

# Carbamazepine에 의한 급성 간질성 신염 1예

조선대학교 의과대학 내과학교실

정종훈 · 김영곤 · 권용은

## 서 론

급성 간질성 신염은 흔히 약물에 의해서 발생하며, 대표적인 약물로는 methicillin, penicillin, 비스테로이드성 소염제, rifampin, thiazide, furosemide, cimetidine, allopurinol 등이 알려져 있다. 약물에 의한 급성 간질성 신염은 대부분이 용량에 무관하며, 같은 약물 또는 연관된 약물을 다시 복용하였을 경우 재발할 수 있다. 증상은 약물 복용 후 수일에서 수주 사이에 발생하며, 투약을 중지하면 대부분에서 자발적인 호전을 보이거나, 그렇지 않은 경우 또는 중증의 신부전이 지속될 경우 부신 피질 호르몬 투여로 회복기간을 단축시킬 수 있다. Carbamazepine은 항전간제로 사용 중인 약제로 이로 인한 급성 간질성 신염의 발생은 매우 드문 경우로 국내에서는 아직 보고된 바 없다. 저자들은 carbamazepine 복용 후 발생한 박리성 피부발진과 급성 신부전증으로 내원한 환자에서 신장조직검사상 급성간질성 신염으로 진단되어 약물중단, 부신피질 호르몬을 투여 후 증상이 완화된 경우를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 임○철, 20세 남자

**주 소 :** 피부 발진, 고열

**현병력 :** 환자는 약 2년 전부터 간헐적인 경련이 발생하여 대증적 요법으로 치료하던 중 내원 7주전 개인 종합병원에서 정밀 검사 후 간질로 진단되어 carbamazepine을 복용해오던 중 내원 1주일 전 얼굴부위에서 시작되는 피부발진, 미열로 개인의원에서 혈

액 검사상 신장기능 이상 소견이 나타나 본원으로 전원 되었다.

**과거력 및 가족력 :** Carbamazepine 외 다른 약물 복용력은 없음.

**이학적 소견 :** 내원당시 환자는 급성병색을 보였고, 혈압은 110/70mmHg, 호흡수 분당 20회, 맥박수 분당 84회, 체온은 38℃이었다. 안면부, 복부, 배부 및 양쪽 상 하지에 박리성 피부 발진이 관찰되었다(Fig. 1). 그 외 일반 이학적 소견은 정상이었다.

**검사실 소견 :** 내원당시 말초 혈액검사상 혈색소 13.4g/dL, 헤마토크리트 37.5%, 백혈구 13,740/mm<sup>3</sup> (호산구 2890/mm<sup>3</sup>), 혈소판 181,000/mm<sup>3</sup>이었다. 소변검사에서 pH 5.0, 비중 1.010, 잠혈반응 3+, 고배율 검경하에서 적혈구 10-20/hpf, 백혈구 5-10/hpf, 약간의 호산구가 관찰되었다. 혈청 생화학 검사에서 BUN 50mg/dL, creatinine 3.4mg/dL, 크레아티닌 청소율 32mL/min/m<sup>2</sup>, AST 187U/L, ALT 143U/L, CK 243U/L, protein 4.7g/dL, albumin 3.5g/dL이었고, 혈청 전해질은 Na 137mEq/L, K 3.7mEq/L, Cl 104mEq/L, Ca 8.2mg/dl, P 4.3mg/dL, Mg 2.5mg/dL이었다. ANA, Anti-DNA Ab 및 ANCA는 모두 음

책임저자 : 정종훈 광주광역시 동구 서석동 588  
 조선대학교 의과대학 내과학교실  
 Tel : 062)220-3032, Fax : 062)224-5494  
 E-mail : jhchung@mail.chosun.ac.kr

*Fig. 1. Diffuse generalized morbilliform erythematous patch eruption on chest and forearm.*

**Fig. 2. Renal biopsy showing infiltration of lymphocyte in interstitium ( $\times 200$ , H-E stain).**

성이었고, C3, C4 및 IgA, IgG, IgM은 모두 정상범 위였다.

