

## 에탐부톨에 의한 급성 신질환 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>병리학교실

홍창우<sup>1</sup> · 노신영<sup>1</sup> · 이인희<sup>1</sup> · 안기성<sup>1</sup> · 박관규<sup>2</sup> · 강건우<sup>1</sup>

### A Case of Acute Kidney Injury in a Patient with Pulmonary Tuberculosis Receiving Ethambutol Therapy

Chang Woo Hong<sup>1</sup>, Sin Young Nho<sup>1</sup>, In Hee Lee<sup>1</sup>, Ki Sung Ahn<sup>1</sup>, Kwan Kyu Park<sup>2</sup>, and Gun Woo Kang<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Ethambutol is commonly used as a first-line drug for the treatment of tuberculosis. The most serious adverse effect of ethambutol therapy is optic neuropathy. However, ethambutol-induced acute kidney injury is extremely rare. We report herein a case of acute kidney injury secondary to ethambutol-associated acute interstitial nephritis. A 65-year-old man with pulmonary tuberculosis presented with a > 7-day history of nausea and vomiting. He had begun antituberculosis medications including ethambutol 3 weeks previously. His laboratory findings showed elevated blood urea nitrogen and serum creatinine levels (32.6 and 3.6 mg/dL, respectively). Examination of percutaneous renal biopsy specimens showed diffuse interstitial mononuclear cell infiltration with mild interstitial edema. The patient was treated by cessation of ethambutol and supportive care. His renal function completely recovered (creatinine, 1.1 mg/dL) and his clinical symptoms improved. (Korean J Med 2014;87:352-356)

**Keywords:** Ethambutol; Interstitial nephritis; Acute kidney injury

## 서 론

에탐부톨은 1960대 처음 사용하기 시작하여 현재 결핵 치료의 일차선택 약제로 널리 사용되고 있다. 국내 결핵 진료 지침에 따르면 항결핵 1차 약제는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드이다[1]. 마이코박테리움 정균제인 에탐부톨은 시신경 독성이 가장 흔하면서 심각한 합병증으로

알려졌다. 하지만 에탐부톨 복용 후 발생한 급성 사이질콩팥염에 의한 급성 신질환은 1976년 Collier J 등에 의해 처음 보고된 이후 전 세계적으로 매우 드물게 보고되고 있으며 발생기전에 대해서도 잘 알려져 있지 않다[2]. 급성 사이질콩팥염은 원인 중 절반 이상이 약제 또는 신장 독성 물질에 의해 발생하고 급성 신질환의 15-20%를 차지한다. 항결핵제 사용 후 유발된 급성 신질환은 리팜핀에 대한 면역 반응으

Received: 2013. 12. 17

Revised: 2013. 1. 6

Accepted: 2014. 1. 21

Correspondence to Gun Woo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwan-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel: +82-53-650-4775, Fax: +82-53-650-4570, E-mail: gwkang4540@hanmail.net

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 발생하는 급성 사이질콩팥염이 주된 원인으로 알려져 있다[3].

이에 저자 등은 폐결핵 치료를 위해 사용한 에탐부톨과 연관된 급성 사이질콩팥염에 의한 급성 신질환을 진단하고 원인 약제 중단과 보존적 치료만으로 신기능이 호전된 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 65세 남자

**주 소:** 오심 및 구토

**현병력:** 특이병력 없는 환자로 입원 3주 전 기침, 가래 증상이 있어 개인 의원 방문 후 폐결핵을 진단받고 이소니아지드 300 mg, 리팜핀 600 mg, 에탐부톨 1,200 mg, 피라진아미드 1,500 mg을 매일 1회 경구 복용하였다. 입원 7일 전부터 식욕부진과 함께 오심과 구토가 있어서 신장내과 외래 통해 입원하였다.

