

# 결핵성 임파선염 환자에서 Rifampin 재투여로 인한 치명적 과민성 반응 1예

고려대학교 의과대학 감염내과

김예지 · 임선영 · 배송이 · 안재희 · 장원진 · 손장욱 · 김민자

## Fatal Hypersensitivity Reactions Induced by Re-Administration of Rifampin in an Immunocompetent Patient with Tuberculous Lymphadenopathy

Yeji Kim, Sun Young Yim, Song I Bae, Jae Hee Ahn, Won Gin Chang, Jang Wook Sohn, and Min Ja Kim

Division of Infections Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

A 44-year-old patient who had been diagnosed with tuberculous lymphadenopathy came to our hospital with a rash. He began to take antituberculous medications, but the next day, a rash appeared and persisted for one week. When he came to the hospital, he had already stopped the medication by his own decision. We stopped all drugs and reintroduced one drug at a time. After re-administration of rifampin, anaphylactic shock and subsequent acute renal failure and rhabdomyolysis occurred. Intensive care was performed, but the patient died 60 h after the first hypersensitive reaction that occurred due to rifampin. Anaphylaxis and subsequent rhabdomyolysis induced by rifampin is an extremely rare event. It is necessary to initially prescribe low dose rifampin in cases of re-administration. (Korean J Med 2012;82:115-118)

**Keywords:** Anaphylaxis; Rhabdomyolysis; Rifampin

### 서 론

Rifampin은 rifamycin B의 반합성된 macrocyclic계의 항생 물질로 가장 널리 사용되고 있는 항결핵제 중의 하나이며, 4% 미만의 환자에서 부작용이 관찰되는 것으로 알려져 있다 [1]. 비교적 부작용이 적으나, 간헐적 약물 요법이나 rifampin 재투여 시 항원 항체 반응에 의해 용혈성 빈혈, 혈소판 감소

증, 간신 증후군, 급성 신부전과 같은 치명적인 부작용들이 발생될 수 있다고 보고되고 있다[2]. 특히 IgE 항체와 비만 세포, 호염기구를 매개로 하여 아나필락시스가 발생했던 경우는 국내에서 1984년과 1998년에 2차례 보고되었을 정도로 드물며, 모두 보존적 치료에 의해 회복된 case들이었다.

저자들은 rifampin 재투여로 인해 기존에 보고된 부작용인 아나필락시스 쇼크과 급성 신부전, 간 손상뿐만 아니라 횡문

Received: 2011. 6. 13  
Revised: 2011. 7. 28  
Accepted: 2011. 8. 17

Correspondence to Yeji Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Inchon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea  
Tel: +82-2-920-5114, Fax: +82-2-866-1643, E-mail: yeji1224@korea.ac.kr

근 용해증이 병발된 사례를 경험하였기에 이에 대해 보고하는 바이다.

