

결핵 환자에서 Rifampin에 의한 Henoch-Shönlein Purpura 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실, ³폐질환연구소

김혜련¹, 박병훈¹, 손지영¹, 정지예¹, 안정련¹, 정윤숙¹, 임주은¹, 정주원¹, 문지애¹, 변민광¹, 김영삼^{1,3}, 김세규^{1,3}, 장 준^{1,3}, 이광길², 박무석^{1,3}

A Case of Henoch-Shönlein Purpura Caused by Rifampin

Hye Ryun Kim, M.D.¹, Byung Hoon Park, M.D.¹, Ji-Young Son, M.D.¹, Ji Ye Jung, M.D.¹, Jung Ryun Ahn, M.D.¹, Yoon Suk Jung, M.D.¹, Ju Eun Lim, M.D.¹, Ju Won Jung, M.D.¹, Ji Ae Moon, M.D.¹, Min Kwang Byun, M.D.¹, Young Sam Kim, M.D.^{1,3}, Se Kyu Kim, M.D.^{1,3}, Joon Chang, M.D.^{1,3}, Kwang Kil Lee, M.D.², Moo Suk Park, M.D.^{1,3}

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, ³The Institute of Chest Diseases, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Rifampin is one of the first line drugs for treating tuberculosis, but it might be associated with serious adverse effects, including renal failure. We report here on a case of a 57-year-old patient who developed Henoch-Shönlein purpura during antituberculosis therapy that included rifampin. The patient converted to negative on the AFB smear for tuberculosis two weeks after the initial administration of antituberculosis medication. After treatment for 60 days, this patient was diagnosed with Henoch-Shönlein purpura by the purpura lesion on the lower legs, the leukocytoclastic vasculitis, the renal impairment and the pathological examination. After stopping rifampin, the skin lesions disappeared in about 10 days and his renal function gradually improved. This case study showed that Henoch-Schönlein purpura can be caused by rifampin during antituberculosis therapy and we recommend that the use of rifampin should be restrained when clinical symptoms of Henoch-Shönlein purpura are observed. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:116-120)

Key Words: Acute renal failure, Henoch-Shönlein purpura, Rifampin, Tuberculosis

서 론

결핵 치료에 근간이 되는 약제 중의 하나인 rifampin은 과민 반응, 소화기 장애, 위막성 장염, 간독성, 혈액학적 이상, 신부전, 자반증, 인플루엔자증후군 등의 여러 가지 이상 반응을 일으킬 수 있다^{1,2}.

Henoch-Shönlein 자반증은 피부, 관절, 소화기계, 신장을 침범하는 전신 혈관염으로 2~8세의 소아에서 호발하나 성인에서도 드물지 않게 발생한다는 보고가 있다. 이를 확진하는 검사는 없으며 임상적인 특징으로 진단하는 질환이며 피부나 신장에서의 조직학적 생검이 진단을 뒤

받침 해주는 근거가 될 수는 있다³.

저자들은 항결핵제 투여 중에 발생한 피부자반, 복통, 관절염, 급성 신부전 및 피부 생검상 백혈구과쇄성혈관염으로 Henoch-Shönlein 자반증을 진단하였으며, rifampin의 투여 중단으로 호전된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 이○○, 남자, 57세

주 소: 호흡곤란, 기침, 가래

현병력: 내원 일주일 전부터 심해진 호흡곤란, 기침, 가래를 주소로 본원 응급실에 내원하여 만성폐쇄성폐질환, 폐렴, 급성호흡부전 진단 하에 기도삽관 후 기계호흡 치료를 받는 중에 객담 항산균 도말검사상 양성(2+)으로 나와 내원 2일째 일일 isoniazid 300 mg, rifampin 450 mg, ethambutol 800 mg, pyrazinamide 1,250 mg으로 항결핵요법 치료를 시작하였다. 이후 폐렴에 대하여 항생제

Address for correspondence: Moo Suk Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Phone: 82-2-2228-1974, Fax: 82-2-393-6884
E-mail: pms70@yuhs.ac
Received: Apr. 14, 2008
Accepted: Jul. 3, 2008

치료와 중환자실에서 기계호흡 치료를 하였으며 만성 폐쇄성폐질환에 대하여 항콜린 흡입제, 베타 항진 흡입제 사용한 후 증상 호전되었다. 투약 후 14일째 기관 절개술을 진행하였으며 기계호흡 이탈 후 투약 후 19일째 일반 병실로 전실하였다.