혈액, 소변 배양검사상 균주는 검출되지 않았고 동맥혈 가스 검사상 pH 7.397, PaCO<sub>2</sub> 32.0mmHg, PaO<sub>2</sub> 89.5mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 13.7mmol/L이었다.

**방사선학적 검사:** 흉부 단순촬영상 특이소견은 없었으며 복부 초음파검사상 양측신장의 크기는 13.5×8 cm로 크기가 증가되었고 신 피질의 음영도 증가된 소견을 보였다.

**신장 조직검사:** 광학현미경 소견상 사구체에는 특이소견이 관찰되지 않았고, 간질에 주로 임파구로 구성된 염증세포의 침윤이 관찰되고 소수의 호산구 세포침윤이 관찰되었다(Fig. 2).

**치료 및 경과:** 환자는 내원시 피부발진과 신 기능 장애로 약물에 의한 급성 간질성 신염 진단 하에 유발약제로 생각되는 carbamazepine 투여를 중지하였고 이와 함께 충분한 수액요법을 시행하였다. 이후 피부 발진은 점차 호전을 보였으나 내원 후 혈중 creatinine이 감소되지 않고 지속적으로 증가되는 소견을 보여 스테로이드(prednisolone 1mg/kg)를 투여하였다. 이후 점차적인 신 기능의 호전을 보여 스테로이드 투여 11일 만에 혈중 creatinine이 1.2mg/dL로 감소하고 증세 호전 보여 퇴원하였으며 발병 한달 후 추적검사에서 신장기능, 피부소견은 정상 범위였다.

## 고 찰

급성 신부전증의 원인 중 8-22%를 차지하는 급성 간질성 신염은 sarcoidosis, legionella, leptospirosis,

streptococcus, 바이러스감염 등으로 발생할 수 있지만 대부분은 약물에 의해서 발생한다. 대표적인 약물로는 methicillin, penicillin, 비스테로이드성 소염제, rifampin, thiazide, furosemide, cimetidine, allopurinol<sup>11)</sup> 등이 있고, carbamazepine<sup>2, 3)</sup>은 매우 드문 원인 중 하나이다. 약물에 의한 급성 간질성 신염은 세뇨관 상피 세포의 손상과 간질내 염증세포 침윤이 주된 병변으로 이에 의해 간질의 압력이 증가하게 되어 수입 소동맥의 압력을 초과하게 되므로 사구체 여과율이 감소하게 되고, 세뇨관 재흡수의 저하로 밀집반(macula densa)에 전달되는 용질의 양의 증가에 따른 세뇨관사구체 되먹이기(tubuloglomerular feedback) 기전에 의하여 사구체 여과율이 더욱 저하될 수 있다. 약물에 의한 급성 간질성 신염은 대개 약물투여량과는 무관하고, 유발원인에 노출된 지 수일에서 수주 안에 증상이 발생하며, 같은 약물 또는 연관된 약물을 다시 복용 하였을 경우 재발할 수 있다<sup>4)</sup>. 임상 소견으로는 사구체 질환의 특징인 심한 단백뇨, 염분 저류에 의한 부종, 고혈압 등은 나타나지 않는 반면에 세뇨관 기능 이상과 신기능 저하가 특징이다. 그러나 비스테로이드성 소염제와 일부 항생제에 의한 급성 간질성 신염에서는 다량의 단백뇨를 보일 수도 있다. 발열, 피부 발진, 혈뇨, 호산구 증다증<sup>5)</sup>, 호산구뇨증 등이 흔하게 나타나며, 경도의 단백뇨를 동반한 비급성 신부전이 빈번하게 발생한다. carbamazepine은 phenytoin<sup>6, 7)</sup>과 같이 aromatic antiepileptic drug 일종<sup>8-10)</sup>으로 1953년 삼차 신경통에 처음으로 사용되었으며, 효과적인 항전간제 특히 전신 발작 및 부분 발작의 치료 및 예방에 사용되고 있다. 이 약제의 부작용으로는 드물지만 발열, 골수억제, 간 기능 장애, 신 기능 장애, 피부발진, 간질성 폐렴, periorbital or facial edema, exudative tonsilitis, oral ulcer 등이 발생하나 이는 대부분 일시적인 증상이며 carbamazepine 복용 후 2주 내지 8주경에 발생한다<sup>8, 11, 12)</sup>. 피부증상으로는 대부분이 피부발진이며, 드물게 generalized follicular pustules 또는 심한 피부 증상으로 exfoliative dermatitis or erythema multiforme<sup>13)</sup>, stevens-johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis 등이 발생할 수 있다<sup>14, 15)</sup>. 간 기능 장애로는 경도의 AST/ALT 상승에서부터 전격성 간염까지 발생하기도 한다. 일반 적인 약물에 의한 급성간질성 신염에서 처럼 말초 혈액검사에서 호산구 증다증, 호중구

