

## 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 Intravenous Vancomycin 투여로 인한 루푸스 활성화 증례 보고

김현진<sup>1,2</sup> · 이유정<sup>2,#</sup>

<sup>1</sup>부천성모병원 약제팀, <sup>2</sup>숙명여자대학교 임상약학대학원

(2011년 5월 9일 접수 · 2011년 6월 30일 수정 · 2011년 7월 7일 승인)

### Vancomycin Induced Lupus Flare in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus: A Clinical Case Report

Hyeon Jin Kim<sup>1,2</sup> and Yu Jeung Lee<sup>2,#</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

<sup>2</sup>Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

(Received May 9, 2011 · Revised June 30, 2011 · Accepted July 7, 2011)

We report an unusual case of lupus flare induced by intravenous vancomycin in a patient with systemic lupus erythematosus. Due to methicillin resistant staphylococcus aureus in wound culture, intravenous vancomycin was administered to the patient. The patient had been on vancomycin for several days then she experienced fever, malar rash, and vomiting. Based on laboratory results, it was confirmed as lupus flare. Oral prednisolone was given to the patient for symptom control. However, when vancomycin was readministered, the patient had similar symptom to the previous one more intensively. Vancomycin was stopped then the patient became stable. This case report demonstrates that intravenous vancomycin may manifest as lupus flare in patients with systemic lupus erythematosus.

□ Key words - vancomycin, systemic lupus erythematosus, lupus flare, case study

Vancomycin은 glycopeptide계열 항생제이며 세포벽 합성을 억제함으로써 그람양성균에 광범위한 효과를 가진다. Intravenous (IV) 투여 시 vancomycin의 90% 정도가 사구체 여과를 통해 배설된다. 따라서 신기능이 저하된 환자의 경우 vancomycin이 체내에 축적되기 때문에 용량조절이 필수적이다. 정상 신기능 성인 환자에게 있어 vancomycin 1일 권장 용량은 20-45 mg/kg 이며 2-3회로 나누어 투여한다.<sup>1-3)</sup> IV 투여를 위해 vancomycin은 일반적으로 100-250 mL의 5% dextrose 또는 0.9% saline 용액에 희석하여 5 mg/mL 이하의 농도가 되도록 하고 점적투여와 관련된 이상반응을 예방하기 위해 15 mg/min의 속도를 넘지 않도록 점적투여한다.<sup>4)</sup> Vancomycin은 Therapeutic Drug Monitoring (TDM) 대상 약물로 적정혈

중농도 평가를 위해 steady-state 도달 이후 약물 투여 전 30분 이내에 채혈하여 trough 농도를 측정한다. 최근 가이드라인에 의하면 권장 trough 농도는 최소 10 µg/mL 이상이다. Peak 농도는 약물 점적투여 종료 최소 1시간 후 채혈하여 평가하며 적정 농도 범위는 40-50 µg/mL 미만이다.<sup>5-6)</sup>

Vancomycin의 발생 가능한 이상반응은 오심, 구토, 혈소판 감소증, 발진, 이독성, red man syndrome 등이 있다. Red man syndrome은 vancomycin의 빠른 점적투여에 의해 나타나는데 주로 1시간 미만으로 점적투여하는 경우 infusion 시작 4-10분 후 또는 점적투여 종료 직후에 얼굴, 목, 몸통상부에 홍조 및 홍반성 발진이 나타나고 드물게 저혈압, 혈관 부종이 나타날 수 있다. Red man syndrome을 예방하기 위해서 vancomycin은 반드시 희석하여 15 mg/min 이하의 속도로 투여해야 한다.<sup>7-8)</sup>

전신성 홍반성 루푸스(Systemic Lupus Erythematosus, 이하 SLE) 환자에서 vancomycin IV 투여 이후 루푸스 활성화가 유발된 본 증례는 일반적으로 예상할 수 없는 경우우기에 임상적 의미가 있다고 판단하여 보고하고자 한다.

Correspondence to : 이유정

숙명여자대학교 임상약학대학원  
서울특별시 용산구 청파로 47길 100 (청파동 2가)  
140-742  
Tel: +82-2-2077-7545, Fax: +82-2-3477-7343  
E-mail: yujeung@sookmyung.ac.kr

### 증례 서술

본 증례의 환자는 신장 160 cm, 체중 52 kg의 36세 한국인 (Asian) 여성으로 1999년 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 진단 받았다. 이후 류마티스 내과에서 정기적 검진을 받던 중 2010년 9월 오른쪽 무릎 종괴절제술(Rt. knee mass excision) 및 생검 시행한 이후 발생한 부종 및 발적을 주소로 이에 대한 평가 및 치료를 위해 2010년 9월 9일 입원하였다.

