

급성 신부전을 보인 아세트아미노펜에 의한 급성 간질성 신염 1례

충북대학교 의과대학 소아과학교실

전 학 수 · 하 태 신

= Abstract =

A Case of Acetaminophen-induced Acute Interstitial Nephritis Presenting with Acute Renal Failure

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Hak-Su Jeon, M.D. and Tae-Sun Ha, M.D.

Acute interstitial nephritis can occur by acetaminophen, but it is rarely presented as acute renal failure with azotemia. We report a case of acute interstitial nephritis induced by acetaminophen in a 14-year-old girl who developed non-oliguric acute renal failure. She has taken acetaminophen to control the persistent throat pain for the last two months. Renal biopsy revealed diffuse infiltration of mononuclear inflammatory cells admixed with eosinophils in the edematous interstitia. After the discontinuation of acetaminophen and the administration of corticosteroid, the serum creatinine level returned to normal (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:228-232**)

Key Words : Acetaminophen, Acute interstitial nephritis, Acute renal failure, Corticosteroid

서 론

급성 세뇨관간질성 신염은 약물, 감염, 면역 질환, 사구체 질환 등 여러 가지 다양한 원인에 의해 발생하는 질환으로 신장 조직 검사에서는 사구체나 혈관의 변화는 거의 동반하지 않으면서 간질의 부종 및 염증 세포의 침윤을 특징으로 하는 질환이다[1-4]. 이 중 약물에 의한 것이 가장 흔한데, 주로 특정 약물에 의한 과민반응으로 약물의 용량과는 관계없이 약물 복용 후 수 일에서 수 주 사이에 발생하며, 투약을 중지하면 대부분

의 경우에 수 주 내지 수 개월 이내에 자발적으로 회복되나 만성인 경우 서서히 진행되어 종종 의 신부전을 일으킨다[5].

급성 간질성 신염을 일으키는 대표적인 약물에는 penicillin 계열의 항생제, 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), carbamazepine 등의 항경련제, thiazide, furosemide 등의 이뇨제, 그 외에 rifampin, cimetidine, allopurinol 등이 잘 알려져 있는데 이중 항생제와 NSAID가 가장 흔하다[3, 6].

이 논문은 2006년도 충북대학교병원 임상연구비에 의하여 연구되었음.

접수 : 2006년 3월 26일, 승인 : 2006년 4월 21일
책임저자 : 하태신, 충북 청주시 흥덕구 개신동 62
충북대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 043)269-6047 Fax : 043)264-6620
E-mail : tsha@chungbuk.ac.kr

아세트아미노펜은 현재 전 세계적으로 가장 흔히 사용되는 NSAID 계열의 해열진통제로서, 미국에서는 6%의 NSAID에 의한 약물이상반응이 보고되었으며[7], 신장부작용은 약 1%로 보고 있다[8]. Bonney 등[9]은 혈청생화학검사항상 실제

신장기능의 이상을 보이는 환자는 18%나 되지만 실제 심각한 경우는 0.9%에 불과하다고 하였다. 그러나 우리나라에서 각각의 NSAID에 의한 약물이상반응의 정확한 발생빈도는 아직 미비한 실정이다.

NSAID에 의한 부작용으로는, 과다용량 복용시 간세포의 손상으로 인하여 심한 경우 치명적인 간괴사나 급성 세뇨관 괴사가 일어날 수 있고, 치료용량이라고 하더라도 과민 반응으로 피부 발진, 알레르기 반응, 약물성 발열 및 점막손상, 백혈구 감소, 범혈구감소증 등이 발생할 수 있으며, 체이적 반응(idiosyncratic effect)으로는 급성 간질성 신염 등이 생길 수 있다[10].

저자들은 아세트아미노펜 복용 후 급성 신부전이 발생한 환자에서 신 조직 검사를 통해 급성 간질성 신염으로 진단하고 약물 중단 및 스테로이드 제제의 투여를 통하여 증상 및 신기능 회복을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 정○선, 14세 여자
주 소: 식욕감퇴 및 체중감소

현병력: 환자는 평소 건강히 잘 지내오던 중 내원 두 달 전에 3주간 해외연수를 다녀온 뒤부터 식욕이 감퇴되고 목 부위에 이물감을 자주 느끼고 음식 섭취량이 많이 감소하여 내시경 검사를 위해 본원 소화기내과에 방문하였다. 그러나 혈액화학검사에서 BUN/크레아티닌이 51/5.4 mg/dL로 증가하여 소아신장분과로 전과되었다.

