Cyclosporine과 Ketoconazole의 약물상호작용을 이용한 아토피 피부염 치험 2예

김동원 · 표형찬 · 은희철 · 이유신

= Abstract =

Treatment of 2 Cases of Atopic Dermatitis using Cyclosporine and Ketoconazole Drug Interaction

Dong-Won Kim, Hyung-Chan Pyo, Hee-Chul Eun, Yoo-Shin Lee

Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Seoul

Cyclosporine has been mainly used for the prevention of rejection after kidney transplantation. Recently, it has been also tried for the treatment of skin diseases including atopic dermatitis. There have been several reports that ketoconazole can increase blood cyclosporine level if both drugs are taken together and its mechanism is thought to be related to hepatic cytochrome P-450. As cyclosporine is still expensive drug and major organ of side effect of ketoconazole is liver not kidney as cyclosporine, we think combination treatment is justifiable.

We have successfully treated 2 cases of atopic dermatitis with combination treatment and effective blood levels of cyclosporine were observed without major side effect.

KEY WORDS : Cyclosporine · Ketoconazole · Drug interaction · Atopic dermatitis.

서 론

Cyclosporine은 1978년 사람의 장기이식 후에 따르는 거부반응을 막기 위하여 최초로 사용된 이후로 피부과 영역에서도 아토피 피부염을 비롯한 여러 피부질환에 그 사용이 시도된 바 있다¹⁾. Cyclosporine은 간에서 시토크롬 P-450에 의해 대사되는데 시토크롬 P-450의 활성도를 감소시켜 cyclosporine의 혈중농도를 증가시키는 약물로는 ketoconazole, erythromycin, nifloxacin, corticosteroid, cimetidine 및 그 이외에도 여러 약제가 보고된 바 있다²⁾.

Ketoconazole은 imidazole 계통의 유도체로 여러

진균질환에 특히 피부의 표재성 질환 질환에 널리 사용되는 약제이다. Ketoconazole은 아토피 피부염과 같은 습진 질환군에 속하는 지루피부염에 사용이 시도되고는 있으나 아토피 피부염에서 주로 사용되는 약제는 아니다³⁾.

장기적인 cyclosporine 투여가 요구되는 신장이식 환자에서 cyclosporine과 ketoconazole을 동시에 투여할 경우 ketoconazole이 cyclosporine의 혈중농도를 상승시키므로 고가인 cyclosporine의 사용을 경감시킬 수 있다는 보고가 있으며 최근 이들 두가지 약제에 대한 병용 치료에 대한 사례들에 관한 문헌 고찰이 있었다⁴⁻⁷⁾. 그러나 아토피 피부염에 cyclosporine과 ketoconazole을 병용하여 사용한 보고는 아직 없었다.

저자들은 기존의 여러 치료에 반응을 보이지

서울대학교 의과대학 피부과학교실

교신저자 : 은희철, 서울시 종로구 연건동 28, 110-744

않았던 아토피 피부염 환자에서 cyclosporine과 ketoconazole을 병용 투여하여 소량의 cyclosporine으로도 적절한 혈중농도를 유지할 수 있었고 임상적 호전을 보인 두 증례를 경험하고 이를 보고한다.

증례보고

증례 1:

36세 남자가 전신을 침범한 소양성, 홍반성 피부병변을 주소로 내원하였는데 얼굴에 두꺼운 삼출성, 홍반성 판과 인설이 있었고, 체간과 사지에는 비교적 경계가 명확한 홍반성 구진과 판이 있었다 (Fig. 1. A). 환자는 유아기부터 아토피 피부염이 있었고, 사춘기와 청년기에 수차례 심하게 악화된 병력이 있었다. 이 후로 항히스타민제 복용 및 국소 스테로이드제 도포 등의 치료를 하였으나 병변은 호전과 악화를 반복하였다. Cyclosporine을 매일 5 mg/kg의 용량으로 투여하기 시작하였고 또한 cyclosporine을 투여하면서 동시에 부작용 여부를 알아보기 위해서 간기능 검사, 혈중 BUN/creatinine, 혈압 측정을 주기적으로 시행하였다. 투여 1주 후에 증상의 호전이 나타나기 시작하여 소양증이 감소하고 안면 및 체간과 사지의 구진 및 판의 두께가 줄어들기 시작했고 4주 후에는 판의 두께가 상당히 줄어들었다 (Fig. 1. B). 8주 후 cyclosporine을 2.5 mg/kg으로 감량 후 4주간 사용하여도 증상의 악

Fig. 1. Face of patient 1 before therapy(A) and 4 weeks after cyclosporine therapy(B). Note decrease in erythema and thickening of plaques.