과거력: 30년 전 폐결핵으로 당시 6개월 투약 후 완치 받았으며 1년 전 기관지 확장증, 만성폐쇄성폐질환 진단 받음.

가족력: 특이사항 없었음.

사회력: 특이사항 없었음. 20갑년의 흡연력 있음.

신체 검사 소견: 활력 징후는 혈압 140/80 mmHg, 맥박 85회/분, 호흡수 25/분, 체온 37°C였다. 키 160 cm, 몸무게 50 kg였으며 의식은 명료하였으며 전신 무력감 및 급성 병색 보였으며, 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달 소견은 보이지 않았다. 호흡음은 전폐에 수포음과 싹싹거림이 청진되었으며 심음은 규칙적이었다. 장음은 정상이었고 복부 팽만은 없었으며, 간 및 비장은 촉진되지 않았다. 늑골 요추각 압통 및 하지에 함요부종은 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 생화학 검사에서 BUN 12.8 mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, total protein 6.2 g/dl, albumin 4.3 g/dl, 요검사에서 비중 1.015, pH 7.0, 알부민-, 잠혈 -, 적혈구 관찰되지 않았으며 혈청 전해질 검사에서 Na/K/Cl/tCO₂ 139/4.2/104/25 mmol/L으로 정상이었다.

투약 후 59일째, 말초 혈액 검사에서 혈색소 10.1 g/dl, 적혈구 용적 30%, 백혈구 20,000/mm³ (호중구 79%), 혈소판 471,000/mm³였다. 생화학적 검사에서 total protein 6.2 g/dl, albumin 2.5 g/dl, total bilirubin 0.4 mg/dl, alkaline phosphatase 40 IU/L, AST/ALT 22/4 IU/L, cholesterol 136 mg/dl, calcium 8.3 mg/dl, phosphate 4.4 mg/dl, uric acid 8.0 mg/dl, BUN 8.5 mg/dl, Cr 1.8 mg/dl이었다. 혈청 전해질 검사에서 Na/K/Cl/tCO₂ 136/3.2/102/23 mmol/L이었다. 요검사에서 비중 1.020, pH 5.0, 알부민 3+, 잠혈 3+, 적혈구가 고배율 시야당 100개 이상 관찰되었다. 소변 protein/Cr 비 10.14, 24시간 소변량은 2,300 ml이었고 크레아틴 청소율은 22 ml/min/m², 총단백 배설량은 3,800 mg/24 hr이었다. 혈청 rheumatoid factor, ASO, VDRL은 모두 음성이었으며 항핵항체(FANA)는 1 : 40 음성이었으며 anti-cyclic citrullinated peptide antibody 음성이었고, 항호중구세포질항체(p-ANCA, c-ANCA) 음성이었다. 혈청 IgA는 853 mg/dl (참고치 70~400), IgG 1,830 mg/dl (참고치 700~

1,600), IgM < 16.10 mg/dl (참고치 40~230)이었고, 보체 검사상에서 C3 110 mg/dl, C4 24 mg/dl이었다. 단백 전기영동검사는 혈청에서 알부민 분획 감소와 글로블린 분획이 증가되어 있었으나 다발성 골수종의 증거는 없었다.

방사선 소견: 흉부 X선 소견상 만성폐쇄성폐질환 소견 보이며 양폐 상엽에 결핵의 반흔이 남아 있었다(Figure 1).

임상경과 및 치료: 일일 isoniazid 300 mg, rifampin 450 mg, ethambutol 800 mg, pyrazinamide 1,250 mg의 4제 요법으로 2개월간 항결핵요법 시행 후 pyrazinamide를 제외한 3제로 유지하였다. 투약 59일째 복부 통증, 부종과 압통을 동반하는 손관절의 통증(Rt 2nd PIP joint, Lt 2nd, 3rd PIP, DIP joint)과 투약 62일째 양 하지에 자반 (palpable purpura)이 발생하였으며 이는 유리관으로 눌러도 사라지지 않는 양상을 보였다(Figure 2). 혈청 크레



Figure 1. Chest X-ray showed underlying chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis sequelae in both upper lungs.

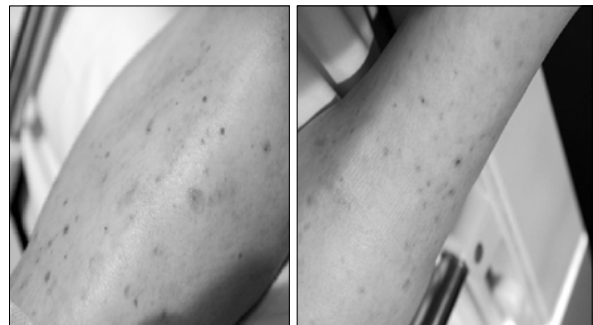


Figure 2. Palpable purpura on both lower extremities.