감소증 등이 관찰될 수 있고, 소변검사에서 호산구 뇨증이 관찰된다. 신 기능의 손상은 세뇨관 기능 이상에서부터 꺾뇨성, 비꺾뇨성 신부전에 이르기까지 다양하며 신부전증은 주로 고령의 환자에서 잘 관찰되고 꺾뇨보다는 비꺾뇨성 신부전증을 보이는 환자가 더 많은 경향이며, 증상은 비꺾뇨성 환자보다 꺾뇨성 환자가 더 심하며 환자에 따라서는 심한 요독증에 이르기까지 자각 증상이 없는 경우도 있으며 드물게는 hypothyroidism도 보고되었다<sup>7)</sup>. 약물에 의한 급성 간질성신염의 진단은 약물 복용력과 피부 발진, 비꺾뇨성 신부전증, 호산구 증다증, 호산구 뇨증 등으로 조기 진단을 할 수 있으며, 확진은 신생검으로 가능하다. 신생검소견에서 임파구, 호산구의 간질성 침윤을 보이며, 때때로 상피양 세포 육아종이 보이기도 한다. 본 환자에서는 내원 7주 전부터 지속적으로 carbamazepine을 복용해 왔으며, 내원시 심한 피부 발진을 호소하였고 부분적으로 박리성 피부발진 소견을 보여 약물에 의한 피부 발진으로 생각되었으며 내원시 까지 다른 약물 복용력이 없어 증상의 원인으로 carbamazepine을 생각하였다. 환자는 본원으로 전원시 비꺾뇨성 신부전 소견이 관찰되었으며, 환자의 신장 초음파 검사상 양측 신장의 크기가 증가된 소견을 보였고, 이와 함께 호산구 증다증과 호산구뇨증, 일일 0.9gm의 경도의 단백뇨, AST/ALT의 상승 등이 관찰되었다. 발열외에는 감염질환을 의심할만한 소견은 없었으며 확진을 위해 실시한 신생검상 임파구의 간질성 침윤이 관찰되었다. 약물에 의한 급성 간질성 신염의 치료로는 유발 원인을 제거하는 것이 가장 중요하며 원인으로 추정되는 약제의 투여를 중단함으로써 전신증상의 호전과 함께 신 기능도 회복을 보이게 된다. 약물 투여 중단으로도 전신증상의 호전을 보이지 않는 경우 또는 심한 신부전소견이 보일 경우 단기간의 스테로이드 투여로 병변과 신 기능을 회복시킬 수 있다고 알려져 있다. 스테로이드 투여는 조기에 반응을 보이는 경우에 비교적 단기간 투여하는 것이 바람직하며 3-4주 투여에도 반응이 없으면 중지하여야 한다. 꺾뇨성 신부전증을 보이는 경우는 환자의 1/3에선 일시적으로 투석 치료를 요하기도 하지만 대부분 신 기능이 회복되어 비가역적 신부전증은 드물다. 적절한 치료에도 불구하고 신부전이 지속되는 경우엔 만성 신부전증으로 진행될 가능성도 있다. 본 환자는 내원시 피부발진과 신 기능 장애로 약물에 의한 급성 세