화를 보이지 않아서 cyclosporine 투여를 중지하였다. Cyclosporine 투여 중지 1주 후에 다시 병변이 악화되기 시작하여 cyclosporine을 5mg/kg으로 재투여하자 다시 병변이 호전되었다. Cyclosporine의 사용량을 줄이려는 목적으로 cyclosporine과 ketoconazole을 병용하여 투여한 결과, 2일 후 부터 피부병변이 최고로 호전되어 거의 정상에 가까운 양상을 보였다. 그러나 투여 2주일 후 측정된 cyclosporine 혈중농도가 563ng/ml로 높아 있었다. 임상적 효과가 있으면서 cyclosporine의 혈중농도를 300 ng/ml 이하가 되게 하기 위하여 두 약제의 용량을 조절하여 보았는데 cyclosporine과 ketoconazole과의 정확한 용량 비례를 알 수 없었지만 1일 용량으로 ketoconazole은 25mg, cyclosporine은 0.4mg/kg까지 줄일 수 있었고 cyclosporine 사용시 우려되는 부작용은 없었다(Table 1).

증례 2:

19세 남자가 얼굴, 목, 가슴, 등 및 전주와에 소양감을 동반한 홍반성 구진 및 판을 주소로 내원하였다 (Fig. 2, A). 병변은 주로 겨울에 악화가 되었고 항히스타민제 복용 및 국소 스테로이드제를 도포하였으나 병변의 호전을 보이지 않았고 내원

Table 1. Cyclosporine/ketoconazole interaction in patient 1. Serum concentration was measured by RIA with monoclonal antibody

Date	Cy(mg)	K(mg)	Cy concentration (ng/ml)
91.5	300		173
6	300	200	563
7	150	200	461
8	150	100	1,200
9	D/C	D/C	
10	200	200	1,111
11	D/C	D/C	
92.2	150	D/C	115
3	150	50	1,200
4	150	25	240
6	25	100	1,140
8	D/C	D/C	

Cy : cyclosporine, K : ketoconazole,
D/C : discontinue

Fig. 2. Chest of patient 2 before therapy(A) and 8 weeks after combination therapy(B). Note decrease in erythema, number of papules.

시에는 얼굴 및 전주의 병변이 오히려 악화되었다. Ketoconazole을 매일 200mg씩 1주간 투여한 후 ketoconazole 용량을 200mg으로 고정하고 cyclosporine을 매일 0.4mg/kg의 용량으로 투여하였고 적절한 cyclosporine의 용량을 알기 위해 두 약제를 조정하였다. 또한 cyclosporine 사용시 우려되는 부작용 여부를 알기 위해 간기능 검사 및 혈중 BUN/creatinine, 혈압 측정을 주기적으로 시행하였다. Cyclosporine과 ketoconazole을 병용치료한 지 1주 후부터 병변이 호전되기 시작하였고 8주후에는 병변이 거의 소실되었다(Fig. 2, B). 두 약제를 병용하여 본 결과 1일 투여용량으로 ketoconazole은 100mg, cyclosporine은 0.4mg/kg 사용시 병변은 호전된 상태로 계속 유지되고 있었고 부작용 없이 적절한 cyclosporine의 혈중농도를 유지할 수 있었다(Table 2).

