

Ketoconazole에 의한 간염 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

임양희 · 이은령 · 문일환

= ABSTRACT =

A Case of Ketoconazole-Induced Hepatitis

Yang Hee Lim, M.D., Eun Ryung Lee, M.D., and Il Hwan Moon, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University,
Seoul, Korea*

Ketoconazole-induced hepatitis was found in 36-year-old woman who developed easy fatiguability and jaundice, with abnormal liver function tests after taking ketoconazole 400mg a day for 6 months. All of the viral hepatitis serologic markers were negative.

Clinical and biochemical abnormalities spontaneously improved within 3 weeks after cessation of drug administration.

서 론

Ketoconazole(Nizoral®)은 imidazole-piperazine 복합제로서 각종 표충 및 심부진균증에 우수한 효과를 나타내는 광역항진균제이다. Ketoconazole은 miconazole이나 econazole 등과 달리 경구투여로 흡수가 잘 된다는 장점을 갖고 있으며, 간내효소생산을 자극 또는 억제시키는 작용을 갖고 있다¹⁾. 투약도중 가역적으로 혈청 간효소치가 상승하는 경우는 5~10%, 증상을 나타내는 경우는 1:15000 정도이다²⁾.

최근 저자들은 ketoconazole 투여 후 발생한 간

염 1예를 체험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 .

환 자 : 금○자, 여자, 36세.

주 소 : 황달 및 조기피로감.

과거력 및 가족력 : 2년전에 제왕절개술을 받은 외에 특이한 사항 없었다.

현병력 : 수년간 paronychia를 앓았으며, 입원 전 6개월동안 본원 피부과 외래에서 onychomycosis의 진단하에 ketoconazole을 1일 400mg씩 경구투여 받아왔다. 내원 15일전부터 조기피로감

과 식욕부진을 느끼기 시작하였고, 내원 7일 전에 공막의 황달을 발견하였다.

이학적 소견 : 체격 및 영양상태는 양호하였고, 전신에 경도의 황달이 있었으며 의식은 명료하였다. 혈압은 110/70mmHg, 맥박은 분당 70회, 체온은 36.5℃였다. 빈혈은 없었고 공막은 황달을 보였으며, 폐나 심장은 정상이었다. 복부는 제왕절개술의 흔적외에는 정상소견으로서 간이나 비장은 촉진되지 않았다.

검사 소견 : 혈액검사상 혈색소 13.8gm% 백혈구 5900/mm³, 중성구 49%, 임파구 49%, 호산구 2%로 호산구증다증은 없었다. 혈소판 269,000/mm³, 적혈구침강속도 10mm/hr로 정상범위였으나 prothrombin time은 12.0초 (73%)로 지연되어 있었다. 혈청 생화학 검사상 Aspartate tra-

nsaminase (AST) 350 IU/L, Alanine transaminase (ALT) 400 IU/L였다. 간염 바이러스의 혈청학적 표지자 검사상 HBsAg, IgM-AntiHAV와 IgM - AntiHBc 등 모든 표지자가 음성이었다 (Table 1). 소변검사상 Bilirubin 양성, Urobilinogen이 3 EU/dl로 증가되어 있었으며, 대변검사나 흉부 X-선 촬영에서는 특이한 소견이 없었다.

치료 및 경과 : Ketoconazole의 투약중지후 보존적인 치료로 3주후에 임상증세와 간기능이 호전되었다 (Table 2).

고 안

Ketoconazole은 1981년 FDA에서 승인된 이래 coccidioidomycosis, chromomycosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis 및 candidiasis 등의 표충 및 심부진균증에 유효하며 Amphotericin B나 Griseofulvin 등 다른 항진균제에 비해 부작용이 적은 것으로 알려져왔다³⁾¹³⁾.

알려진 부작용은 오심, 구토, 식욕부진 및 피부발진등 경미한 것이 대부분이나 Peterson 등¹⁴⁾이 혈청 간효소치의 상승을 보고한 이후 현재까지 세계적으로 100예 정도의 간손상이 보고되어 있으며²⁾, 국내에서는 박 등¹⁵⁾, 장 등¹⁶⁾이 각각 1예, 2예를 보고한 바있다.

Ketoconazole에 의한 간염의 증상은 급성 바이러스성 간염과 유사하여, 식욕부진, 전신쇠약감, 황달 등이며, 과민성 반응시 일반적으로 나타나는 동통, 발열은 드물다. 투약중단후 대부분에서 증상이 소실된다.

