Rifampicin 에 의한 間質性 腎炎 1 例

서울대학교 醫科大學 內科學敎室

閔庚業 · 朴承茂 · 許成鎬 · 金聖權 · 李弘揆 · 韓鏞徹

病理學敎室

金 勇 一

=Abstract=

Rifampicin-induced Tubulo-interstitial Nephritis

—A case report—

Department of Pathology College of Medicine, Seoul National University

Kyung Up Min, M. D., Sung Moo Park, M.D., Sung Ho Hue, M.D.,

Suhng Gwon Kim, M. D., Hong Kyu Lee, M. D., and Yong Chol Han, M. D.

Department of Internal Medicine

Yong Il Kim, M. D.

One case of acute renal failure following rifampicin administration is presented with brief review. Acute renal failure developed in a 49 year-old male who had had far advanced pulmonary tuberculosis and taken rifampicin accidentally after cessation for several months. The oliguria persisted for 11 days and was followed by prompt recovery with peritoneal dialysis. A renal biopsy showed tubulointerstitial nephritis.

緒 論

Rifampicin 은 Rifamycin B로부터 半合成한 macrocyclic 系 抗生物質으로써 抗結核劑中 甚한 副作用이 比較的 드물며 交叉耐性이 거의 없다고 알려져 있다. Rifampicin 의 副作用으로는 黃疸, Transaminase 値 및 alkalie phosphatase 値의 上昇等 肝機能障礙와 胃腸管障礙等이 主로 報告되고 있으나, 1971년경부터 Poole¹⁾, Kleinknecht²⁾, Campese³⁾等에 의하여 急性腎不全의 發生이 報告되면서 腎臟에 대한 副作用이 關心을 끌기 시작하였다. 이러한 Rifampicin 에 의한 急性腎不全은 Rifampicin 에 대한 抗體 등이 間質에 損傷을 주기 때문으로 생각되며²⁾ 組織學的으로는 主로 間

質性 腎炎의 形態로 나타난다고 하며^{3), 4), 5)}, 國內에서는 아직 文獻上 報告가 없는듯 하다.

著者들은 1978年 4月 서울大學校病院 內科에 入院한 49歲의 男子 結核 患者에서 Rifampicin 의 投與에 의해 發生한 것으로 생각되는 急性 腎不全을 經驗하고 急性 間質性 腎炎의 組織所見을 觀察한 바 있어 文獻考察과 함께 報告하는 바이다.

症 例

患者 : 정○술, 男子, 49歲, 商業.

病歷 : 患者는 13年前부터 肺結核을 앓아 오면서 그동안 INH, PAS., 에탐부톨, 사이클로세린, 그리고 Prothionamide (TH 1321) 등을 不規則的으로 服用하여 왔고 5年前에 Rifampicin 을 약 100日 동안 一日 450 mg 씩 服用한 적이 있다. 그후, Rifampicin 을 三回

*이 논문의 요지는 1978년도 추계 결핵학술대회 석상에서 발표되었음.

服用하여 보았으나 그때마다 發熱 및 惡寒때문에 繼續 使用할 수가 없었다.

入院 八日前 우연히 Rifampicin 3錠을 服用하고 약 30分後 發熱, 惡寒, 胸部壓迫感, 眩氣症, 全身不快感, 嘔吐泄瀉 등이 나타났으나 數時間後 自然히 消失되었다. 그때부터 尿량이 점차 減少하고 全身에 輕度の 浮腫이 생겨 本院 應急室을 통해 入院하였다.

理學의 所見: 患者는 全身의 衰弱해 있었으나 意識狀態는 明瞭하였다. 血壓은 120/80 mmHg, 脈搏은 分當 80回, 體溫은 36.0°C 이었다. 眼結膜은 약간 蒼白하였으나 鞏膜에서 黃疸은 볼 수 없었다. 胸部 聽診上 兩側 肺上部에서 거친 乾性囉音を 들을 수 있었고, 心音은 正常이었다. 腹部는 약간 膨大되어 있었고 輕度の 腹水가 認定되었으나 壓痛은 없었고 肝, 脾等은 觸知되지 않았다.

