

# Trimethoprim-sulfamethoxazole에 대해 지연성 과민반응을 보인 환자에서 성공적인 급속 탈감작 치료 사례 1예

윤도란<sup>1</sup>, 안홍근<sup>1</sup>, 김세용<sup>1</sup>, 황성준<sup>1</sup>, 박한기<sup>1,2,3</sup>, 강혜련<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, <sup>3</sup>서울대학교병원 지역의약품안전센터

## Successful rapid desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole-induced delayed hypersensitivity

Doran Yoon<sup>1</sup>, Hongkeun Ahn<sup>1</sup>, Se Yong Kim<sup>1</sup>, Seong Jun Hwang<sup>1</sup>, Han-Ki Park<sup>1,2,3</sup>, Hye-Ryun Kang<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) is an antibiotic used for the treatment or prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and other infectious conditions. Sulfonamide derivatives have been reported to cause delayed hypersensitivity reactions, resulting in switch to less effective second-line antibiotics. Although desensitization is traditionally known to be effective in patients with immediate hypersensitivity, it is also applied to the treatment of delayed hypersensitivity in recent years. A 66-year-old female who had a history of repeated TMP-SMX-induced delayed hypersensitivity presenting as whole body rashes needed to take prophylactic dose of TMP-SMX (80/400 mg daily) before initiation of chemotherapy for multiple myeloma. Intravenous rapid desensitization was performed by using a 11-step, 4-bottle protocol from 1:1,000 to 1:1 solution for 3 hours to reach the target dose for prophylaxis. After successful rapid desensitization of TMP-SMX, 1-month prophylaxis was completed without any complications until the patient recovered normal immunity. We herein reported a case of delayed hypersensitivity reaction to TMP-SMX in an about-to-be immunocompromised host with planned chemotherapy who successfully completed 1-month prophylaxis with the drug without any complications through rapid desensitization. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:155-158)

**Keywords:** Sulfamethoxazole, Trimethoprim, Delayed hypersensitivity, Immunologic desensitization

## 서 론

트라이메토프림-술파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX) 복합 제제는 술폰아미드(sulfonamide) 유도체로 인간면역결핍 환자에서 폐포자충폐렴과 같은 치명적인 감염질환과 *Stenotrophomonas maltophilia* 등의 병원균 감염증을 치료하는 데에 널리 쓰이는 항생제이다.<sup>1)</sup> 또한 종양, 이식, 류마티스질환 등으로 인해 면역억제치료를 시행하는 환자에게서 폐포자충폐렴을 예방하기 위한 목적으로도 사용한다. TMP-SMX에 의한 지연성 과민반응의 사례들은 드물지 않게 보고되고 있는데,<sup>2)</sup> 이러한 과민반응 때문에 치료 효과와 비용 측면에서 TMP-SMX보다 열등한 차

선의 항생제를 선택하게 되는 경우가 많다.

저자들은 다발성 골수종(multiple myeloma)으로 항암 치료를 앞두고 TMP-SMX의 투여가 필요한 환자에서 급속 탈감작을 통해 예방적 용량(prophylactic dose)의 TMP-SMX를 성공적으로 투여한 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환자:** 66세, 여자

**주소:** 호흡곤란

**현병력:** 7일 동안 지속된 호흡곤란으로 입원하였다. 흉부 전산화

Correspondence to: Hye-Ryun Kang

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

•This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the regional pharmacovigilance center in 2014.

Received: August 13, 2014 Revised: December 8, 2014 Accepted: December 10, 2014

© 2015 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/>).