Table 1. Lab findings

CBC	
Hb	13.8gm%
WBC	5900 / mm ³
poly	49 %
lympho	49 %
eosino	2 %
PLT	263,000 / mm ³
ESR	10mm / hr
PT	12.0 sec (73%)
Hepatitis serologic marker	
HBsAg	-
Anti-HBs	-
Anti-HBc	-
IgM-Anti HAV	-
IgM-AntiHBc	-

Table 2. Liver function test

	AST (IU / L)	ALT (IU / L)	Alkaline Phosphatase (King - Armstrong Unit)	Bilirubin Total/Direct (mg / dl)
On admission	350	400	7.6	
1 week later	300	215	7.5	3.0 / 2.0
2 week later	130	160	7.0	0.9 / 0.5
3 week later	45	90	5.6	

AST: Aspartate aminotransferas

ALT: Alanine aminotransferase

진단은 투약후 증상발현의 병력과 투약중단후 증상이 소실되는 것을 관찰함으로써 하게된다. 확실한 진단을 위해서는 호전된 후에 재투여하여 다시 악화되는 것을 관찰하는 것이 필요하나, 실제로 환자에게 유발시험을 하기는 어려운 실정이며 특히 과민성 간손상인 경우 매우 위험하다¹⁷⁾.

간생검은 진단적 가치를 갖지는 못하지만, 예후를 결정하고 가능한 원인을 밝히기위해 시행하여야 한다. Ketoconazole에 의한 간염의 병리적 소견은 간세포괴사와 담즙정체가 혼합된 형태로서, 국소적인 간세포의 괴사 또는 다량의 심한 간세포괴사, 문맥확장, 문맥로주위의 염증세포 침윤 및 bridging necrosis 등 다양한 소견이 나타난다²⁾.

Ketoconazole에 의한 간염의 기전은 그 발생 빈도가 낮고 동물실험에서는 유발되는 예가 거의 없으며, 그 정도가 투여용량에 비례하지 않는다는 점과 ketoconazole의 독성대사물이 밝혀지지 않았다는 점에서 과민성(idiosyncrasy)으로 생각된다. 그러나 onset이 다양하고 과민성 반응시 나타나는 일반적인 증상이 없다는 점에서 독성장애(toxicity)의 가능성도 배제할 수 없다²⁾.

Ketoconazole에 의한 간염은 약물투여를 중단하고 보존적인 요법을 하므로써 대부분이 정상으로 회복되나 사망한 예도 있다¹⁸⁾.

간염을 예방하기 위해서는 혈청검사와 간염의 임상증상을 관찰해야 한다. 투약전에 간염의 임상증세에 대해 설명해주고, 투약후 초기 2개월간은 2주마다, 2후에는 1-2개월마다 혈청 간 효소치를 추적관찰하는 것이 필요하다²⁾.

결 론

저자들은 36세 여자 환자에서 ketoconazole복용후 간염의 증상이 나타나 투약 중단후 호전되었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Heiberg JK, Svejgaard E: *Toxic hepatitis during Ketoconazole treatment. Br Med J* 1981, 283: 825
- 2) Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG: *Hepatic injury associated with Ketoconazole therapy. Gastroenterology* 1984, 86: 503
- 3) Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, et al: *Treatment of systemic mycosis with Ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients. Ann Intern Med* 1983, 98: 13
- 4) Cutsem JV: *The antifungal activity of Ketoconazole. Am J Med* 1983, 24: 9
- 5) Hay RG: *Ketoconazole in the treatment of fungal infection. Am J Med* 1983, 24: 16
- 6) Rosenblatt HM, Steinhm ER: *Therapy of chronic mucocutaneous candidiasis. Am J Med* 1983, 24: 20
- 7) Drouhet E, Dupont B: *Laboratory and clinical assessment of Ketoconazole in deep seated mycoses. Am J Med* 1983, 24: 30
- 8) Restrepo MA, Gomez I, et al: *Treatment of paracoccidioidomycosis with Ketoconazole: A three-year experience. Am J Med* 1983, 24: 48
- 9) Restrepo MA, Gomez I, et al: *Post-therapy status of paracoccidioidomycosis treated with Ketoconazole. Am J Med* 1983, 24: 53
- 10) Stevens DA, Stiller RL, et al: *Experience with Ketoconazole in three major manifestations of progressive coccidioidomycosis. Am J Med* 1983, 24: 58
- 11) Catanzaro A, Friedman PJ, et al: *Treatment of coccidioidomycosis with Ketoconazole, An evaluation utilizing a new scoring system. Am J Med* 1983, 24: 64
- 12) Slama TG: *Treatment of disseminated and progressive cavity histoplasmosis with*

- Ketoconazole. Am J Med 1983, 24: 70*
- 13) Carpentier FM: *Treatment of mycoses in cancer patients. Am J Med 1983, 24: 74*
- 14) Petersen EA, Alling DW, Kirkpatrick CH: *Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with Ketoconazole. Ann Intern Med 1980, 93: 791*
- 15) 박찬일 · 정우희 · 김경희: *Ketoconazole에 의한 간손상. 대한병리학회지 1985, 19(3): 302*
- 16) 장영운 · 장 린 · 민영일: *Ketoconazole에 의한 독성 간염. 대한내과학회잡지 1986, 31(2): 251*
- 17) Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, Stolz A: *Drug-induced hepatotoxicity. Ann Intern Med 1986, 104: 826*
- 18) Janssen PAJ, Symoens JE: *Hepatic reactions during Ketoconazole treatment. Am J Med 1983, 74(1B): 80*
-