檢査所見: 入院當時의 血清滲透壓이 315mOsm/l, 尿

에서는 310mOsm/l 이었고 血清內 電解質은 Na^+ 123 mEq/l, K^+ 7.5mEq/l, Cl^- 102mEq/l 이었으며 心電圖上에서 T波가 현저하게 尖銳化되어 있었으므로 즉시 腹膜透析을 施行하였다. 透析後 電解質은 Na^+ 133mEq/l, K^+ 4.6mEq/l, Cl^- 102mEq/l 으로 矯正되었고 透析前의 血清內 BUN 144.8mg%, Creatinine 18.2mg%에서 透析後 각각 92.4mg%, 10.8mg%로 減少하였다. 血液學的 檢査上 헤모글로빈 11.0gm%, 헤마토크리트 34%, 白血球 13,300/mm³(中性球 87%), 血小板 686,000/mm³ 이었다. 肝機能檢査上 血清알부민이 2.4gm%로 減少된 것 외에는 正常範圍內였다. 尿檢査上 比重은 1.006 알부민 卅, 糖+이었고, 沈渣檢査上 赤血球 7-10, 白血球 3-5, 腎上皮細胞 5-7, 扁平上皮細胞 2-3개가 强擴大顯微鏡檢査에서 觀察되었다. Coombs 氏檢査는 陰性이었고 末梢血液塗抹에서 赤血球에 毒性顆粒이 觀察되었다. (Table 1)

Table 1. Blood chemistry and C.B.C* findings

Hospital day	before Dialysis	after Dialysis	4	6	7	8	9	10	13	16	20	23	27
Na(mq/l)	123	133	132	126	129	129	129	133	149	141	142	139	
K(mEq/l)	7.5	4.6	4.7	3.8	4.1	4.9	3.8	4.3	4.1	4.5	5.3	5.4	
Cl(mEq/l)	92	102	92	93	93	92	92	94	104	101	101	97	
BUN(mg%)	144.8	92.4	100.7	112	127		95.9	65.1	43	43.9	40	26.7	
Cr(mg%)	18.2	10.8	15.6	16.7	16.7		14.0	9.4	5.4	2.4	2.3	1.8	
C _{cr} (ml/min)							5.5	27		70		67.9	
Hb(gm%)	10.4	11.0			8.9					8.6			
Hct(%)	31				28					29			
WBC(/mm ³)	18,000	13,300		10,100						8,600			

胸部 X-線所見: 兩側 肺上部에 空洞을 同伴하는 重症 肺結核所見을 보였다. (Fig. 1)

入院經過: 腹膜透析中 輕度の 腹膜炎症狀을 보였으나 抗生劑投與로서 곧 治癒되었고 利尿期中 약간 精神症의 症狀을 보인것 외에는 透析 三日後 利尿期에 들어가 점차 回復되었다. 退院前의 腎機能檢査는 BUN 26.7mg%, Creatinine 1.8mg%, C_{cr} 67.9ml/min 로 好轉되었다. (Fig. 2)

腎組織檢査所見: 利尿 16日에 施行한 腎組織檢査上 細尿管間質組織에 主病變을 보이는 急性間質性腎臟炎의 所見이 나타났으며 細尿管細胞는 여러곳에서 局所的으로 壞死 또는 平坦化되어 있었고 細胞核이 消失되거나 細胞質內에 蛋白性顆粒을 가지고 있었다. 間質에서는 浮腫을 볼 수 있었으며 淋巴球, 形質細胞의 浸潤과 少數의 好酸球等을 包含하고 있었다. (Fig. 3, Fig. 4)

Fig. 1. Chest PA

考 按

Rifampicin은 *Streptomyces mediterranei*로 부터分離된 rifamycin B를 半合成한 macrocyclic系 抗生物質으로써 요즈음 抗結核劑로 많이 利用되고 있으며 交叉耐性이 거의 없고 副作用도 드문것으로 알려져 있다.⁶⁾

