한 적이 있었으나 항생제 등 다른 약제에 과민 반응을 경험한 적은 없었다.

**검사실 소견:** 당시 혈액검사에서 백혈구는 5,100/ $\mu$ L, 호산구 비율은 9.3% (473/ $\mu$ L), C-반응단백은 1.9 mg/dL로 확인되었고, 비전

형림프구는 관찰되지 않았으며, 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase) 23 IU/L, 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase) 25 IU/L, 혈액요소질소(blood urea nitrogen) 10 mg/dL, 크레아티닌 0.89 mg/dL로 간기능 및 신기능 등 다른 이상 소견은 없었다.

**경과:** 첫째 날, TMP-SMX 480 mg에 증류수를 섞어 1:10,000과 1:100,000으로 희석한 용액을 만들어 경구 투약을 시작하였다. 1:100,000 용액을 1 mL 투약한 지 한 시간 후에 1:10,000 용액 1 mL를 투약하였고, 이상 반응 없이 2 mL를 투약한 이후부터는 2시간 간격으로 4 mL, 10 mL까지 증량하였다. 둘째 날에는 1:1,000 용액 1 mL에서 시작하여 2 mL, 5 mL, 10 mL까지 순차적으로 증량하였고, 특이 소견은 관찰되지 않았다. 셋째 날, 1:100 용액 1 mL를 투약한 후 마찬가지로 2시간마다 2 mL, 5 mL, 10 mL까지 진행하였고, 넷째 날에 1:10 용액으로 1 mL, 2 mL, 5 mL까지 투약을 마친 후 다섯째 날부터는 TMP-SMX 정제로 처방하여 한 알부터 복용을 시작하였다. 여섯째 날에 12시간 간격으로 2알을 복용한 후에도 아무런 증상 발생이 없는 상태로 이후부터는 외래에서 증량을 지속하기로 하고 퇴원하였다. 일주일에 2회 추적 관찰을 하면서 이를 간격으로 증량하여 탈감작요법을 시작한 지 25일째부터는 최종 목표 용량인 TMP-SMX 480 mg 5알을 하루 세 번씩 복용하는 용법에 도달하였고, 일시적인 오심 증상 외에는 이상 반응이 나타나지 않았다. 이후로 약 3주간 치료를 유지하면서 수술 부위는 염증의 재발 소견 없이 호전되었으며, 발진 등의 과민 반응은 발생하지 않았다(Table 1). 항생제를 중단한 후 지속적인 추적 관찰 중에도 새로운 증상 없이 성공적으로 치료된 것으로 판단하였다.

## 고 찰

TMP-SMX은 HIV 감염 환자에서 다양한 기회감염증의 치료 및 예방에 많이 사용되어 오면서 관련된 약물 과민 반응이 알려지게 되었고, 이는 많게는 환자의 약 50%에서 약제변경의 요인으로 작용한 것으로 보고되었다.<sup>5)</sup> 그러나, 효과적인 대체 약물이 불충분한 이유로 여러 가지 방식으로 재투약이 시도되어 왔고, 메타분석 결과에 따르면 일정기간 단계적으로 점차 증량하여 복용하는 탈감작요법이 총 용량을 다시 시도하는 방식보다 적은 실패율을 보여주었다.<sup>6)</sup>

최근 *S. maltophilia*가 원내 감염의 이환율과 사망률의 주요한 요인 중의 하나로 떠오르면서 효과적인 일차 선택약제인 TMP-SMX 사용의 증가와 함께 비 HIV 감염 환자에서의 과민 반응의 발생과 탈감작요법의 경험들도 보고되고 있다.<sup>7)</sup> *S. maltophilia* 감염은 주로 긴 입원 기간, 악성 종양, 만성 심, 폐질환, 간담도계 질환, 장기 이식 등의 기저질환을 가진 환자, 항암 치료를 받거나 호중구 감소증이 동반된 상태, 장기 스테로이드 치료 및 이전의 항생제 치료를 시

**Table 1.** Protocol for oral desensitization with trimethoprim/sulfamethoxazole in delayed hypersensitivity reaction

Day	Dilution	Amount (mL)	Time interval (hr)	TMP dose (mg)	SMX dose (mg)	Daily cumulative dose
1	1:100,000	1	1	0.0008	0.004	0.14 mg TMP+0.68 mg SMX
	1:10,000	1	1	0.008	0.04	
	1:10,000	2	2	0.016	0.08	
	1:10,000	4	2	0.032	0.16	
	1:10,000	10	2	0.08	0.4	
2	1:1,000	1	2	0.08	0.4	1.4 mg TMP+7.2 mg SMX
	1:1,000	2	2	0.16	0.8	
	1:1,000	5	2	0.4	2	
	1:1,000	10	2	0.8	4	
3	1:100	1	2	0.8	4	14.4 mg TMP+72 mg SMX
	1:100	2	2	1.6	8	
	1:100	5	2	4	20	
	1:100	10	2	8	40	
4	1:10	1	2	8	40	64 mg TMP+320 mg SMX
	1:10	2	2	16	80	
	1:10	5	2	40	200	
5	1:1	1T q.d.		80	400	80 mg TMP+400 mg SMX
6–12		1T b.i.d.		160	800	160 mg TMP+800 mg SMX
13–14		2T b.i.d.		320	1,600	320 mg TMP+1,600 mg SMX
15–16		3T b.i.d.		480	2,400	480 mg TMP+2,400 mg SMX
17–18		4T b.i.d.		640	3,200	640 mg TMP+3,200 mg SMX
19–20		5T b.i.d.		800	4,000	800 mg TMP+4,000 mg SMX
21–22		5T-1T-5T		880	4,400	880 mg TMP+4,400 mg SMX
23–24		5T-2T-5T		960	4,800	960 mg TMP+4,800 mg SMX
25≤		5T t.i.d.		1,040	5,200	1,040 mg TMP+5,200 mg SMX