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

단층촬영 결과 노카르디아증(nocardiosis)이 의심되어 이에 대해 치료하던 중, 9년 전 진단되어 주기적으로 항암 치료를 받고 있던 다발성 골수종의 진행이 확인되었다. 항암 치료를 앞두고 향후 면역저하 상태로 진행할 것이 예상되어, 예방적 용량의 TMP-SMX 투여가 추천되었다. 그러나 환자는 이전에 TMP-SMX를 투여 수일 후 전신에 홍반성 발진을 다섯 차례 반복적으로 경험하였다. 과거 골수종의 치료를 위해 전신 스테로이드가 함께 투여되어 약물 발진의 중증도가 비교적 심하지 않아 증상 발생에도 불구하고 투여를 반복하였다. 그러나 다섯 번째 투여 당시에 스테로이드 병용 투여 없이 TMP-SMX가 투여되어 이전에 비해 심한 증상이 발생하여 알레르기내과에 의뢰되었다. 병력을 면밀히 확인한 결과, TMP-SMX 투여와 증상 발생 간에 시간적으로 합당한 개연성을 보였으며 증상을 일으킬 수 있는 다른 약제나 요인이 배제되고 해당 약물을 중단한 후 회복되는 경향을 반복적으로 보여, World Health Organization-Uppsala Monitoring Center의 약물유해반응 인과관계 평가 기준의 가능성 높음(probable)으로 평가되어 TMP-SMX 재투여가 금지된 상태였다.

**과거력:** 다발성 골수종, 고혈압, 고지혈증

**Table 1.** The preparation of 4-bottle tenfold increasing solutions (A, B, C, and D) used in the rapid desensitization protocol

Solution	Dilution	TMP/SMX (mg)	DW (mL)	Preparation protocol	Concentration (mg/mL)
A	1:1	480	100	480 mg + DW 100 mL	4.8
B	1:10	48	200	A solution 22 mL in DW 200 mL	0.47568
C	1:100	4.8	200	B solution 22 mL in DW 200 mL	0.04714
D	1:1,000	0.48	200	C solution 22 mL in DW 200 mL	0.00467

TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; DW, dextrose 5% water.

**Table 2.** The 11-step desensitization protocol used in the present case of the TMP/SMX induced delayed hypersensitivity

Solution	Concentration (mg/mL)	Infusion Rate (mL/hr)	Duration (min)	Dose (mg)	Volume (mL)
1:1,000	0.00467	100	20.0	0.156	33.3
		250	15.0	0.292	62.5
		500	15.1	0.589	126.2
1:100	0.04714	100	20.0	1.571	33.3
		250	15.0	2.946	62.5
		500	12.5	4.910	104.2
1:10	0.47568	100	20.0	15.856	33.3
		250	15.0	29.730	62.5
		500	12.5	49.550	104.2
1:1	4.80000	100	20.0	160.0	33.3
		250	10.7	214.4	44.7
Total			175.9	480.0	700.0

TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

**가족력:** 특이사항 없음

**검사 소견:** 투약 전 말초혈액검사에서 혈색소는 8.9 g/dL, 백혈구는 3,580/ $\mu$ L(호산구 10%), 혈소판은 13,000/ $\mu$ L였으며 blood urea nitrogen 16 mg/mL, creatinine 1.34 mg/dL였고 간기능은 정상이었다.

**결과 및 치료:** TMP-SMX 투여로 발생할 과민반응 예방을 위해 탈감작요법을 적용하기로 하였다. 목표 용량 1일 480 mg이었다. 탈감작을 위해 4.8 mg/mL 농도(1:1)의 TMP-SMX 수용액 100 mL를 만든 후 단계적으로 1/10로 희석하여 1:10, 1:100, 1:1,000 수용액을 만들었다(Table 1). 1:1,000 수용액을 100 mL/hr 속도로 주입을 시작하여, 250 mL/hr, 500 mL/hr로 순차적으로 주입속도를 높였으며, 1:100, 1:10, 1:1 수용액도 동일하게 단계를 밟았다(Table 2). 각 수용액의 첫 단계는 20분, 이후는 15분간 주입하였으며, 별다른 증상이 없음을 확인한 후 다음 단계로 진행하여 탈감작을 마쳤다. 탈감작 6시간 후에 경구 TMP-SMX 240 mg을 한차례 투여하였고, 이후 12시간 이후부터 하루 1회 경구 TMP-SMX 480 mg을 투여하였다. 항히스타민제, 스테로이드 전처치는 시행하지 않았고, 탈감작 기간 및 투여한지 4주까지 관찰한 결과 가려움증이나 피부발적과 같이 과민반응이 의심되는 증상은 관찰되지 않아 성공적으로 목표 용량의 TMP-SMX 복용을 유지할 수 있었다.