Rifampicin에 의한 副作用의 臨床症狀은 다음과 같은 두가지 種類가 있다.⁷⁾ 첫째는 消化器 障礙 特別 肝을 侵犯하는 것으로 黃疸, 肝機能 異常, 消化不良等이며 藥物의 投與方法에 關係없이 投與始初에 나타나고 免疫機轉은 關與되지 않는다고 한다. 둘째는 全身의 炎症狀으로서 高熱¹⁾, 惡寒, 筋肉痛, 嘔吐, 泄瀉等이며 가끔 腎障礙, 免疫血小板減少症¹⁰⁾⁹⁾, 免疫溶血性貧血^{10) 11)}等を 同伴하고, 藥物을 間歇的으로 長期間 投與하였을때 더욱 頻繁히 發生한다. Pujet等⁷⁾에 의하면 總 291名の Rifampicin 投與患者中 副作用을 일으킨 患者가 8名으로 腎不全症은 이중 3名에 불과하였으나 그 症狀이 매우 危重하기 때문에 臨床적으로 重要시 된다고 하였다. Rifampicin의 副作用에 의한 腎不全은 大部分의 境遇에 있어서 急激한 全身症狀과 함께 急性腎不全이 일어나고 數週내지 數個月內에 完全히 回復되지만 一部에서는 永久的인 腎不全을 가져오는 境遇가 報告되고 있고¹²⁾¹³⁾ 또 全身의 炎症狀없이 腎機能檢査上에서 腎不全이 發見된 例도 있었다.⁴⁾

Rifampicin의 副作用으로 나타나는 急性腎不全의 機轉은 아직 確實하지 않다. Rifampicin에 의해서 溶血性貧血을 일으킬 수 있고 심한 溶血에 의해 腎不全이 發生할 수 있지만¹⁰⁾¹¹⁾ 대개의 腎不全에 있어서 溶血의 證據는 찾을 수 없었으며, 또한 循環器系統의 異狀도 없었다. Pujet等⁷⁾이 Rifampicin의 副作用과 antiglobulin test에 의한 抗體의 關係를 調査한 바에 의하면 123例 中에서 副作用이 있었던 8例中 7例에서 抗體가 發見되었으며 副作用이 없었던 115例에서는 抗體가 發見되지 않았다. 藥物이 抗原性을 갖기 위해서는 血清蛋白과 結合하여야 된다는 것은 이미 一般적으로 認定되고 있는데 많은 用量을 服用하거나 代謝速度가 느린 患者에 있어서는 藥物의 血中濃度가 높아서 血清蛋白과의 結合體가 增加하게 된다. Kleinknecht等²⁾에 의하면 Rifampicin에 의한 免疫反應은 用量에 比例하고 있어서 1200mg과 900mg을 각각 일주일에 2회 服用한 境遇를 比較해 보면 後者에서는 0.5%내지 2%가 免疫反應을 보인 반면에 前者에서는 23%에서 免疫反應이 관찰되며 실제로 副作用이 일어난 群과 그

Fig. 2. Schematic Presentation of hospital course.

Fig. 3. Microscopical finding of percutaneous needle biopsy of Kidney (X100)

Fig. 4. Microscopical finding of percutaneous needle biopsy of Kidney (X400)

렇지 아니한 群의 血中濃度를 比較해 보았을 때 副作用이 있었던 群에서는 血中濃도가 服用 3時間後 副作用이 없었던 群보다 5倍, 그리고 6時間 내지 8時間後에는 5倍 내지 8倍 높았다. 그러나 Campese 등은³⁾ Rifampicin에 의한 過敏性反應의 臨床症狀은 用量自體보다도 藥物投與의 時間間隔에 의해 決定된다고主張하였다.¹⁴⁾