상처부위 배양(wound culture) 결과 Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) 동정되어 입원 3일째(9월 11일)부터 IV vancomycin 1g을 생리식염수(normal saline) 100 mL에 희석하여 1일 2회 q12hr로 10:00과 22:00에 각각 1시간 동안 투여하였는데 첫 회 투여 중 머리 방향으로 가려움증 발생하면서 목에는 발적이 나타났으나 투여종료 후 증상이 경감되었고 페니라민® 주사 1앰플(chlorpheniramine 4 mg)을 처방, 투여하였다. Vancomycin 투여 2일째(9월 12일)에는 오심, 구토 발생하였으나 메클로라민® 1앰플(metoclopramide 10mg) 투여 후 진정되었고, 이후 경구 맥페란 정®(metoclopramide)을 1일 3회 1회 1정씩 11일 동안 투여 하였다. 다음날(9월 13일) 문진 시 환자는 vancomycin 투약으로 인한 불편감이 많이 줄었다고 보고하였다. Vancomycin 1g q12hr 투여는 총 10일간 지속되었고 투여기간 동안 투여 초기에 호소한 머리 방향 가려움증과 발적에 대한 추가기록은 없었다. 혈중농도 측정을 위해 vancomycin 투여 7일째(9월 17일) 오전 11:41 혈액을 채취하였고 이에 대한 결과가 투여 10일째(9월 20일)에 보고되었으며, 혈중농도 49.2 µg/mL로 확인되어 투약중단 하였다.

Vancomycin 투약 중단 이전인 투여 8일째(9월 18일) 오후부터 환자가 두통을 호소하며 구토가 발생하여 트리돌 주® 1앰플(tramadol 50 mg) 투여 후 진정되었고, 다음날(9월 19일) 오후 체온이 39.3°C까지 상승하면서 오한과 땀발진(malar

rash), 구토 발생하여 oral acetaminophen, IV metoclopramide, IV pethidine이 투약되었다(Table 1). 9월 19일 C-reactive protein (CRP) 수치는 25.4 mg/dL이었으며 직전 측정 수치인 4.2 mg/dL(9월 16일)에 비하여 급격히 상승해 있었다(Table 2). Anti-dsDNA 역시 정확한 수치 기록은 없었으나 9월 19일 수치는 직전 측정 수치(9월 11일) 보다 급격히 상승하였다고 보고되어 있었다(>50 : 9월 11일 vs. >50▲ : 9월 19일). 참고로 9월 14일 보고된 antinuclear antibody (ANA) titer는 1 : 2560 이었다. 임상시험 및 증상 분석 결과 루푸스 활성화(SLE flare up)로 판단되어 사흘 뒤(9월 22일) oral prednisolone 30 mg QD 투여를 시작하였고 고열 및 오한 증상은 계속 지속되다가 3일 후(9월 25일) 정상으로 회복되었다.

이후 9월 25일 vancomycin 1g을 생리식염수 100 mL에 희석하여 2시간 동안 점적투여를 시도하였으나 16:10 line 연결 후 16:30 환자가 불편감 호소하여(얼굴이 빨개지면서 터질 것 같다고 함) 투약 중단하였고 총 투여량은 희석액 약 10 mL 이었다. 이틀 뒤(9월 27일) vancomycin 1g 희석액을 5 ml/hr의 속도로 투약 재시도하였고 투약 시작 직후 환자 얼굴에서 가슴까지 열꽃이 피고 구토 발생하여 주치에게 보고하였으나 투약을 지속하라고 하여 20분 가량 투약하다 중단하였다. 이후 테이코플린주(teicoplanin 200 mg)으로 항생제 변경하여 투여하고, 환자 상처감염이 완화(wound infection tolerable condition) 되었다고 판단되어 외래에서 정기적 검진을 하기로 하고 2010년 10월 3일 퇴원하였다. 본 환자의 혈압은 입원 이후 지속적으로 정상 범위였으며 안정되었다.