## 고찰

본 증례에서는 주사제를 이용한 급속 탈감작(rapid desensitization)을 통해 TMP-SMX에 의한 지연성 과민반응을 간편하고 효과적으로 예방하였다. 이전에도 비슷한 사례들이 보고되었으나, 탈감작 과정이 보통 수일에서 22일까지 소요되어 약제 투여가 신속하게 이루어져야 할 경우에는 적합하지 않았다.<sup>3-5)</sup>

TMP와 SMX은 세균의 엽산 합성과 대사에 관계된 서로 다른 과

정을 억제하는 정균(bacteriostatic)항생제로 동시에 사용할 경우 상승작용을 보인다.<sup>1)</sup> Co-trimoxazole 또는 TMP-SMX는 TMP와 SMX가 1:5 비율로 혼합된 제제로 폐포자충페렴의 예방과 치료, 노르카디아증, *S. maltophilia*에 의한 각종 감염증, 전립선염 등에 유용하게 사용된다.<sup>1)</sup>

지연성 과민반응은 T 세포에 의해 매개되는 IV형 과민반응으로서 활성화된 T 세포가 분비하는 시토카인에 의해 세분화된다. 홍반성 반점구진의 형태로 나타나는 약발진은 병변 조직에 호산구 침윤이 빈번하게 관찰되는 IVb 과민반응이다. TMP-SMX는 다른 약제들에 비해 이러한 지연성 과민반응을 빈번하게 유발하는데, 특히 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)에 감염된 경우 그 빈도가 높아진다. 실제로 HIV 음성 환자의 경우 TMP-SMX를 복용한 후 1%~3%에서 과민반응이 나타나는데 반해, HIV 양성 환자에서는 예방적 용량에서 최고 30%, 치료적 용량에서는 50%까지 과민반응 발생이 보고되어 있다.<sup>2)</sup> 약제를 이루는 두 가지 성분 중 SMX와 관련된 반응이 80%, TMP가 약 20%를 차지한다. 이들 성분이 어떤 기전으로 과민반응을 일으키게 되는지는 정확히 밝혀져 있지는 않으나 SMX가 SMX-hydroxylamine, SMX-nitroso 등의 물질로 대사되면서 T 세포 반응을 일으키는 것으로 추정하고 있다.<sup>2)</sup>

본 증례의 환자는 과거 TMP-SMX를 투여하고 약 1주 경과한 후 전신에 홍반성 피부병변을 다섯 차례 반복적으로 경험하였다. 발진을 설명할 수 있는 다른 감염의 증거나 연관된 다른 약제의 투약력 또한 없어 TMP-SMX에 의한 지연성 과민반응으로 진단받았다. 본 증례의 경우 이미 여러 차례 반복된 병력을 가지고 있었으며, 약물 투여 개시가 시급하여 증상을 유발할 수 있는 유발검사는 시행하지 않고, 탈감작요법을 바로 적용하였다.

과민반응이 발생하면 원인약제의 재투여를 금지하고 대체약제를 투여하는 것이 표준 치료이지만, 원인 약제가 치료에 필수적이고 효과적인 대체약이 없을 경우 탈감작요법을 통해 투여를 지속할 수 있다. 탈감작요법은 원인 항원을 극소량부터 조금씩 증량하면서 주입하여 목표용량까지 양을 늘려서 결국 원래 용량의 약물을 사용하도록 하는 방법으로 극소량부터 조금씩 용량을 늘릴 경우 숙주의 면역 감시(immune surveillance)를 피하여 과민반응 없이 투여할 수 있어 보통 즉시형 과민반응에 주로 사용되고 있다.<sup>6)</sup> 반면, 지연형 과민반응은 즉시형 과민반응과 달리 탈감작이 효과적이지 않을 것으로 생각하였으나, 최근 지연형 과민반응에서 탈감작요법을 성공적으로 시행한 사례들이 보고되고 있다.<sup>7,8)</sup> 다만 지연형 과민반응 중 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사-용해, Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)와 같은 중증피부부해반응(severe cutaneous adverse reaction)은 소량에 재도출되더라도 심각한 증상이 나타날 수 있어 탈감작요법은 추천되지 않는다.<sup>9)</sup> 즉시형 과민반응에 대해서는 신속 탈감작요법(rapid desensitization