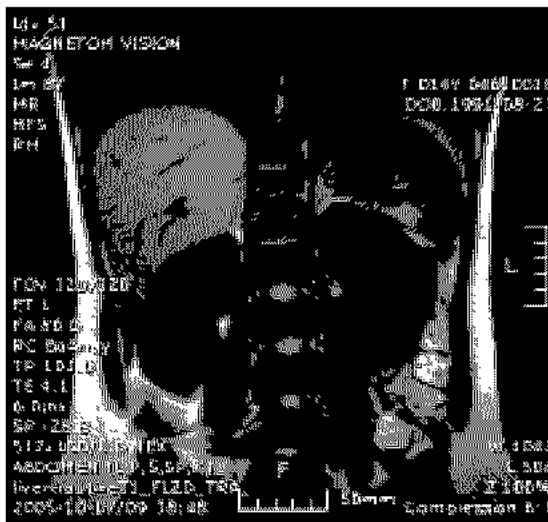
과거력: 환아는 내원 두 달 전 인후염과 비염으로 개인 이비인후과의를를 통하여 3주간 항히스타민제와 진통제(아세트아미노펜)를 복용해 왔다.

가족력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 내원 당시 환자는 만성 병색을 보였고, 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수 분당 88회,

호흡수 분당 20회, 체온 37.2°C이었다. 2개월 동안 9 kg(15%) 정도의 체중 감소가 있었으며, 얼굴색과 결막이 약간 창백해 보였고 입술은 말라 있었다. 흉부 진찰상에서 특이 소견은 없었으며, 복부 진찰에서는 압통이나 반발통은 없었고, 간이나 비장은 만져지지 않았으며, 신동맥 잡음도 들리지 않았다. 척추 늑골각 압통은 없었고, 경골 함요부종은 없었다.

검사 소견: 내원 당시 말초혈액검사 상 혈색소 8.38 g/dL, 헤마토크리트 24.5%, 백혈구 9,320/mm³ (호중구 73.0%, 림프구 12.9%, 단구 9.96%, 호산구 3.39%), 혈소판 409,000/mm³이었고 총 혈청 IgE 36.2 kU/L이었다. 혈액화학검사에서 BUN 57 mg/dL, 크레아티닌 5.9 mg/dL, 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 3.6 mEq/L, 염소 104 mEq/L, 칼슘 9.7 mg/dL, 인 4.2 mg/dL, 총 단백 7.4 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 11 IU/L, ALT 12 IU/L, CRP 3.34 mg/dL(정상 <0.3 이하)이었다. C3, C4 및 IgA, IgG, IgM, ASO는 정상범위였고, ANA, ANCA, cryoglobulin은 음성이었다. 소변 검사에서 요단백(+), 요당(+), 비중 1.020였고, 고배율 시야에서 적혈구 0-1개, 백혈구 2-3개가 관찰되었고, 24시간 요 단백량은



196 mg/day, 크레아티닌 청소율은 8.8 mL/min 이었다. 소변 내 백혈구 중 호산구가 1% 관찰되었다.

방사선 검사: 흉부 단순촬영에서는 특이 소견은 없었고, 신장 초음파 검사와 MRI 검사(Fig. 1)에서 양측 신장의 크기는 약 12 cm로 크기가 증가되었고 그 외에는 이상 소견이 없었다.

신장 조직 검사: 입원 2일째 시행한 신 조직 검사에서 신 사구체에는 특별한 이상 소견이 발견되지 않았으나, 간질 내에 부종과 함께 주로 단핵구성 염증세포의 침윤과 세뇨관 내 단백질질의 정체를 볼 수 있었고(PAS 염색, Fig. 2), 소수의 호산구의 침윤도 hematoxylin & eosin 염색에서 관찰할 수 있었다.

치료 및 경과: 급성 신부전은 비필요성이었으며, 아세트아미노펜 복용은 이미 중지한 상태였으나, 수액요법 등의 보존적 치료로도 혈청크레아티닌이 계속 상승하여 입원 3일째부터 스테로이드를 경구 투여하였다. 입원 5일째 6.2 mg/dL까지 증가했던 혈청 크레아티닌도 서서히 호전되기 시작하여 입원 25일째 1.5 mg/dL까지 감소하였으며 식욕감퇴, 체중감소, 빈혈 등도 호전되어 퇴원하였다. 이후 외래 추적관찰에서도 지속적으로

호전되어 5주 만에 정상 신기능을 회복하였다.