## 증 례

44세 남자가 상지와 몸통 부위에 일주일 전부터 발생한 발진으로 왔다. 환자는 cefaclor에 발진이 생겼던 기왕력이 있었고, 입원 2주 전에 한 달간 지속되는 발열로 입원하여 결핵성 림프절병증으로 진단을 받았다. 진단 당시 환자의 몸무게는 56.8 kg으로 isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, pyrazinamide 1,500 mg, ethambutol 1,200 mg을 복용하였다. 그러나 항결핵제를 복용한 다음날부터 발진이 생기면서 이틀째 되는 날에는 발열 및 오한이 동반되어 외래를 방문하였고, pyrazinamide를 빼고 나머지 결핵약을 복용하면서 경과를 관찰하기로 하였다. 그러나 환자가 호소하는 증상은 호전되지 않았고, 그로부터 이틀 뒤인 입원 당시에는 약물을 자의로 중단한 상태였다. 방문 당시 38.7°C 가량의 발열 소견과 함께, 좌측 턱밑샘관 주위로 압통을 호소하였고, 양 상지와 몸통 주변으로 가려움증을 동반한 반구진발진이 관찰되었다. 입원 당시, 혈액학적 검사에서 적혈구 침강 속도는 48 mm/hr, C 반응단백은 26.8 mg/L으로 상승된 소견 외에 간 기능이나 신기능, 혈색소, 백혈구, 혈소판 수치는 정상 소견이었다. 입원 이틀째에 체온은 정상으로 돌아왔으며, 발진은 입원 3일째에 호전되는 소견을 보였다. 환자는 임상양상이 호전되는 추세를 보여 과민 반응의 원인 약물을 찾기 위해 입원 5일째에 isoniazid를 단독으로 투약하였으며 그 뒤, 이상 소견은 관찰되지 않았다. 입원 6일째, ethambutol을 역시 단독으로 투약하였고, 이상 소견은 관찰되지 않았다. 입원 7일째, rifampin 600 mg을 단독 투약하였고, 투약 1시간 만에 환자는 흉통 및 호흡 곤란, 구토, 발열, 오한 등의 증상 호소하였고, 다시 발진이 관찰되었으나 초기 활력 징후는 정상적으로 유지되었다. Rifampin에 과민 반응이 있는 것으로 생각되어, 항히스타민제와 수액 치료, 산소를 공급하면서 지켜보던 중, 증상 발현 2시간 45분 이후, 갑자기 수축기 혈압 78 mmHg, 이완기 혈압 43 mmHg으로 떨어졌고, 환자는 근육통을 호소하면서, 점차 의식이 기면 상태로 흐려지는 양상을 보였다. 이에 아나필락시스 쇼크에 준하여 0.1% 에피네프린 0.3 mg을 근육주사 한 뒤, 10분 간격으로 세 차례 재투약하였다. 하이드로코르티손 100 mg IV을 정맥 주사하였고, 류코

트리엔 수용체 길항제(pranlukast hydrate)를 투약하였다. 환자는 39°C로 열이 나면서, 소변이 나오지 않았고, 충분한 수액 공급에도 불구하고 혈압이 조절되지 않아 도파민을 정주하였으나, 혈압은 상승되지 않았다. 당시 일반 진단 혈액 검사와 임상 화학 검사에서 BUN 28 mg/dL, creatinine 2.1 mg/dL, osmolarity 302 mOsmol/kg, 혈청 myoglobin 439.5 ng/mL으로 상승된 소견을 보였다. Rifampin으로 인한 과민 반응에 대한 분석을 위하여 IgE 및 coombs test를 시행하였으나 이상 소견을 발견할 수 없었고, 항 rifampin 항체 검사는 시행하지 못했다.

증상 발현 16시간 이후 저칼슘혈증(Ca. total 6.5 mg/dL), 대사성 산증(pH 7.109), 급성 신부전(creatinine 2.8 mg/dL), 효소 이상(AST 2595 IU/L, ALT 642 IU/L, CK-MB 10.2 ng/mL, myoglobin 6,909 ng/mL, LDH 11,757 IU/L, CPK 7,381 IU/L) 등의 혈액 검사 소견을 보였고, 환자는 혼미한 의식 상태에도 근육을 눌렀을 때 압통을 호소하여 횡문근 용해증에 합당한 양상으로 판단되었다.