**과거력:** 항결핵제 복용력 없었다.

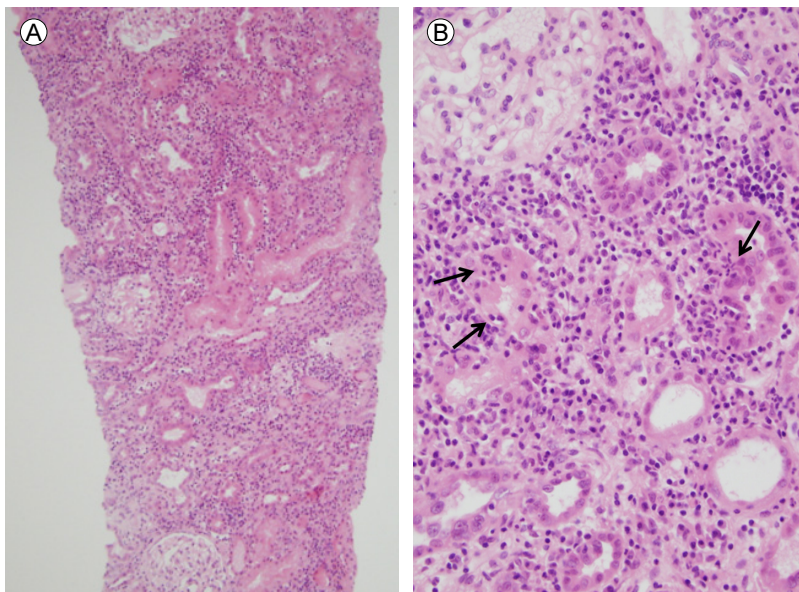
**사회력:** 특이 사항 없었다.

**가족력:** 특이 사항 없었다.

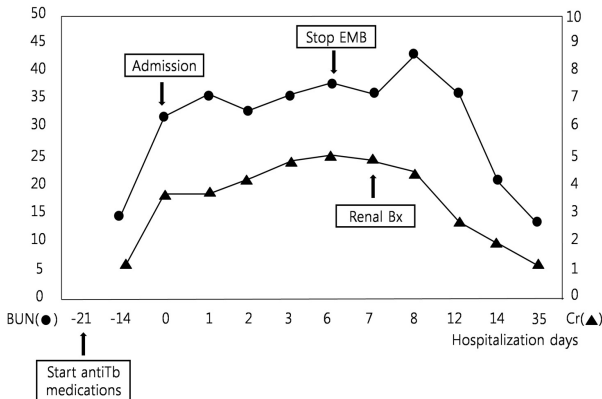
**진찰 소견:** 입원 당시 혈압 160/90 mmHg, 맥박수 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C였다. 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보였다. 두경부 검사에서 경정맥 울혈이 보이지 않았다. 안과 검사에서 시신경염 등의 이상소견은 발견되지 않았

다. 흉부 청진상 심음은 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았으나 우측 폐상부에서 수포음이 청진되었다. 복부팽만은 보이지 않았다. 피부 긴장도는 정상을 보였으며 하지 부종은 없었다. 피부 병변은 보이지 않았다.

**검사 소견:** 입원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구  $5,900/\text{mm}^3$  (중성구 77.9%, 림프구 9.4%, 호산구 0.7%), 혈색소 10.2 g/dL, 혈소판  $262,000/\text{mm}^3$ , 적혈구 침강 속도(ESR) 41 mm/h, C-반응성 단백(CRP) 50.8 mg/dL였다. 혈청 생화학 검사에서 혈당 110 mg/dL, 총 단백 6.3 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, 혈청요소질소(BUN) 32.6 mg/dL, 크레아티닌(Cr) 3.6 mg/dL, 아스파르테이트 아미노 전달효소/알라닌 아미노 전달효소(AST/ALT) 56/36 IU/L, 나트륨/칼륨/클로라이드/총 이산화탄소량 130/4.3/94/19 mEq/L, 칼슘 8.3 mg/dL, 인 3.8 mg/dL, 요산 8.6 mg/dL, 마그네슘 2.5 mg/dL, 혈청 철분 53.9  $\mu\text{g/dL}$ , 총 철분 결합능 125  $\mu\text{g/dL}$ , 페리틴 653.59 ng/mL였다. 단순 요 검사에서 산도 6.0, 비중 1.010, 알부민 1+, 잠혈 1+, 백혈구 5-10/HPF, 적혈구 3-5/HPF 소견을 보였다. 단회뇨 검사에서 요 나트륨/칼륨/클로라이드 96/11.5/80 mEq/L, 요 요소질소/크레아티닌 178.5/37.2 mg/dL였으며 요 요소 분획배설율(fractional excretion of urea nitrogen, FEUN)과 요 나트륨 분획배설율(fractional excretion of sodium, FENa)은 각각 52.99%, 7.15%로 계산되었다. 면역 화학 검사에서 면역글로불린(Ig) G 1,679 mg/dL, IgA 327.6 mg/dL, IgM 66.2 mg/dL, IgD 23.18 mg/dL, IgE 111 IU/mL였으며, 보체(C)3/C4 109/39.8 mg/dL, 항



