

경구 Acyclovir를 투여 중인 환자에서 급성신부전을 동반한 급성 간질성 신염 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

백지연 · 김은일 · 김영옥 · 최윤석 · 서정필 · 김정선 · 윤선애 · 방병기

서 론

Acyclovir는 herpes virus와 Epstein-Barr virus 감염 치료에 사용되는 강력한 항바이러스 약제이다. 대부분이 대사 되지 않은 상태로 신장을 통해 배설되며 비교적 안전한 약제로 부작용이 드문 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 그러나 체내에서 용해도가 매우 낮아 고용량이 일시에 투여되면 부작용이 나타나는데 가장 흔한 부작용은 주사 부위의 정맥염이며 드물지만 위험한 부작용으로는 신경독성과 신독성이 있다¹⁾. 신독성은 고용량이 일시에 정맥 주사되는 경우에 발생되지만 드물게 경구 투여 시에도 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다³⁻⁶⁾. Acyclovir에 의한 신독성은 주로 결정체의 세뇨관 침착에 의한 세뇨관 폐쇄와 신동맥 수축에 의한 신혈행역학의 변화에 의해 나타난다^{1,7)}. Sawyer 등⁸⁾은 acyclovir를 투여 중에 급성신부전증이 발생한 환자에서 신조직 검사를 시행한 결과 급성 간질성 신염이 발견되었다고 보고하면서 acyclovir에 의한 급성신부전의 원인으로 급성 간질성 신염의 가능성을 처음으로 제시하였다. 이후 Rashed 등⁹⁾이 2예를 보고하여 현재까지 신조직 검사로 확인된 acyclovir에 의한 급성 간질성 신염은 3예가 보고되어 있으며 국내에서는 현재까지 보고가 없다. 저자들은 최근 대상포진으로 acyclovir를 경구 투여 중에 급성신부전이 발생한 환자에서 신조직 검사를 시행하여 급성 간질성 신염을 확인하고 acyclovir 투여 중단 후 신기능의 정상 회복을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 여자 64세

주 소 : 3일간의 전신 쇠약

현병력 : 상기 환자는 신장 150cm, 체중 48kg의 체형으로 평소 건강히 지내던 중 내원 15일 전에 좌측 흉부에 통증이 있어오다 내원 10일 전부터 동부위에 수포성 발진이 있어 개인 의원에서 대상포진 진단을 받고 acyclovir(800mg 1일 5회)와 acetaminophen(600mg 1일 3회)을 7일간 경구 투여하였다. 약제 투여 전 혈청 크레아티닌은 0.8mg/dL였으며 요 검사는 정상이었다. 약제 투여 후 흉부 통증은 서서히 호전되었으나 내원 3일 전부터 전신 쇠약이 나타나 본원으로 전원 되었다.

과거력 : 상기 약제 외에 한약이나 진통 소염제 등의 약물 복용은 없었다.

가족력 : 특이 사항 없음.

진찰 소견 : 환자는 급성 병색을 띄었으며, 활력징후는 혈압 140/80mmHg, 맥박 72회/분, 호흡 26회/분, 체온 36°C이었다. 환자의 의식은 명료하였으며 구강 점막은 건조되어 있지 않았다. 흉부 청진시에 심음과 호흡음은 정상이었다. 복부 진찰에서 간 및 비장은 촉지 되지 않았으며, 장음도 정상이었다. 좌측 2, 3번 흉추신경 피부절을 따라 다수의 수포가 관찰되었으며 일부의 수포는 가피로 전환되고 있었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,100/mm³(중성구 62%, 임파구 29%, 단핵구 7%, 호산구 2%), 혈색소 12.5g/dL, 헤마토크리트 36.3%, 혈소판 416,000/mm³이었다. 총 호산구수는 122/mm³이었고 적혈구 침강속도는 55mm/hr이었다. 일반화학 검사에서 공복 혈당 108mg/dL, 혈중 요소질소 33.0mg/dL, 크레아티닌 2.4mg/dL, 나트륨 141mEq/L, 칼륨 4.4

책임저자: 김영옥 경기도 의정부시 금오동 65-1
가톨릭대 의정부성모병원 내과
Tel: 031)820-3347, Fax: 031)847-2719
E-mail: cmckyo@cmc.cuk.ac.kr.

mEq/L, AST 17IU/L, ALT 20IU/L, 총 단백 6.2 mg/dL, 알부민 3.4mg/dL, 칼슘 8.9mg/dL, 인산염 3.6mg/dL였다. 요 검사에서 비중 1.010, 요단백 음성, 적혈구 1-4/HPF, 백혈구 1-4/HPF였으며 호산구는 발견되지 않았으며 결정체는 없었다. 24시간 요 생화학 검사에서 요량은 1,300mL, 크레아티닌 청소율은 20.5mL/min이었다. 흉부 X선 사진과 심전도 검사는 모두 정상이었다. 신초음파 검사에서 양측 신장의 크기는 정상이었다.