고 찰

간질성 신염은 여러 가지 원인에 의해 유발되는 간질의 염증성 질환으로, 무증상의 요 이상에서 급성 필요성 신부전에 이르기까지 다양한 임상 증상을 보이는 질환이며 대부분 세뇨관을 같이 침범하므로 세뇨관간질성 신염으로도 불리운다.

박테리아, 바이러스 또는 원충류에 의한 감염으로 발병하기도 하고 전신성홍반성낭창과 같은 면역질환이 원인이 되기도 하며, 가장 흔한 원인으로서는 약물을 들 수 있다[1-4]. 급성 간질성 신염에서 가장 뚜렷한 병리조직학적 소견은 간질이 확장되며 확장된 부위에 부종이나 단핵세포들이 침윤되는 것이다. 염증세포는 주로 림프구, 단핵구이지만 드물게 형질세포나 다형핵 백혈구도 침윤할 수 있다[12].

약물에 의한 간질성 신염은 진단특이적 검사가 빈약하므로 임상적 판단 후 필요하면 조직검사를 시행한다. 즉, 다른 원인을 다 배제하여도 신기능의 장애를 보이면서 약물의 중단 이후에 신기능의 회복을 보이는 경우에 임상적으로 진단할 수 있다[3, 6].

본 환자는 내원 2개월 전 약 1주 동안 개인 이비인후과 의원에서 처방 받은 항히스타민제와 아세트아미노펜을 복용하였고 그 후 유럽으로 3주간 해외 연수를 가게 되어 2주치의 약을 더 처방받아 해외에서 귀국 1주일 전까지 약을 복용하였으며 귀국한 이후로 식욕 감퇴와 목의 이물감이 빈번히 발생하여 본원 소화기내과를 방문하였다. 당시 소변량의 감소는 없어 신장질환의 가능성은 생각하지 않았으나, 우연히 혈청 크레아티닌이 상승된 것이 발견되어 소아신장분과로 전과되었다. 환자는 해외 연수에 가져갔던 2주치의 약제를 복용한 것 이외에는 이후로 어떠한 약제

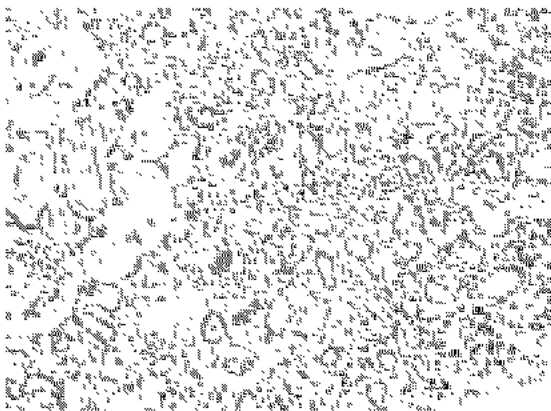


Fig. 2. Renal biopsy shows diffuse infiltrates of mononuclear inflammatory cells in the edematous interstitium and proteinaceous casts in tubular spaces. All glomeruli reveal relatively patent capillary lumina without capillary wall thickening (PAS stain, $\times 100$).

도 복용하지 않았으며, 발병 3개월 이내에 급성 간질성 신염을 유발할 수 있는 약제는 아세트아미노펜 이외에는 없었고 감염 질환의 병력도 없었다. 비록 내원 시에는 이미 약물 복용을 중단한 상태였으나 입원 이후 스테로이드 제제(부신피질호르몬)를 경구 투여하면서 혈청 크레아티닌의 저하를 보였고, 당시 시행한 소변 검사에서 호산구노가 관찰되었고 신 조직검사에서는 간질 내에 단핵구성 염증세포와 소수의 호산구 세포가 침윤되어 있는 것이 관찰되는 것으로 보아 아세트아미노펜에 의한 급성 간질성 신염으로 진단할 수 있었다.

본 환자는 아세트아미노펜 투여를 중단하고 입원 3일째부터 스테로이드를 경구 복용하면서 입원 5일째까지는 혈청 크레아티닌이 6.2 mg/dL까지 증가하였으나 이후 점차 감소하여 입원 25일째에는 1.5 mg/dL까지 감소하였으며 식욕감퇴 등의 증상도 호전되었다.