입원 8일째, 시행한 혈액 검사에서 BUN 49 mg/dL, creatinine 3.9 mg/dL으로, 충분한 수액 치료도 시행함에도 불구하고 신부전은 점차 진행하였고, LDH 19,814 IU/L, 혈청 myoglobin 10,420 ng/mL, CPK 76,521 IU/L으로 횡문근 용해증도 악화되었다. 환자는 혼미 상태가 지속되었고 지속적 신대체 요법을 시도하였으나 저혈압 때문에 효과적인 투석 치료를 시행할 수 없었으며, 대사성 산증은 점차 진행되는 소견을 보였다. 환자는 저혈압이 지속되어 투석 치료를 중지하고 수액 치료를 하던 중에 혈소판이 29,000/ $\mu$ L까지 감소하고 프로트롬빈시간 및 활성화 부분트롬보플라스틴시간이 연장되는 소견을 보여 파종성 혈관내 응고증후군으로 진행되는 양상을 보였다. 이로 인한 기도 출혈로 혈압이 측정되지 않을 정도로 떨어져서 1시간 20분간 심폐소생술을 시행하였으나, 활력 징후는 회복되지 않았고, 결국 rifampin 투약에 의한 과민 반응이 발현한 지 60시간 만에 사망하였다.

## 고 찰

Rifampin으로 인한 치명적인 부작용의 대부분이 간헐적 투여나 재치료와 연관되어 있는데 이는 면역알레르기 반응을 그 발생 기전으로 하기 때문이다[3]. 하나의 약물이 여러 면역 반응을 일으킬 수 있으며, 하나의 약에 의해 여러 항원

결정기가 만들어질 수 있듯이, rifampin 역시 마찬가지로 다양한 면역 알레르기 반응을 나타낼 수 있다[4,5].

아나필락시스는 IgE항체 및 히스타민, 류코트리엔, 프로스타글란딘, 칼리크레인 등의 화학적 매개체 등으로 인해서 발생하는 제1형 급성 과민 반응으로, Martínez 등은 rifampin으로 인한 아나필락시스 반응에 대해 1966년부터 1999년까지 Medline으로 검색하여 18건의 case를 분석하였다[3,4]. 그중 쇼크를 동반했던 case는 4건이었으며, 그중 2명은 사망하였다고 보고하였는데, 사망하였던 2명은 HIV sero-positive 환자였다. HIV 환자에서 rifampin에 의한 심각한 부작용이 많이 보고되는 것에 대해 저자들은 감마 인터페론을 주로 분비하는 Th1 type의 림프구에서 IgE를 과다 분비하도록 하는 인터루킨-4를 분비하는 Th2의 림프구로 CD4 cell이 변형되기 때문일 것이라는 가설을 제시하였다. 또한 HIV 감염으로 인해 B 림프구가 활성화되는데 이는 다양한 과민 반응을 야기할 수 있는 항 rifampin 항체의 방출을 조장할 수 있다고 설명하였다[3]. 그렇지만 본 예의 환자는 면역력에 이상이 없었으나 치명적인 아나필락시스 쇼크가 발생한 점에서 특이하다 하겠다.

국내에서는 항결핵제 재투여로 인한 아나필락시스 쇼크와 함께 신부전, 급성 전격성 간염, 뇌부종 등이 있었으나 대중 요법으로 회복된 사례와[5], 10년 전 rifampin을 포함한 항결핵 치료를 1년간 받았던 환자가 단 일회의 rifampin 재투약으로 아나필락시스가 발생하였으며, 대중 치료로 회복되었던 사례가 보고된 적이 있었다[6].

앞서 살펴본 국내외의 사례 보고들에서는 면역저하자가 아닌 환자들의 경우, rifampin 재투여로 인해 발생한 아나필락시스 쇼크가 대중 치료로 호전되었으나, 본 증례에서는 아나필락시스 뿐만 아니라 치명적인 횡문근 용해증이 병발되었고, 이 때문에 투석 등의 적극적인 치료에도 불구하고 환자의 예후가 나빴던 것으로 생각된다.