Rifampicin에 대한 抗體를 檢査하는 方法으로는 antiglobulin test^{12,27,15)}가 가장 信憑性이 있고, 이때 抗原性은 Rifampicin 核과 側鎖의 連結部位에 있다고 한다. 그외에 抗原의 存在下에 IgE가 쥐의 肥胖細胞(mast cell)와 結合될 때 히스타민이 分離되는 現象을 利用하는 方法^{16), 17), 18)} macrophage migration inhibition test로써 細胞免疫을 檢査하는 方法¹⁹⁾이 있다. Rifampicin에 대한 抗體를 antiglobulin test에 의해 時間的으로 測定한 바에 의하면 이 抗體는 藥物服用後 점차 減少하였다가 24時間內에 다시 增加한다고 한다.⁷⁾ O'Mahony²⁰⁾는 Rifampicin 服用後 2時間 내지 18時間에 가장 낮은 反應을 보이는 것을 觀察한 바 있다. 藥物을 毎日 投與하는 境遇에는 抗原抗體結合이 繼續的으로 일어나기 때문에 Rifampicin에 대한 抗體의 血中濃도가 上昇하는 것이 防止되고 반대로 藥物의 投與를 中斷할 境遇 循環하는 抗體가 危險線까지 增加하고 數週 내지 數個月까지 繼續될 수 있다고 한다.²⁾ 실제로 Rifampicin에 의한 腎不全은 극히 一部에 있어서만¹¹⁾ 藥物을 毎日 投與한 境遇에 發生하였고 大部分은 間歇的 投與方法이 나^{1), 3), 15), 21), 22), 23), 24)} 不規則的으로 投與한 境遇^{13), 25)}에 發生하였다. 그러나 腎生檢後 免疫螢光染色法으로 調査한 바에 의하면 Gabow 등만이⁴⁾ IgG, IgA, C₃가 腎絲球體에 沈着한 것을 發見한 외에는 免疫글로불린을 證明하지 못했고^{2), 13), 26)} 또한 Flynn 등이⁵⁾ 報告한 例에서 보는바와 같이 Rifampicin을 처음 投藥한 때부터 全身의인 症狀이 나타난 것들은 副作用이 免疫反應이라는 主張과 一致하지 않는 事實들이다. Kleinknecht 등은²⁾ 副作用을 보인 患者의 大動脈과 腎靜脈內的 血漿 renin 活性도가 매우 增加되어 있는 것을 發見하고 免疫複合體가 renin 分泌를 包含하는 血管作用機能에 의해 前絲絨體小動脈의 收縮을 誘發하고 腎皮質貧血과 無尿症을 가져온다는 假說을 세웠다. Bassi 등은¹⁶⁾ 쥐의 肥胖細胞(mast cell)에 의한 히스타민 分泌를 利用하여 Rifampicin에 대한 免疫反應이 IgE가 關與하는 reagin 型態(過敏性反應 第一型)의 反應이라는 것을 처음으로 實驗的으로 證明하였고 Faarup 등이²⁷⁾ Barbiturate에 의한 細尿管間質性 腎炎患者의 腎組織에서 IgE를 包含한 肥胖細胞를 發

見한 것과 一致되고 있다.

著者等の 例에서는 Rifampicin에 대한 抗體를 證明해 내지는 못하였지만 患者의 臨床經過와 腎生檢組織의 所見이 1971년부터 報告된 Rifampicin 反應과 매우 相似한 것으로 보아 急性腎不全이 Rifampicin에 의한 過敏性反應이라고 생각할 수 있을 것 같다.

Rifampicin에 대한 過敏性反應을 防止하기 위해서 藥物投與後 血清內 抗體値를 測定하여 最低値를 보이는 時間에 다음 藥을 投與하는 方法이 勸誘되고 있으나^{7), 28)} 오늘날에는 毎日 投藥함으로써 副作用을 줄이고 있다. 그러나 患者에 따라서 Rifampicin의 代謝速度가 느려 같은 用量으로도 血中濃도가 매우 增加할 수 있으므로 注意를 要한다고 한다.⁷⁾ Gabow 등은⁴⁾ Rifampicin을 再投與하고도 前연 副作用의 症狀을 보이지 않던 患者가 3주일후 血清 creatinine 値가 上昇하여 腎不全을 發見하게 되었던 例를 報告하고 Rifampicin을 投與할 경우 定期的으로 腎機能檢査를 施行할 것을 勸하고 있다. 또한 患者가 일단 過敏性反應을 보였을 경우, 가능하다면 antiglobulin test 등을 시행하여 抗體値가 높게 나오는 경우는 再投藥을 하는데 있어 신중을 기해야 할 것이다. 물론 임상적으로 심한 혈소판 감소 자반증, serum-sickness 型의 과민성 반응을 보이는 경우도 재투여는 금기사항이 되겠다.

結 論

著者들은 Rifampicin에 의한 急性腎不全 一例를 經驗하였기에 文獻考察과 함께 報告하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Poole, G., Stradling, P. and Worlledge, S.: Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Brit. Med. J.*, 2: 343, 1971.
- 2) Kleinknecht, D., Homberg, J.C. and Decroix, G.: Acute renal failure after rifampicin. *Lancet*, 1:1238, 1972.
- 3) Campese, V.M., Marzullo, F., Schena, F.P. and Coratelli, P.: Acute renal failure during intermittent rifampicin therapy. *Nephron*, 10: 256, 1973.
- 4) Gabow, P.A., Lacher, J.W. and Neff, T. A.: Tubulo-interstitial and glomerular nephritis is associated with rifampin. *JAMA*, 235(23KO):