아세트아미노펜은 para-aminophenol 유도체로 아스피린만큼 해열진통효과가 크지만 항염증 효과는 약하며 소화기 장애를 거의 일으키지 않아 소아에서 해열진통의 목적으로 많이 사용되고 있다. 치료용량의 아세트아미노펜에서는 약물부작용이 잘 나타나지 않으나 과민 반응으로 피부 발진 등 알레르기 반응이 발생할 수 있고 심한 경우는 약물유발성 발열 및 점막 손상이 일어날 수 있다[10]. 아세트아미노펜을 포함한 NSAID가 치료 용량에서도 신장기능장애를 일으키는 기전은 크게 체이적 염증반응에 의한 급성 간질성 신염의 발생[10, 13]과 prostaglandin 합성 방해를 통한 afferent arteriole(수입세동맥)의 수축에 의한 사구체 여과율의 저하에 의한 것으로[11, 13] 나눌 수 있는데, 후자의 경우 기존의 신질환이 있거나 체액량이 감소된 상태에서 볼 수 있다[13]. 본 증례의 경우 아세트아미노펜 복용은 이미 한 달 전 중지한 상태였으나 혈청크레아티닌이 계속 상승하였고, 경구 스테로이드 제제에 반응하였던 것으로 미루어 전자가 주된 기전이었을

것으로 사료된다.

약물에 의해 발생한 급성 간질성 신염은 비교적 예후가 좋으나 진단이 늦어 원인 약제를 계속적으로 사용하면 급격한 신기능 악화로 급성 신부전으로 진행할 수 있다[3, 14, 15]. 따라서 조기에 유발 요인을 찾는 것이 중요하다. 즉, 약물에 의한 급성 간질성 신염의 치료는 유발 원인을 제거하는 것이 가장 중요하며 원인으로 추정되는 약제의 투여를 중단함으로써 전신증상의 호전과 함께 신기능도 회복을 보이게 된다. 본 증례와 같이 약물 투여 중단으로도 전신증상의 호전을 보이지 않는 경우나 심한 신부전 소견이 있을 경우 스테로이드 투여로 병변과 신기능의 호전을 가져올 수 있다[1, 12, 13]. 본 환자는 내원 당시 아세트아미노펜의 복용을 중단한 상태였기에 충분한 수액요법과 함께 부신피질호르몬 제제의 경구 사용을 시작하였고 이후 점차 증상이 호전되면서 혈청 크레아티닌이 감소되어 퇴원하였고 추적검사상 신기능은 정상 범위였다.

한 글 요 약

저자들은 식욕 부진, 복 부위 이물감을 주소로 내원한 14세 여아에서 약물 복용력과 검사 소견 등을 통하여 아세트아미노펜 복용에 의해 발생한 급성 간질성 신염을 진단하고 부신피질호르몬 제제로 치료한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Linton AL, Clark WF, Driedger AA, Turnbull DI, Lindsay RM. Acute interstitial nephritis due to drugs, review of the literature with report of nine case. *Ann Intern Med* 1980;93:735-41.
- 2) Lyons H, Pinn VW, Cortell S, Cohen JJ, Harrington JT. Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome.

- N Engl J Med 1973;288:124-8.
- 3) Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
 - 4) Shin YT, Bin KT, Kim SS, Jeong MS, Rhee SK, Lee KW, et al. A clinical study on drug-induced acute hypersensitivity interstitial nephritis. *Korean J Nephrol* 1994; 13:91-9.
 - 5) Bernstein DI, Carney J, Cherry JD. Pseudo-toxic-shock syndrome due to a drug reaction. *Clin Pediatr* 1983;22:524-5.
 - 6) Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial disease. In: Brenner BM editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2004:1483-512.
 - 7) Faich GA, Dreis M, Tomita D. National adverse drug reaction surveillance. 1986. *Arch Intern Med* 1988;148:785-7.
 - 8) Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.
 - 9) Bonney SL, Northington RS, Hedrich DA, Walker BR. Renal safety of two analgesics used over the counter: ibuprofen and aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:373-7.
 - 10) Anker A. Acetaminophen. In: Ford M, Delaney KA, Ling L, Erickson T, editors. *Clinical Toxicology*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2000:265-73.
 - 11) Baisac J, Henrich. Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:187-92.
 - 12) Jeong HJ. acute interstitial nephritis. *Korean J Nephrol* 1994;13(Suppl 8):194-8.
 - 13) Hoitsma AJ, Wetzels JF, Koene RA. Drug-induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management. *Drug Saf* 1991;6:131-47.
 - 14) Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkrantz MJ, Bayer AS, Friedman GS, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756.
 - 15) Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-83.