Table 2. Cyclosporine/ketoconazole interaction in patient 2. Serum concentration was measured by RIA with monoclonal antibody

Date	Cy(mg)	K(mg)	Cy concentration (ng/ml)
92.4. 29		200	
5. 6	25	200	72
5. 20	50	200	400
6. 3	25	200	123
6. 17	50	200	464
7. 14	25	200	95
8. 14	25	200	272
8. 22	25	100	150
8. 29	25	D/C	
9. 5	D/C	D/C	

Cy : cyclosporine, K : ketoconazole,

D/C : discontinue

고 찰

Cyclosporine은 1972년에 항진균제로 처음 분리되었으나 강한 면역억제기능이 밝혀진 이후 1978년 최초로 사람의 장기이식 후에 사용되었으며 이후로 cyclosporine은 아토피 피부염, 건선, 괴저성 농피증 등 여러 피부질환에도 사용되어 왔다¹⁾.

Cyclosporine은 간에서 시토크롬 P-450에 의해 대사되어 주로 담즙으로 분비되어 장간 순환(enterohepatic circulation)을 거치게 되고, 약 6% 정도가 주로 대사물로 소변으로 배설된다. 간의 시토크롬 P-450 활성도를 감소시켜 cyclosporine의 혈중농도를 증가시키는 약물들은 erythromycin, ofloxacin, ketoconazole, 경구 피임약, corticosteroid, cimetidine, 칼슘 통로 차단제, danazol 등이 있다. 반면 시토크롬 P-450 활성도를 증가시켜 cyclosporine의 혈중농도를 감소시키는 약물들은 phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, rifampin 등이 있으며 신장독성을 상승시키는 약물들은 비스테로이드성 항염제, 이뇨제, aminoglycosides, melphalan, amphotericin B, cephalosporin 등이 있으므로 이러한 약물들과 같이 사용시는 항상 주의를 요해야 한다²⁾.

Ketoconazole은 imidazole 계통의 유도체로 전신 혹은 표재성 진균질환에 널리 사용되는 광범위 항진균제로 습진 질환군인 지루 피부염에 사용이 시도되고 있는 약제이다. Ketoconazole은 간의 시토크롬 P-450에 의해 대사되는데 1981년 cyclosporine과 상호작용이 있음이 알려진 이후로 관심이 증가되고 있는 약제이다. 또한 ketoconazole은 시토크롬 P-450에 의해 대사되는 다른 약물과는 달리 cyclosporine의 혈중 단백질의 결합, 약물분포 및 배설에도 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다^{2,8)}. Cyclosporine과 ketoconazole로 병용치료시에 erythromycin 등이 다른 약제들과 같이 cyclosporine의 용량을 75~80%까지 줄일 수 있고 병용치료 후에 수일 내에 상호작용이 나타날 뿐 아니라, 신장에 대한 직접적인 부작용은 물론 혈압에도 영향을 주지 않고 cyclosporine 사용시 나타나는 혈중 지질을 감소시키므로 두 약제의 병용치료에 대한 관심이 점차 증가되고 있다^{2,8)}. 본 증례에서도 두 약제간의 병용치료시 1주내에 증상이 호전되는 것을 볼 수 있었고 또한 cyclosporine의 혈중농도가 증가되는 것을 알 수 있었다. Ketoconazole과 같은 항진균제 중 cyclosporine과의 상호작용 여부에 관해서는 논란이 있는데 같은 imidazole 계통인 itraconazole은 ketoconazole과 유사한 작용을 한다는 보고⁹⁾가 있고 반대로 유사한 작용이 없다는 보고도 있다¹⁰⁾. 또한 azol계통의 항진균제인 fluconazole, itraconazole, ketoconazole과 비 azol계통의 terbinafine으로 cyclosporine에 대한 상호작용을 살펴보았을 때 ketoconazole이 가장 강한 것으로 나타나¹¹⁾ 현재까지의 보고로는 ketoconazole이 가장 좋은 약제로 생각된다.