치료 및 경과: 급성신부전은 비필뇨성으로 1일 요량은 1,300-2,200mL였다. Acyclovir와 acetaminophen의 투여를 중단하고 수액 요법 등의 보존적 치료를 시행하였다. 약제 중단 후 혈청 크레아티닌은 서서히 감소하여 내원 3병일째 2.0mg/dL로 감소하였다. 내원 3병일에 경피적 신생검을 시행하였다. 신조직 검사에서 사구체는 정상이었고 간질에 다수의 단핵구와 소

수의 호산구가 침윤되어 있었으며 간질내 부종이 관찰되었다. 간질의 섬유화나 세뇨관 위축 등의 만성적인 병변은 없었으며 그 외에 세뇨관 피사나 결정체는 없었다(Fig. 1). 내원 9일째 환자는 흉부 불편감이 소실되고 수포성 병변이 가피로 전환되었으며 혈청 크레아티닌이 1.0mg/dL로 감소하여 퇴원하였다.

고 찰

본 증례는 대상포진으로 경구 acyclovir를 투여 중인 환자에서 특별한 원인 없이 갑작스런 신기능의 악화가 나타나 신조직 검사를 시행한 결과 결정체의 세뇨관 침착 없이 간질 부종을 동반한 염증성 세포의 간질내 침윤이 있어 급성 간질성 신염으로 진단되었다. 환자는 acyclovir 투여 전에는 신기능이 정상이었으며 acyclovir 외에 신기능에 영향을 줄 수 있는 약제 복용이나 감염은 없었으며 투여 중단 후 별 다른 치료 없이 신기능이 정상으로 회복되었다. 이상의 임상 및 조직 소견과 대상포진을 야기하는 varicella-zoster virus가 신기능을 악화시킨다는 보고가 없다는 점을 고려하면 본 환자에서 발생한 급성신부전의 원인은 acyclovir에 의한 급성 간질성 신염으로 사료된다.

Acyclovir는 비교적 안전한 약제로 임상적으로 중한 부작용은 매우 드문 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 체내에 흡수된 acyclovir는 대부분이 대사 되지 않은 상태로 신장으로 배설되므로 신기능이 저하된 환자에서는 용량을 감량해야 하며 대표적인 중증 부작용은 신경독성과 신독성이다¹⁾. 신경독성의 임상증세는 기면, 진전, 착란, 발작 등이 있으며 주로 신기능이 저하된 환자나 용적 결핍이 있는 환자에서 발생된다. 신독성은 별다른 증세 없이 비필뇨성의 급성신부전으로 발현되는데 대개 경미하고 일시적이거나 혈액투석을 필요로 할 정도로 심한 경우도 있다¹⁰⁾. 신경독성이나 신독성 모두 약제 투여를 중단하면 후유증 없이 정상으로 회복된다.

신독성은 acyclovir에 의한 신독성의 발병 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 다음과 같이 4가지 기전이 제시되고 있다. 첫째는 결정체의 세뇨관 침윤에 의한 세뇨관 폐쇄로 가장 흔한 신독성의 원인으로 알려져 있다^{8,11)}. Acyclovir는 용해도가 매우 낮아 일시에 고용량이 투여되면 혈중에서 결정체가 생겨 이러한 결정체가 사구체로 배설되어 세뇨관에 침윤하게 된다.

Fig. 1. Light microscopic findings of kidney biopsy. The interstitium is edematous and contains moderate mononuclear infiltrates. The cells are chiefly lymphocytes, and eosinophils are occasionally shown(H&E staining, above; $\times 200$, below: $\times 400$).