TMP, trimethoprim; SMX, sulfamethoxazole; T, tablet; q.d., once a day; b.i.d., twice a day; t.i.d., three times a day.

행받은 경우 등이 위험 인자로 알려져 있으며 다양한 장기 침범이 보고되고 있지만, 본 증례와 같이 골수염의 발생은 매우 드물다.<sup>1,8)</sup> 현재까지 보고된 증례에 따르면, 골수염은 대개 정형외과 수술이나 외상 후에 발생하였고 TMP-SMX을 이외의 약제로는 치료가 어려웠으며 보다 장기적인 치료가 요구되어 TMP-SMX 과민 반응이 발생하는 경우, 탈감작요법의 필요성이 더욱 증가하게 된다.<sup>9)</sup> TMP-SMX 과민 반응의 기전은 sulfonamide계열 약제의 대표적인 SMX의 대사과정을 통해 발생하는 반응성 니트로 대사물질(reactive nitroso metabolites)이 직접적으로 세포 독성을 나타내거나, hap-ten으로 작용하여 단백질과 결합을 통해 면역복합체를 형성하는 것으로 알려져 있다.<sup>10)</sup> 또한, 면역 수용체와 약물의 직접적인 상호작용(pharmacologic interaction with immune receptor concept)을 통해 T-림프구 자극을 유도할 수도 있다.<sup>11)</sup> TMP-SMX에 의한 과민 반응은 두드러기, 아나필락시스 등 immunoglobulin (Ig) E 매개성 즉시형 반응에서 용혈성 빈혈과 같은 IgG 항체에 의한 반응과 반점구진성 발진, 고정 약발진, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군, 스티븐슨 증후군 등 T-세포 매개성 반응에 이르기까지 다양한 양상으로 나타나지만, 대개

약을 사용한 지 수일에서 수주가 경과한 이후에 나타나는 지연성 과민 반응이 더 흔하게 보고되고 있다.

지연성 과민 반응에서 탈감작의 기전은 잘 알려져 있지 않으나, Teraki와 Shiohara는 allopurinol에 의한 고정 약발진에서 탈감작 후에 국소 CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 조절 세포는 증가하고 CD8<sup>+</sup> T 세포는 감소하는 소견을 통해 탈감작 기간 동안 T 조절 세포가 고정 약발진이 있는 국소병변으로 이동하여 CD8<sup>+</sup> T 세포의 작용을 억제할 수 있음을 제시하였다.<sup>12)</sup>

본 증례의 경험을 통해 *S. maltophilia* 감염증에서 특히, 고용량의 지속적인 TMP-SMX 치료가 요구되는 상황에서 지연성 과민 반응이 발생한 경우, 희석된 농도의 소량부터 복용을 시도하여 서서히 증량시키는 프로토콜로 성공적인 치료를 기대할 수 있겠다. 또한, 경우에 따라 초기 잦은 증량 시기 이후에는 외래에서 서서히 복용량을 올리면서 추적 관찰을 지속하는 방식도 고려할 수 있겠다.

## REFERENCES

1. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection as-

- sociated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev 1998; 11:57-80.
2. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. J Allergy Clin Immunol 1994;93: 1001-5.
3. Quirino T, Bonfanti P, Niero F, Rizzardini G, Iemoli E, Milazzo F. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996;22:396.
4. Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. Rev Infect Dis 1982;4:426-8.
5. Jung AC, Paaauw DS. Management of adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 1994;154:2402-6.
6. Lin D, Li WK, Rieder MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2):CD005646.
7. Yilmaz M, Celik AF, Mert A. Successfully treated nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia following desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole. J Infect Chemother 2007;13:122-3.
8. Baltimore RS, Jenson HB. Puncture wound osteochondritis of the foot caused by *Pseudomonas maltophilia*. Pediatr Infect Dis J 1990;9:143-4.
9. Landrum ML, Conger NG, Forgione MA. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* osteomyelitis. Clin Infect Dis 2005;40:1551-2.
10. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2 Suppl):S548-59.
11. Schnyder B, Pichler WJ. Allergy to sulfonamides. J Allergy Clin Immunol 2013;131:256-7.e1-5.
12. 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.