횡문근 용해증은 횡문근의 손상으로 인하여 근세포의 세포 내 성분들이 혈장 내로 빠져나가면서 발생하는 질환으로, 약물이나 알콜 중독, 격렬한 운동, 경련, 광범위한 외상, 고열 등이 횡문근 용해증의 주된 원인이며, 수 많은 약제들이 횡문근 용해증을 유발할 수 있는 것으로 보고되어 왔다[7]. 약물로 인한 횡문근 용해증이 일어나는 기전은 약물의 종류에 따라 다른데, 근육에 직접 독성이 있는 약물의 대표적인 예가 statin, chlorophenoxy herbicides, 항말라리아제제인 quinidine

등이며, 약물에 대한 과민 반응으로도 횡문근 용해증이 야기하는 약제들로는 trimethoprim-sulfamethoxazole 또는 pentamidine, phenitoin, phenazone을 대표적으로 들 수 있다[7-9].

본 증례와 같이 약물에 의해 아나필락시스가 발생하고, 횡문근 용해증이 병발하였던 경우는 1978년부터 현재까지 trimethoprim-sulfamethoxazole과 succinylcholine에 의한 경우만이 보고되고 있을 정도로 드물며, 병발할 수 있었던 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않은 상태이다. 본 예에서도 횡문근 용해증이 발생한 원인은 명확하지 않으나, 고열이나 혈압이 떨어지면서 저산소증에 의해서 발생했을 가능성이 있고, 또한 rifampin 재투여로 인해 제1형 과민 반응인 아나필락시스 쇼크가 발생하고, 일련의 과민 반응이 병발하면서 치명적인 횡문근 용해증 및 급성 신부전 등이 합병되었을 가능성도 배제할 수 없을 것으로 생각한다.

항결핵제에 의해서 부작용이 발생했을 때 그 정도와 종류에 따라 원인으로 추정되는 약을 끊거나 변경하게 되는데, 실제적으로 대체할 만한 약들이 마땅치 않은 경우가 많다. 경한 과민성 반응의 경우 저절로 사라지기도 하며 증상적 치료가 도움이 될 수 있는 것으로 알려져 있으나, 증상이 심하여 적극적인 치료가 필요한 경우는 우선 증상이 사라질 때까지 약을 중단하고, 그 후 약을 하나씩 시험 투여하여 원인 약제를 알아내서 가능한 빨리 적절한 처방으로 다시 결정해주어야 한다. 그 약제가 꼭 필요한 경우는 적은 용량부터 순차적으로 시도하는 탈감작 요법을 시행하는 경우가 있으며, 이로 인해 효과적인 치료가 이루어진 증례 보고들이 있다[10]. 본 증례에서는 환자가 호소하는 증상이 심각하지 않았고, 면역력이 떨어져 있지 않았기 때문에 유발 검사를 시행하였고, 이로 인해 치명적인 부작용을 경험한 경우가 되겠다.

## 요 약

저자들은 rifampin에 과민 반응이 있는 환자가 rifampin에 다시 노출된 후, 아나필락시스 및 횡문근 용해증, 급성 신부전, 파종성 혈관내응고증후군이 병발하여 결국 사망에 이르렀던 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 리팜핀; 아나필락시스; 횡문근 용해

## REFERENCES

1. Sensi P, Greco AM, Ballotta R. Rifomycin. I. Isolation and properties of rifomycin B and rifomycin complex. *Antibiot Annu* 1959;7:262-270.
2. Poole G, Stradling P, Worlledge S. Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br Med J* 1971;3:343-347.
3. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:361-369.
4. Side effects induced by antituberculosis drugs. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Xi Ji Bing Za Zhi* 1986;9:168-173.
5. Hwang HK, Lim HK, Lee BH, Lee CK. A case of rifampicin-induced acute renal failure and anaphylaxis. *Korean Circ J* 1984;14:185-192.
6. Lee JY, Jang MK, Kim DK, et al. A case of anaphylaxis induced by rifampin. *Korean J Med* 1998;55:250-253.
7. Curry SC, Chang D, Connor D. Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1989;18:1068-1084.
8. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1169-1174.
9. Engel JN, Mellul VG, Goodman DB. Phenytoin hypersensitivity: a case of severe acute rhabdomyolysis. *Am J Med* 1986;81:928-930.
10. Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):815-817.