protocol)이 보편화 되어있는 반면, 지연형 과민반응에 대해서는 서서히 시간을 가지고 수일~한 달에 걸쳐 증량하는 장기 탈감작요법을 적용하는 것이 이전에는 일반적이었다.<sup>10)</sup> 그러나 실제 지연형 과민반응에 신속 탈감작요법을 성공적으로 적용한 사례도 보고되고 있으며,<sup>8)</sup> 이는 환자의 순응도 측면에서 유리하며 빨리 목표 용량에 도달하여 치료 효과를 볼 수 있다는 장점이 있다.

탈감작요법을 진행할 때 약물은 경구로 투여할 수도 있고 정맥으로 투여할 수도 있는데, 투여 경로에 따라 큰 차이가 없는 것으로 보인다. 최근 보고된 문헌 중에는 HIV 감염자에게 경구 TMP-SMX를 6단계 혹은 14단계로 나누어 1일 내에 점진적으로 투여한 사례가 있었으나<sup>4)</sup>, 실제 경구 약제로 탈감작을 진행할 경우 소량의 약제를 조제하고 적절히 투여하는 데 어려움이 있다. 정맥 투여의 경우 농도 및 주입속도 조절이 용이하며 빠른 시간 내에 단계적으로 주입 속도를 올릴 수 있어, 위내 산도와 흡수 정도에 따라 혈중 농도가 영향을 받을 수 있는 경구 투여에 비해 유리한 점이 있다.<sup>9)</sup> 그러나, 아직까지 지연형 과민반응에 대해 정맥주사를 이용한 신속 탈감작요법은 보편화되어 있지는 않으며, 약동학적으로 약물마다 차이가 있고 환자의 기저 질환을 비롯한 임상적 상황이 다르므로 이를 고려하여 프로토콜을 개별화하여 적용할 필요가 있겠다.

본 증례에서는 항암제 탈감작을 위해 Castells 등<sup>11)</sup>이 제안한 3 bag 12 step 프로토콜을 변형하여 사용하였으며 주사제로 탈감작 과정을 마치고 6시간 후부터 경구제로 바꾸어 TMP-SMX 240 mg을 투여하였고, 이후 12시간 이후부터 하루 1회 경구 TMP-SMX 480 mg을 투여하였다. 투여한지 4주까지 관찰한 결과 과민반응이 의심되는 증상은 관찰되지 않아 성공적으로 목표 용량의 TMP-SMX 복용을 유지할 수 있었다.

저자들은 경구 TMP-SMX에 의해 생긴 지연성 과민반응을 주사제를 사용하여 급속 탈감작요법을 시행한 후 경구제제로 전환하여 과민반응 없이 투약을 유지한 사례를 경험하여 이에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. Bang J, Shin H. Guidance of antibiotic therapy. 3rd ed. Seoul: MIP; 2008.
2. Pichler WJ. Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007.
3. Douglas R, Spelman D, Czarny D, O'Hehir RE. Successful desensitization of two patients who previously developed Stevens-Johnson syndrome while receiving trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Infect Dis 1997;25: 1480.
4. Pyle RC, Butterfield JH, Volcheck GW, Podjasek JC, Rank MA, Li JT, et al. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:52-8.
5. Patriarca G, Schiavino D, Buonomo A, Aruanno A, Altomonte G, Nucera E. Desensitization to co-trimoxazole in a patient with fixed drug eruption. J Invest Allergol Clin Immunol 2008;18:309-11.

6. Kim MS, Cho YJ. Cyclosporine desensitization in patient with multiple hypersensitivity reactions immediately after peripheral blood stem cell transplantation. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:59-63.
7. Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (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.
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. 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.
10. Millikan LE, Mroczkowski TF. Immunology of adverse drug eruptions. *Clin Dermatol* 1986;4:30-9.
11. Castells M, Sancho-Serra Mdel C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1575-84.