뇨관 간질성 신염 진단 하에 유발약제로 생각되는 carbamazepine 투여를 중지하였고 이와 함께 충분한 수액요법을 시행하였다. 이후 피부 발진은 점차 호전을 보였으나 내원 후 혈중 creatinine이 감소되지 않고 지속적으로 증가되는 소견을 보여 스테로이드(prednisolone 1mg/kg)를 투여하였다. 스테로이드 투여 11일 만에 혈중 creatinine이 1.2mg/dL로 감소하고 증세 호전 보여 퇴원하였으며 발병 한달 후 추적검사에서 신장기능, 피부소견은 정상 범위였다.

= Abstract =

### A Case of Carbamazepine-Induced Acute Interstitial Nephritis

Jong Hoon Chung, M.D., Young Kon Kim, M.D.  
and Yong Eun Kwon, M.D.

Department Internal Medicine, College of Medicine  
Chosun University, Kwangju, Korea

Acute interstitial nephritis is a disorder that primarily affect the renal tubule and interstitium. This disease may result from a variety of cause but drug have emerged as the most common cause of acute interstitial nephritis. Characteristically, in acute interstitial nephritis mononuclear cell infiltrate the interstitium, particularly in cortex. Diagnosis of acute intersitital nephritis can be made from historical information, physical examination, or laboratory test. But renal biopsy is the most definitive method of diagnosis. Carbamazepine has been used as a drug for treatment of convulsive disorder. This drug cause rarely renal problem. The authors experienced a case of carbamazepine induced acute interstitial nephritis in a 20 years old man who showed skin rash and mild fever, deminished renal function, and who was diagnosed by history, physical examination, renal biopsy.

**Key Words** : Acute interstitial nephritis, Acute renal failure, Carbamazepine

### 참고 문헌

- 1) Arellano F, Sacristan JA : Allopurinol hypersensitivity syndrome. *Comprehens Ther* 19:337-343, 1993
- 2) Pirmohamed M, Kitteringham NR, Breckkenridge AM, Park BK : Detection of an autoantibody directed against human liver microsomal protein

- in a patient with carbamazepine hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol* 33:183-186, 1992
- 3) Horneff G, Lenard HG, Wahn V: Severe adverse reactions to carbamazepine: Significance of humoral and cellular reactions to the drug. *Neuropediatrics* 23:272-275, 1992
  - 4) Bernstein DI, Carney J, Cherry JD: Pseudotoxic shock syndrome due to a drug reaction. *Clin pediatr* 22:524-525, 1983
  - 5) De Marco P, Melchiori G: Carbamazepine and eosinophilia(letter). *Ann Neurol* 20:274, 1986
  - 6) Flowers FP, Araujo OE, Hamm KA: Phenytoin hypersensitivity syndrome. *J Emerg Med* 5:13-18, 1987
  - 7) Gupta A, Eggo MC, Utrecht JP, et al.: Drug-induced hypothyroidism: The thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides. *Clin Pharmacol Ther* 51:56-67, 1992
  - 8) Shear NH, Spielberg SP: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 82:1826-1832, 1988
  - 9) Licata AL, Louis ED: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Comprehens Ther* 22:152-155, 1996
  - 10) Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Mellits ED, Bross DS: Anticonvulsant toxicity in vitro: Possible role of arene oxides. *J Pharmacol Exp Ther* 217:386-389, 1981
  - 11) Package Insert: Tegretol(carbamazepine). Ardsley, NY: Geigy Pharmaceuticals, 1981
  - 12) Handfield-Jones SE, Jenkins RE, Whittaker SJ, Besse CP, McGibbon DH: The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 129:175-177, 1993
  - 13) Meisel S, North CQ: Carbamazepine associated erythema multiforme with extreme eosinophilia (letter). *Clin Pharm* 3:15-17, 1984
  - 14) Chang D, Shear N: Cutaneous reactions to anticonvulsants. *Semin Neurol* 12:329-337, 1992
  - 15) Tennis P, Stern RS: Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: A record linkage study. *Neurology* 49:542-546, 1997
-