사구체로 배설된 결정체는 요 검사에서 발견되기도 하는데 Peterslund 등¹²⁾은 이러한 acyclovir 결정체가 acyclovir 결정체에 의한 신독성을 조기에 예측하는데 도움이 된다고 하였다. 본 환자에서는 요 검사에서 결정체는 없었으며 신조직 검사에서도 세뇨관에 결정체는 발견되지 않아 결정체에 의한 신독성의 가능성은 희박할 것으로 사료된다. 둘째는 신동맥 수축에 의한 신혈행역학의 변화이다. 흰쥐를 대상으로 acyclovir 투여에 따른 신혈행역학의 변화를 조사한 문헌에서 acyclovir 투여 후 신동맥의 저항은 현저히 증가하고 사구체 여과율은 감소된다는 사실이 입증되어 있다⁷⁾. 셋째는 급성 세뇨관 괴사이다. Becker 등¹³⁾은 acyclovir 투여 후 심한 급성신부전이 발생한 환자에서 신조직 검사를 시행한 결과 결정체의 세뇨관 침윤이나 염증세포의 간질내 침윤 없이 세뇨관 괴사만이 발견되었다고 보고하면서 acyclovir 신독성의 원인으로 급성 세뇨관 괴사를 포함해야 한다고 주장하였다. 본 환자에서는 이러한 급성 세뇨관 괴사는 없었다. Acyclovir 신독성의 넷째 원인은 본 환자와 같은 급성 간질성 신염이다.

Acyclovir에 의한 급성 간질성 신염은 매우 드물어 현재까지 신조직 검사로 확인된 예는 세계적으로 3예만이 있을 뿐이다^{8,9)}. 그러나 acyclovir에 의한 신독성의 문헌 중에 많은 수에서 신조직 검사가 시행되지 않았기 때문에 신독성의 원인으로서의 급성 간질성 신염에 대한 보고가 적은 것으로 사료된다. Sawyer 등⁸⁾은 acyclovir 신독성이 있는 4명의 환자 중 1명에서 급성 간질성 신염이 확인되었다고 보고하여 이러한 사실을 뒷받침해 주고 있다. Acyclovir 결정체에 의한 신독성은 용량 의존성으로 나타나지만¹¹⁾ 급성 간질성 신염은 다른 약제와 마찬가지로 용량과 무관하게 나타난다⁹⁾. Acyclovir에 의한 급성 간질성 신염의 신조직 검사 소견과 임상경과는 급성 간질성 신염을 야기하는 다른 약제들과 동일하다. 일반적으로 약제에 의한 급성 간질성 신염의 신조직 검사 소견은 다수의 임파구와 소수의 호산구의 간질내 침윤과 간질 부종이 특징적인 소견이다¹⁴⁾. 본 환자에서도 이러한 조직 소견이 모두 관찰되어 급성 간질성 신염에 합당한 소견을 보였으며 acyclovir에 의한 간질성 신염을 보고한 다른 문헌들^{8,9)}도 동일한 소견을 보였다.

약제에 의한 간질성 신염은 원인 약제 투여 후 별 다른 원인 없이 신기능이 감소하면 의심할 수 있다.

임상 중세로 발열, 발진, 관절통과 검사실 소견으로 호산구뇨증이나 호산구증다증이 전체 환자의 30% 이하에서 나타날 수 있다¹⁵⁾. 확진은 신조직 검사이나 갑작스런 신기능 장애가 특정 약제의 복용과 관련이 있는지 확인해야 하며 약제 중단 후 신기능 회복이 있는지를 알아보는 것이 중요하다. 현재까지 보고된 acyclovir에 의한 급성 간질성 신염 3예는 모두 정맥주사에 의해 발생되었다^{8,9)}. 그러나 acyclovir의 경구 투여 후 신조직 검사를 시행하지 않은 급성신부전이 수예 보고되어 있고^{5,6,16)} 약제에 의한 급성 간질성 신염이 투여 용량이나 경로와 무관하게 발생된다는 점^{14,15)}을 감안하면 본 환자에서 acyclovir의 경구 투여 후에 발생한 급성신부전의 원인으로 급성 간질성 신염은 가능하리라 사료된다. 원인 약제의 혈청 혹은 요 농도를 측정하면 진단에 도움이 될 수 있으나 급성 간질성 신염이 용량과 무관하게 발생되므로 농도가 낮다 하더라도 배제할 수는 없다. 본 환자에서는 acyclovir의 혈청 농도를 측정하지 못하였다. 약제에 의한 급성 간질성 신염의 치료는 원인 약제의 중단으로 대부분의 환자에서 신기능이 호전된다. 다른 문헌들과 마찬가지로 본 환자에서도 약제 중단 후 신기능은 정상 회복되었다. 약제 중단으로 신기능이 회복된 후 원인 약제를 다시 투여하여 신기능의 악화가 확인되면 진단에 도움이 될 수 있으나 본 환자에서는 신기능 회복 후 acyclovir를 다시 투여하지는 않았다.