**Figure 1.** Acute interstitial nephritis. (A) Diffuse interstitial infiltration with mild interstitial edema is present. The glomeruli are relatively well preserved (hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ). (B) The interstitium is edematous and infiltrated with a significant number of mononuclear cells, predominantly lymphocytes with plasma cells. Neutrophils are present but are relatively uncommon. Eosinophils are not present. Tubulitis characterized by invasion of the tubular epithelium by lymphocytes is also present (arrow) (hematoxylin and eosin,  $\times 400$ ).



**Figure 2.** Serial changes in the blood urea nitrogen and creatinine levels during the follow-up period after starting anti-tuberculosis medications. EMB, Ethambutol; Bx, biopsy.

스트렙토리신-O 26.4 IU/mL, 항핵항체(-), 항중성구세포질 항체(-), 항사구체기저막항체(-)이었다. 그 외 VDRL, HBs Ag, anti-HCV Ab 및 anti-HIV Ab 검사는 모두 음성이었다.

**신초음파:** 신장의 크기는 우측, 좌측이 각각 11.2 mm, 10.6 mm였으며 신실질의 에코 음영이 증가되어 있었고 피질과 수질의 경계가 불분명하였다. 신장 내 종괴 또는 신우 확장은 없었다.

**신생검 소견:** 광학현미경 소견에서 총 17개의 사구체 중 2개의 전엽성 경화 및 부분 경화증가 보였으나 반월상 형성은 보이지 않았고 사구체 사이 간질 증가도 보이지 않았다. 간질은 심한 염증세포의 침윤 및 정도의 섬유소 침착과 함께 정도의 부종이 관찰되었으나 세동맥의 변화는 보이지 않았다(Fig. 1). 면역형광 및 전자 현미경 검사에서는 특이 소견이 보이지 않았다.

**치료 및 경과:** 입원 후 1일 요량 1,000 mL 이상 유지되어 수액치료를 하면서 신기능 변화를 관찰하였다. 입원 4일째 요량 감소는 없었으나 오심, 구토 증상이 악화되고 혈청 크레아티닌치가 5.4 mg/dL로 상승하였다. 감염 등 신기능 악화 인자는 뚜렷하게 보이지 않았고 요 나트륨 분획배설률 5.96%로 항결핵제에 의한 급성 신질환으로 의심하여 신생검을 시행하였다. 광학현미경 소견에서 간질의 심한 염증이 보여 약제에 의한 사이질콩팥염으로 진단하고 에탐부톨을 중단하였고 치료 환자이므로 리팜핀을 포함한 3제는 유지하면서 보존적인 치료를 병행하였다. 입원 9일째 요독 증상 호소 없이 혈청 크레아티닌치가 2.4 mg/dL로 감소하였다. 입원 14일째 혈청 크레아티닌치가 1.9 mg/dL로 지속적인 감소를 보이

고 호흡기 증상 호소 없어서 에탐부톨을 제외한 항결핵 약제 사용을 유지하면서 퇴원하였다. 2개월의 초기 집중 치료 후 이소니아지드, 리팜핀, 레보플록사신(3군 항결핵약제, 500 mg/day)으로 유지 치료를 시행하였다. 본원 호흡기 내과에서는 총 9개월 동안 항결핵 치료를 계획하였다. 퇴원 5주째 외래에서 시행한 추적 검사에서 혈청 크레아티닌치가 1.1 mg/dL로 정상소견을 보였다(Fig. 2).