- 251, 1976.
- 5) Flynn, C.T., Rainford, D.J. and Hope, E.: Acute renal failure and rifampicin: Danger of unsuspected intermittent dosage. *Brit. Med. J.*, 2:482, 1974.
 - 6) Hobby, G.L.: Rifampicin, a powerful new antimicrobial agent. *J. Infect. Dis.*, 119: 195, 1969.
 - 7) Pujet, J.C., Homberg, J.C. and Decroix, G.: Sensitivity to rifampicin: Incidence, mechanism, and prevention. *Brit. Med. J.*, 2:415, 1974.
 - 8) Blajchman, M.A., Lowry, R.C., Pettit, J.E. and Stradling, P.: Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Brit. Med. J.*, 3:24, 1970.
 - 9) 김경석, 선우일남, 고윤웅, 김기호, 채응석: Rifampicin 으로 유발된 血小板 減少性 紫斑症, 대한 내과학회 잡지, 19:635, 1976.
 - 10) Lakshminarayan, S., Sahn, S.A. and Hudson, L.D.: Massive hemolysis caused by rifampicin. *Brit. Med. J.*, 2:282, 1973.
 - 11) Seufert, C.D.: Acute renal failure after rifampicin therapy. *Scand. J. Resp. Dis., suppl.*, 84:174, 1973.
 - 12) Cochran, M., Moorhead, P.J. and Platts, M.: Permanent renal damage with rifampicin. *Lancet*, 1(7922): 1428, 1975.
 - 13) Cordonnier, D. and Muller, J.M.: Acute renal failure after rifampicin. *Lancet*, 2:1364, 1972.
 - 14) Aquinas, M., Allen, W.G.L., Horsfall, P.A.L., Jenkins, P.K., Wong, H.Y., Girling, D., Fox, D. and Tall, R.: Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Brit. Med. J.* 1:765, 1972.
 - 15) Stradling, P.: Side effects observed during intermittent rifampicin therapy. *Scand. J. Resp. Dis., suppl.*, 84:129, 1973.
 - 16) Bassi, L., Berardino, L.D. and Silvestri, L.G.: IgE antibodies in patients allergic to rifampicin. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 51: 390, 1976.
 - 17) Perelmutter, L. and Khera, K.: A Study on the detection of human reagins with rat peritoneal mast cells. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 39:27, 1970.
 - 18) Perelmutter, L., Liakoyoulow, A., Horase, C. and Phills, Y.A.: A study on the sensitization of rat mast cells with human IgE type reagins. *J. Allergy*, 47:88, 1971.
 - 19) Baker, J.T., Pioli, E. and Williams, W.J.: In-vitro detection of hypersensitivity to antituberculous drugs. *Lancet*, 2(7886):967, 1974.
 - 20) O'Mahony: Workshop on rifampicin, Stockholm, 1972.
 - 21) Girling, D.J.: Clinical observations on adverse reactions. *Scand. J. Resp. Dis., suppl.*, 84: 119, 1973.
 - 22) Riska N. and Mattson, K.: Adverse reactions during rifampicin treatment. *Scand. J. Resp. Dis.*, 53:87, 1973.
 - 23) Riska, N. and Mattson, K.: Intermittent rifampicin treatment of tuberculosis. *Scand. J. Resp. Dis., suppl.*, 84:140 1973.
 - 24) Zierski, M.: Clinical aspects of side effects on intermittent rifampicin regimen. *Scand. J. Resp. Dis. suppl.*, 84:166, 1973.
 - 25) Lees, A.W., Allan, G.W., Smith, J., Tyrrel, W.F. and Fallon, R.J.: Toxicity from rifampicin plus isoniazid and rifampicin plus ethambutol therapy. *Tubercle*, 52:182, 1971.
 - 26) Ramgopal, V., Leonard, C. and Bhatena, D.: Acute renal failure associated with rifampicin. *Lancet*, 1:1195, 1973.
 - 27) Faarup, P. and Christensen, E.: IgE-containing plasma cells in acute tubulo-interstitial nephropathy. *Lancet*, 2:718, 1974.
 - 28) Girling, D.J. and Mitchison, D.A.: Sensitivity to rifampicin. *Brit. Med. J.* 3:114, 1974.