본 증례에 대하여 ADR (Adverse Drug Reaction)의 평가 지표로 널리 알려진 Naranjo Algorithm에 의한 평가 방식을 적용해 보면 total score 8점이므로 ‘probable’에 해당하는 반응을 알 수 있다(Table 3).<sup>9)</sup>

**Table 1. Changes in body temperature of the patient during vancomycin injections**

	9/18 2 pm	9/19 2 pm	9/20 6 am	9/21 6 am	9/22 6 am	9/23 6 am	9/24 6 am	9/25 6 am
Body Temperature (°C)	37.3	39.3	38.1	38.4	37.9	37.2	38.1	36.9

**Table 2. Changes in laboratory values of the patient between before and after vancomycin injections**

	9/9	9/11	9/16	9/19	9/20	9/21	9/22	9/24	9/27	9/30
BUN (mg/dL)	11.7	9.4	11.5	18.7	25.9	19.6	19	19.8	15.8	12.4
Creatinine (mg/dL)	0.38	0.33	0.91	1.58	1.69	1.33	1.21	1.23	0.94	0.86
AST(S-GOT) (units/L)	19		21	195	270	303	233	85	29	13
ALT(S-GPT) (units/L)	17		11	95	148	173	156	98	50	25
ESR (mm/hr)	27		27	25	15	12	9	9	17	18
CRP (mg/dL)	15.18		4.2	25.4	38	52.6	32.14	18.48	7.01	15.28

BUN = blood urea nitrogen; AST = aspartate aminotransferase; S-GOT = serum glutamate oxaloacetate transaminase; ALT = alanine aminotransferase; S-GPT = serum glutamate pyruvate transaminase; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein

**Table 3. The Naranjo Algorithm score on this case**

Question	Yes	Do not Know	No	Score
Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	0
Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	2
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	1
Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	2
Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	0
Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	1
Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	1
Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	0
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	1
<b>Total Score</b>				<b>8</b>

*Highly Probable* if the overall score is 9 or greater; *Probable* for a score of 5-8; *Possible* for 1-4 ; *Doubtful* if the score is 0

Ref: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.

## 토론 및 결론

9월 25일과 9월 27일 환자에게서 발생한 홍조와 발적은 vancomycin을 투여속도 10 mg/min 미만으로 천천히 infusion 하였음에도 불구하고 투여시작 직후 ~ 20분 사이에 환자가 견딜 수 없을 정도의 강도로 나타났다. 본 환자는 이전에 vancomycin을 투약받고 유사증상을 나타내었으나(9월 11일) 중단 후 재투여 slow infusion에서 증상이 더욱 강하게 나타났기에 red man syndrome이 아닌 루푸스 활성화 발생을 의심하고 혈액화학적 검사를 시행하여 이를 확인하였다.<sup>10)</sup>

MEDLINE에 등재된 증례보고 논문을 Vancomycin과 Lupus flare이라는 MeSH terms로 검색하여 추출한 결과(1990년 1월 ~2011년 3월) 단 1개의 증례보고가 있었다. 미국의 증례로 오른쪽 안구 수술(clot removal surgery) 후 안구내염 발생하여 vancomycin 2주 동안 원내 투여 받고 퇴원 시 vancomycin을 지속 복용하도록 처방 받은 환자가 퇴원 1주일 후 루푸스 활성화 발생하여 재입원한 경우였다.<sup>11)</sup> 비록 뚜렷한 인과관계가 확인되지 않았지만 전신성 홍반성 루푸스 환자의 경우 vancomycin 투여 시 루푸스 활성화가 발생할 수 있으므로 해당 환자의 경우 보다 면밀한 모니터링이 요구되며 이러한 경우는 vancomycin을 즉시 중단하고 스테로이드 제제를 투여하는 것이 환자 증상 완화에 도움이 될 수 있다.

## 참고문헌

1. American Society of Health-System Pharmacists. Vancomycin hydrochloride, In: American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information, 2010: 8:12.28.16.
2. American Pharmacists Association. Vancomycin, In: American Pharmacists Association. Drug Information Handbook: Lexi-Comp®, 2008: 1614-1617.
3. Moellering RC. Pharmacokinetics of vancomycin. J Antimicrob Chemother 1984; 14: S43-S52.
4. Krogstad DJ, Moellering RC, Greenblatt DJ. Single-dose kinetics of intravenous vancomycin. J Clin Pharmacol 1980; 20: 197-201.
5. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschfer JC, *et al.* Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009; 49: 325-327.
6. Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, *et al.*, Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22: 391-394.
7. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. Crit Care 2003; 7: 119-120.
8. Ngeow WC, Chai WL, Moody AB. Red man syndrome during administration of prophylactic antibiotic against infective endocarditis. J Ir Dent Assoc 2000; 46: 92-94.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.*, A method for

- estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.
10. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, *et al.*, Diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am Fam Physician 2003; 68: 2179-2186.
  11. Manocha D, Tenorio Cdel C, Rose F. Vancomycin leading to lupus flare in an elderly lady: a case report. Cases J 2009; 2: 6293.