## 고 찰

결핵은 인류에게 가장 많은 고통을 주고 있는 전염병으로 국내의 경우 2009년 한 해 동안 3,600여 명의 새로운 결핵 환자가 신고되어 경제협력개발기구(OECD) 참여 국가 중 가장 높은 결핵 발생률을 보이고 있다. 이를 계기로 2011년 국내 현실에 가장 적합한 결핵 진료지침을 질병관리본부에서 발표하였다[1]. 결핵 진료지침을 중심으로 결핵 치료의 원칙은 6개월 표준요법으로 치료하는데 2개월 초기 집중 치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드를 복용하여 급속히 증식하는 결핵균을 대부분 신속히 제거하고 4개월의 유지 치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 복용하여 간헐적으로 증식하는 결핵균을 제거하여 재발을 방지한다. 이처럼 에탐부톨은 결핵 치료의 일차선택약제로 널리 사용되고 있지만 기전은 아직까지 명확히 밝혀진 바는 없다. 현재까지 제안되고 있는 기전들을 보면 첫째로, 마이코박테리아에서 아연, 구리와 같은 필수 금속이온을 포함한 효소를 파괴하는 킬레이트 효과이다[4]. 둘째로, 에탐부톨이 세포벽의 구성성분인 아라비노갈락탄(arabinogalactan)을 세포벽에 편입되도록 돕는 효소인 아라비노실 전이효소(arabinosyl transferase)의 작용을 막아서 세포벽의 합성을 억제시킴으로써 결핵균에 살균작용을 한다고 설명한다[5]. 셋째로, 마이코박테리아의 RNA 합성억제가 그 기전으로 제안되고 있다[6]. 국내 진료지침에 따르면 에탐부톨의 용량은 체중 60 kg 미만에서 800 mg, 체중 60-80 kg에서 1,200 mg, 체중 80 kg 초과에서 1,600 mg을 1일 1회 복용하도록 하고 있다[1].

시신경 독성은 에탐부톨의 가장 심각한 부작용으로 알려져 있다. 아직까지 그 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 약 1-5%에서 발생하고 대부분 양측성으로 생기며 증상으로는 시력저하, 적녹색맹 등이 있다[7].

시신경 부작용은 투여기간 및 용량과 직접적인 연관이 있

다고 보는데 대부분 투약 3-5개월에 발생하고 투약을 중지하면 시력장애가 서서히 회복이 되는 것으로 알려져 있다[7]. 고용량의 에탐부톨(25 mg/kg/day)을 복용하거나 신기능 저하 환자에서 그 위험성이 증가한다. 국내에서도 Lee 등[8]은 결핵 치료로 에탐부톨을 사용한 857명의 환자를 분석하여 1.5% 환자에서 시신경 독성이 관찰되었음을 보고하였다. 시신경 독성을 보인 환자의 에탐부톨 평균 용량은 17.85 mg/kg/day, 평균 치료 기간은  $9.38 \pm 10.12$ 개월이었는데 에탐부톨 용량과 신기능이 저하가 시신경 독성과 관련이 있음을 확인하였다[8]. 에탐부톨 부작용은 시신경 독성 이외에도 말초신경병증, 발진 등의 피부반응, 혈소판감소증, 간독성 등을 보고하고 있다[7].

항결핵제에 의한 부작용으로 급성 신질환은 리팜핀에 의한 급성 사이질콩팥염이 드물지 않게 보고되고 있는데 주로 리팜핀의 재사용으로 항체 생성과 관련이 있는 면역반응에 의한 것으로 알려져 있다[3].

하지만 본 환자와 같은 에탐부톨에 의한 급성 신질환은 매우 드물게 보고되고 있고 그 기전 또한 잘 알려져 있지 않다[2]. 에탐부톨은 약 80%가 장관을 통해 흡수되고 복용 2-4 시간 후 가장 높은 혈청 농도에 도달한 뒤 50-70%는 소변으로 배출된다[9].