결론적으로 acyclovir의 경구 투여는 신독성을 야기할 수 있으며 acyclovir에 의한 신독성의 원인 기전으로 급성 간질성 신염이 고려되어야 할 것으로 사료된다. 또한 acyclovir 신독성은 대개 비필요성 신부전으로 발현되므로 acyclovir 투여시에는 혈청 크레아티닌의 주기적인 검사가 필요하리라 사료된다

= Abstract =

A Case of Acyclovir Induced Acute Interstitial Nephritis

Ji Yoen Baek, M.D., Eun Il Kim, M.D.
Young Ok Kim, M.D., Yoon Seog Choi, M.D.
Jung Pil Suh, M.D., Jeong Sun Kim, M.D.
Sun Ae Yoon, M.D. and Byung Kee Bang, M.D.

Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Catholic University,
Seoul, Korea

Acyclovir is a remarkably safe drug with potent antiviral effect against herpes virus. The two most serious adverse effects are neurotoxicity and nephrotoxicity. We here report the case of a 64-year old woman with acyclovir induced acute interstitial nephritis. She developed non-oliguric acute renal failure following the administration of oral acyclovir(800mg five times per day) to treat herpes zoster of left 2nd and 3rd thoracic nerves. We documented a normal serum creatinine level just before exposure to the drug. On admission, serum creatinine level was 2.4 mg/dL(baseline level; 0.8mg/dL). Percutaneous renal biopsy revealed interstitial infiltration of lymphocyte and eosinophil with interstitial edema, but there was no crystal formation in the tubules or collecting ducts. After withdrawal of the acyclovir, renal function returned to normal within 1 week.

Key Words : Acute interstitial nephritis, Acute renal failure. Acyclovir

참 고 문 헌

- 1) Arndt KA : Adverse reactions to acyclovir : topical, oral, and intravenous. *J Am Acad Dermatol* 18:188-190, 1988
- 2) De Miranda P, Blum MR : Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. *J Antimicrob Chemother* 12(Suppl B):29-37, 1983
- 3) Eck P, Silver SM, Clark EC : Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. *N Engl J Med* 325:1178-1179, 1991
- 4) Ahmad T, Simmonds M, McIver AG, McGraw ME : Reversible renal failure in renal transplant patients receiving oral acyclovir prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 8:489-491, 1994
- 5) Hernandez E, Praga M, Moreno F, Montoyo C : Acute renal failure induced by oral acyclovir. *Clin Nephrol* 36:155-156, 1991
- 6) Johnson GL, Limon L, Trikha G, Wall H : Acute renal failure and neurotoxicity following oral acyclovir. *Ann Pharmacother* 28:460-463, 1994
- 7) Dos Santos M de F, Dos Santos OF, Boim MA, Razvickas CV, De Moura LA, Ajzen H, Schor N : Nephrotoxicity of acyclovir and ganciclovir in rats : evaluation of glomerular hemodynamics. *J Am Soc Nephrol* 8:361-367, 1997
- 8) Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE : Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med* 84:1067-1071, 1988
- 9) Rashed A, Azadeh B, Abu Romeh SH : Acyclovir-induced acute tubulo-interstitial nephritis. *Nephron* 56:436-438, 1990
- 10) Kriebel BF, Rudy DW, Glick MR, Clayman MD : Case report : acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity the role for hemodialysis. *Am J Med Sci* 305:36-39, 1993
- 11) Perazella MA : Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 106:459-465, 1999
- 12) Peterslund NA, Larsen ML, Mygind H : Acyclovir crystalluria. *Scand J Infect Dis* 20:225-228, 1988
- 13) Becker BN, Fall P, Hall C, Milam D, Leonard J, Glick A, Schulman G : Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir : case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 22:611-615, 1993
- 14) Michel DM, Kelly CJ : Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 9:506-515, 1998
- 15) Grunfeld JP, Kleinknecht D, Droz D : Acute interstitial nephritis. In Diseases of kidney, edited by Schrier RW, Gottschalk CW, Boston, Little Brown Co., 1992, 1331-1353
- 16) Eck P, Silver SM, Clark EC : Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. *N Engl J Med* 325:1178-1179, 1991