아틴은 투약 58일째 1.5 mg/dl로 증가하였으며 투약 95일째에는 2.9 mg/dl로 더욱 증가하였다. 요검사상 단백뇨 3+, 소변단백/크레아틴 비 10.14였고 24시간 요채집검사상 CCr 22 ml/min/1.73 m², total microprotein 2.8 g/24 hr으로 신증후군 범위의 단백뇨가 검출되었다. 따라서, 항결핵제에 의한 급성신부전 의심하여 투약 67일째 항결핵 약제를 모두 중단하였으며, 이 중 rifampin에 의한 가능성을 가장 크게 의심하여 투약 73일째부터는 rifampin을 제외하고 isoniazid 300 mg, ethambutol 800 mg (QOD), pyrazinamide 1,250 mg (QOD)으로 다시 치료를 시작하였다. 양하지 저반에서 피부조직생검 시행한 결과 Henoch-Schönlein 저반증에서 보이는 백혈구과쇄성혈관염(leukocytoclastic vasculitis) 소견(Figure 3) 보였으며 신생검은

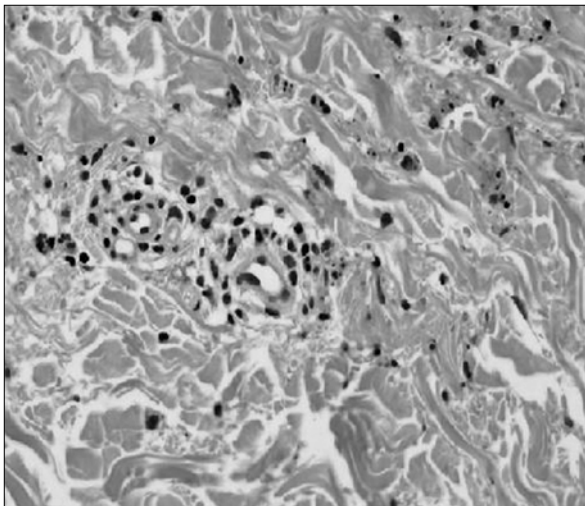


Figure 3. Pathologic finding of skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis (H&E stain, ×400).

환자 호흡곤란이 심하여 시행하지 못하였다. 피부 저반은 rifampin을 중단하고 10일 후 사라졌으며, 24시간 소변 검사상 단백뇨 239 mg/24 hr으로 감소하였다(Table 1). 입원시 나간 결핵균 배양 검사에서 결핵균 동정 되었으나, 항결핵제 투여 2주 후부터 항산성 결핵균 도말 검사는 음전된 상태이었다. 본 증례의 환자는 호흡곤란 지속되어 101병일째 수술 전 기관지 내시경 시행하였으며 섬유화 소견 이외에 주기관 분지 상방 2.5 cm 상방에 기관 협착 소견 및 우상엽 기관지 협착 소견 동시에 있어 결핵으로 인한 기도협착, 기관지협착으로 진단되어 109병일째 기관 협착 부위 절제 후 단단문합술을 시행 받았다. 이후 rifampin을 제외한 항결핵제 복용하면서 신장 기능 회복되어 용량 증량하였으며 163병일째 퇴원하였다. 퇴원 후 일일 isoniazid 300 mg, ethambutol 800 mg, pyrazinamide 1,250 mg로 결핵약 복용중이며 BUN 20.8 mg/dl, Cr 1.4 mg/dl로 안정적으로 유지되고 있으며 신부전의 증거 없으며 피부 저반, 복부 통증, 관절염 등의 증상이 없는 상태로 외래에서 추적 경과 관찰 중이다.

고 찰

Rifampin에 의하여 유발되는 급성신부전, 용혈성빈혈, 혈소판감소성저반증은 재투약이 금기인 중한 합병증으로 주로 간헐 요법이나 투약 중단 후 재투여 시에 발생하는 것으로 알려져 있다⁴⁶. 기존의 문헌^{7,9}에서 rifampin에 의한 급성신부전은 보고되어 있으나 본 증례와 같은 복부 통증, 관절염, 피부 저반, 급성신부전 등의 Henoch-Schönlein 저반증의 임상 양상을 가진 예는 그동안 보고된 바 없다.