심각한 신기능 감소가 없는 환자에서는 일반적인 용량 즉, 15 mg/kg/day 이하로 사용할 필요는 없다고 한다. 하지만 사구체 여과율이 30 mL/min 미만인 신기능 저하 환자에서는 혈장 에탐부톨 농도를 확인하면서 48시간마다 15-20 mg/kg를 복용하도록 권하고 있다[9]. Hasenbosch 등[10]은 에탐부톨의 용량이 높을수록 시신경 독성이 증가하는 것을 확인하고 기전은 알리지 반응과 같은 면역반응보다는 체내 과도한 농도와 관련이 있을 것이라고 보고하였다. 에탐부톨의 대부분이 소변으로 배출되므로 급성 신질환도 시신경 독성과 마찬가지로 혈장의 에탐부톨 고농도와 관련된 직접적인 세포 독성에 의한 급성 사이질콩팥염으로 추정해 볼 수 있겠다. 본 환자에서는 에탐부톨을 1,200 mg을 매일 1회 복용하였는데 체중이 47.5 kg으로 25.3 mg/kg/day를 사용하여 고용량을 사용한 것으로 보인다. 국내 진료지침에 따르면 체중 60 kg 미만의 환자는 800 mg/day를 사용하도록 권하고 있다. 또한 신장 조직 검사에서 간질의 심한 염증 침윤 및 정도의 섬유소 침착을 보여 사이질콩팥염을 진단할 수 있으나 호산구 침윤과 같은 알레르기성 염증반응은 관찰할 수가 없었다. 이

에 저자 등은 급성 신질환의 원인으로 에탐부톨의 혈장 고농도와 연관된 급성 사이질콩팥염으로 판단하고 약제 복용 중지하였다. 원인 약제 복용 중지 후 지속적으로 신기능의 호전을 보였다.

## 요 약

항결핵제 사용 후 발생한 급성 신질환은 리팜핀에 의한 부작용이 원인일 수 있으나 매우 드물게 에탐부톨에 의해서도 유발될 수 있다. 이에 저자 등은 고용량의 에탐부톨 복용과 관련된 직접적인 세포독성으로 유발된 급성 사이질콩팥염에 의한 급성 신질환으로 진단하였고 에탐부톨 사용을 중지하고 대증요법 시행만으로 신기능이 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 에탐부톨; 사이질콩팥염; 급성 신질환

## REFERENCES

1. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Korean Guidelines for Tuberculosis. 1st ed. Seoul: MEDrang Inc., 2011.
2. Kwon SH, Kim JH, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Ethambutol-induced acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1335-1336.
3. Pujet JC, Homberg JC, Decroix G. Sensitivity to rifampicin: incidence, mechanism, and prevention. Br Med J 1974;2: 415-418.
4. Cole A, May PM, Williams DR. Metal binding by pharmaceuticals: part 1. copper (II) and zinc (II) interactions following ethambutol administration. Agents Actions 1981;11: 296-305.
5. Mikusová K, Slayden RA, Besra GS, Brennan PJ. Biogenesis of the mycobacterial cell wall and the site of action of ethambutol. Antimicrob Agents Chemother 1995;39: 2484-2489.
6. Forbes M, Peets EA, Kuck NA. Effect of ethambutol on Mycobacteria. Ann N Y Acad Sci 1966;135:726-731.
7. Chan RY, Kwok AK. Ocular toxicity of ethambutol. Hong Kong Med J 2006;12:56-60.
8. Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, Kim JH, Yu YS. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. J Neuroophthalmol 2008;28:269-277.
9. World Health Organization. Ethambutol Tablets 400 mg

(Macleods), TB134, WHOPAR part 4: section 6 [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2007 [Cited Nov. 2007]. Available from: <http://apps.who.int/prequal/whopar/whoparproducts/TB134part4v1.pdf>.

10. Hasenbosch RE, Alffenaar JW, Koopmans SA, Kosterink JG, van der Werf TS, van Altena R. Ethambutol-induced optical neuropathy: risk of overdosing in obese subjects. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:967-971.