Cyclosporine의 효과는 cyclosporine 혈중농도와는 비례하여 증가되지 않고 안전하게 사용할 수 있는 최대의 cyclosporine의 혈중농도가 규정되지 않았을 뿐 아니라, 또한 혈중농도에 비례하여 부작용은 증가되고 장기간 사용시 생체내 이용율이 증가될 수 있으므로 혈중농도를 수시로 측정하여 임상적 효과와 함께 최소의 혈중농도를 유지하는 것이 중요한 요소라 할 수 있다^{1,8)}. 본 증례에서도 임상적 호전이 cyclosporine의 혈중농도와 비례하지 않았고

장기간 사용시 예상되는 혈중농도보다 상승되어 나타나는 것을 볼 수 있었다. Cyclosporine은 많은 부작용을 유발 할 수 있다. 신장기능장애가 가장 흔하고 그외에도 간독성, 고혈압 등이 흔히 유발된다¹⁾. 이들 부작용은 용량에 비례하고 대부분 초기에 약물을 끊으면 정상으로 돌아온다. 본 증례에서도 cyclosporine 사용중 부작용의 유무를 알기 위해 주기적으로 혈압 측정, 일반혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사 등을 시행하였으나 약간의 위장장애외에는 다른 부작용은 볼 수가 없었다.

Cyclosporine과 ketoconazole의 병용시 개인에 따라 cyclosporine의 혈중농도가 1.2~17배로 증가되는 차이가 있고 cyclosporine을 장기간 사용시 생체내 이용율이 증가될 수 있으며 또한 ketoconazole 사용시 간독성이 유발될 수 있으므로 항상 주의하면서 수시로 cyclosporine의 혈중농도 측정, 간기능검사, 신장기능검사 등이 필요할 것으로 사료된다. 아토피 피부염에는 기존의 대증치료에도 병변이 악화될 경우 단기간 사용하는 것은 권장할 만 하지만 장기간 사용시는 수시로 검사를 하면서 치료해야 하고 ketoconazole과 같은 효과를 지니면서 간독성이 유발되지 않는 약제를 찾는 것이 좋으리라 생각된다.

References

- 1) Gupta AK, Brown MD, Ellis CN, Rocher LL, Fisher GJ, Cooper KD, Voorhees JJ. Cyclosporine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 21 : 1245-1256
- 2) Baciewicz AM, Baciewicz FA. Cyclosporine pharmacokinetic drug interactions. *Am J Surg* 1989 ; 157 : 264-271
- 3) Taieb A, Legrain V, Palmier C, Lejean S, Six M, Meleville J. Topical ketoconazole for infantile seborrheic dermatitis. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 26-32
- 4) Schroeder TJ, Melvin DB, Clardy CW, Wadhwa NK, Myre SA, Reising JM, Wolf RK, Collins JA, Pesce AJ, First MR. Use of cyclosporine and ketoconazole without nephrotoxicity in two heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 1987 ; 6 : 84-89
- 5) Miliken ST, Powles RL. Antifungal prophylaxis in bone marrow transplantation. *Rev Infect Dis* 1989 ; 11 : 691-697

- 6) First MR, Schroeder TJ, Alexander JW, Stephens GW, Weiskittel P, Myre SA, Pesce AJ. *Cyclosporine dose reduction by ketoconazole administration in renal transplant recipients. Transplantation* 1991 ; 51 : 365-370
- 7) Butman SM, Wild JC, Nolan PE, Fagan TC, Finely PR, Hicks MJ, Mackie MJ, Copeland JG. *Prospective study of the safety and financial benefit of ketoconazole as adjunctive therapy to cyclosporine after heart transplantation. J Heart Lung Transplant* 1991 ; 10 : 351-358
- 8) Albengres E, Tillement JP. *Cyclosporine and ketoconazole, drug interaction or therapeutic association ? . Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992 ; 30 : 555-570
- 9) Kwan JTC, Foxall PJD, Davidson DGC, Bending MR, Eisinger AJ. *Interaction of cyclosporine and itraconazole*[letter]. *Lancet* 1987 ; 2 : 282
- 10) Nováková I, Donnelly P, de Witter T, de Pauw B, Boezeman J, Veltman G. *Itraconazole and cyclosporin nephrotoxicity*[letter]. *Lancet* 1987 ; 2 : 920-921
- 11) Back DJ, Tija JF. *Comparative effects of the antimycotic drugs ketoconazole, fluconazole, itraconazole and terbinafine on the metabolism of cyclosporine by human liver microsomes. Br J Pharmacol* 1991 ; 32 : 624-626