Table 1. Clinical feature and laboratory data of patient

HOD/Tx day	1D/0D	60D/59D	68D/67D	74D/73D	96D/95D	120D/119D
Clinical symptoms						
Abdominal pain			Improved	Diappeared		
Joint pain	No	Newly developed	Continued	Diappeared	No	No
Pupura			Continued	Improved		
Laboratory						
BUN/Cr (mg/dl)	12.8/1.1	12.3/1.5	8.4/1.6	13.3/2.0	26/2.9	10.7/1.1
Urine P/Cr	ND	10.14	8.14	5.29	5.19	1.10
TB medication	HERZ*	HERZ*	Skip	HEZ [†]	HEZ [†]	HEZ [†]

HOD: hospitalization of day; Tx day: treatment day; ND: not done.

*isoniazid 300 mg, rifampin 450 mg, ethambutol 800 mg, pyrazinamide 1,250 mg, [†]isoniazid 300 mg, ethambutol 800 mg (QOD), pyrazinamide 1,250 mg (QOD), [‡]isoniazid 300 mg, ethambutol 800 mg (daily), pyrazinamide 1,250 mg (daily).

Henoch-Shönlein 자반증은 2~8세의 소아에서 일어나는 전신 혈관염으로 이는 소혈관에 IgA가 침착되어 염증 소견을 보이며 혈소판정상자반증, 관절염, 복부 통증, 위장관 출혈, 신장 침범 등의 임상적 특징을 가진다. 병태생리는 아직 명확하지는 않으나 감염, 약물, 음식 알러젠, 백신 등이 면역학적으로 촉발한다는 것이 하나의 가설이다.^{3,10}

기존의 보고에 의하면 피부 혈관염, 혈관염에 의한 신경병증, Henoch-Shönlein 자반증, Henoch-Shönlein 자반증 신장염, IgA 신장염이 결핵균의 감염에 의해 유발된 예가 있다¹¹. 이 중 Henoch-Shönlein 자반증은 기존의 20년간 5예가 보고되었으며 2예는 항결핵제 치료 전에 발생하였으며 1예는 항결핵제 사용 후 며칠 후 나타났으며 rifampin을 지속적으로 사용하였다. 3예는 rifampin을 지속적으로 사용하였으며 모두 신장 침범 소견이 있을 때 부신결절호르몬을 사용한 후 호전되었다¹²⁻¹⁴.

본 증례는 객담 검사상 항산성 도말 양성 소견으로 활동성 결핵 진단 하에 항결핵제 복용 60일 후 rifampin에 의하여 급성신부전 소견, 신중후군 범위의 단백뇨 검출, 관절염, 복부 통증, 양하지의 자반증 발생하였으며 피부 생검상 백혈구파괴성혈관염(leukocytoclastic vasculitis) 소견 보여 임상적으로 Henoch-Shönlein 자반증으로 진단하였으며, 투약 73일째 rifampin 복용 중지 10일 후에 피부 자반 소실되었으며 신장 기능도 서서히 회복된 예이다.

Chan 등¹⁵은 결핵균 감염과 관련된 피부의 백혈구파괴성혈관염(leukocytoclastic vasculitis)의 병태생리 기전을 1) 결핵균(tubercle bacilli)의 직접적인 혈관 침범, 2) 면역 복합체의 침착으로 인한 면역기전, 3) rifampin 의존 항체, 혹은 면역 복합체에 의한 면역 반응으로 설명하고 있다. 본 증례의 경우 항결핵약제 투여 후 60일째 Henoch-Shönlein 자반증 발생하였으며 당시 항산성 도말검사 음성으로 이는 병태 생리 중 결핵균의 직접적인 혈관 침범의 가능성을 뒷받침하지 못한다. 본 환자에서는 rifampin 의존 항체에 의한 면역 복합체 형성과 이로 인한 면역 반응에 의한 것으로 생각해 볼 수 있을 것이다. 이전 보고에 의하면 rifampin 치료 후 환자의 1/3에서 항체 형성이 되었다고 한다¹⁶. 본 증례에서 rifampin 의존 항체역가를 측정 하지 못한 것이 제한점이라 할 수 있다.

Rifampin 사용 중단 후 isoniazid 300 mg, ethambutol 800 mg (QOD), pyrazinamide 1,250 mg (QOD) 병용 투여를 지속하면서 신기능 호전, 단백뇨 감소, 피부 자반 소실이 관찰되었다는 점으로 미루어 보아 본 증례에서의 Henoch-Shönlein 자반증은 결핵 감염보다는 rifampin에

의해서 유발되었을 가능성이 더 높다고 할 수 있다.

Henoch-Shönlein 자반증은 때때로 심각한 신기능 저하를 가져 올 수 있으며 아직 치료 방법이 정해져 있지 않은 상태이며⁶, 보통 부신결절호르몬 치료를 근간으로 하고 있다. 그러나 본 증례에서 환자는 폐렴 등의 감염증이 있어 항생제 사용하고 있었으며 Henoch-Shönlein 자반증의 원인이 rifampin에 의한 것으로 임상적으로 판단되어, 약제만 중단하고 경과 관찰하기로 하고 부신결절호르몬을 사용하지 않았다

본 증례에서는 Henoch-Shönlein 자반증이 rifampin으로 인하여 유발된 예이며 부신결절호르몬을 사용하지 않고 rifampin 사용 중지 후 보존적 치료로 회복된 예이다. 일차 항결핵제 중의 하나인 rifampin 사용 중에 신기능 저하, 관절 통증, 양하지 자반, 복통 등의 임상 양상이 발생할 경우 rifampin에 의한 Henoch-Schönlein 자반증이 발생할 수 있음을 반드시 고려하여야 할 것으로 생각되며 본 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

Henoch-Shönlein 자반증은 신장, 피부, 관절, 소화기계 등의 전신을 침범하는 혈관염으로 임상적인 증상을 종합하여 진단하는 질환이며 피부나 신장에서의 조직학적 생검이 진단을 뒷받침해 주는 근거가 될 수 있다. 항결핵제 사용 중에 rifampin으로 인하여 신기능 저하, 관절 통증, 양하지 자반, 복통 등의 임상 양상이 발생하였으며 하지 피부 병변의 조직 검사로 백혈구파괴성혈관염(leukocytoclastic vasculitis) 소견을 보여 임상적으로 Henoch-Shönlein 자반증으로 진단하였으며 rifampin 복용 중지 후 피부 자반 소실되고, 신장 기능이 회복된 예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Yoshioka K, Satake N, Kasamatsu Y, Nakamura Y, Shikata N. Rapidly progressive glomerulonephritis due to rifampicin therapy. *Nephron* 2002;90:116-8.
2. Gabow PA, Lacher JW, Neff TA. Tubulointerstitial and glomerular nephritis associated with rifampin. Report of a case. *JAMA* 1976;235:2517-8.
3. Massry SG, Glassock RJ. Henoch-Schönlein purpura: clinical feature, etiology, and pathogenesis, laboratory finding, pathology, natural history, management, and

- transplantation. Massary and Glassock's text book of nephrology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 804-8.
- Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin, *Rev Infect Dis* 1983;5:S440-50.
 - Campese VM, Marzullo F, Schena FP, Coratelli P. Acute renal failure during intermittent rifampicin therapy. *Nephron* 1973;10:256-61.
 - Lim CS, Jung YC, Lee SG, Ahn CR, Han JS, Kim SG, et al. Rifampin induced rapidly progressive glomerulonephritis. *Korean J Nephrol* 1998;17:503-9.
 - Covic A, Golea O, Segall L, Meadipudi S, Munteanu L, Nicolicioiu M, et al. A clinical description of rifampicin-induced acute renal failure in 170 consecutive cases. *J Indian Med Assoc* 2004;102;20,22-5.
 - Prakash J, Kumar NS, Saxena RK, Verma U. Acute renal failure complicating rifampicin therapy. *J Assoc Physicians India* 2001;49:877-80.
 - Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthuse-thupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:690-6.
 - Islek I, Muslu A, Totan M, Gok F, Sanic A. Henoch-Shönlein purpura and pulmonary tuberculosis. *Pediatr Int* 2002;44:545-6.
 - Chan HS, Pang J. Vasculitis in tuberculous infection. *Chest* 1990;98:511.
 - Pacheco A. Henoch-Shönlein vasculitis and tuberculosis. *Chest* 1991;100:293-4.
 - Washio M, Nanishi F, Onoyama K, Fujii K, Ohchi N, Fujishima M. Recurrence of Henoch Shönlein purpura nephritis associated with tuberculous pleuritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1988;30:1087-9.
 - Kitamura H, Shimizu K, Takeda H, Tai H, Ito Y, Fukunaga M. A case of Henoch-schönlein purpura nephritis in pulmonary tuberculosis. *Am J Med Sci* 2007;333:117-21.
 - Chan CH, Chong YW, Sun AJ, Hoheisel GB. Cutaneous vasculitis associated with tuberculosis and its treatment. *Tubercle* 1990;71:297-300.
 - Poole G, Stradling P, Worledge S. Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br Med J* 1971;3:343-7.