

Rifampicin 에 의한 급성 신부전 및 아나필락시스 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실

황흥곤 · 임헌길 · 이방헌 · 이정균

= Abstract =

A Case of Rifampicin-induced Acute Renal Failure and Anaphylaxis

Heung Kon Hwang, M.D., Hun Kil Lim, M.D., Bang Hun Lee, M.D.
and Chung Kyun Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University

The authors reported here a 23 years-old female patient with acute renal failure and anaphylaxis induced by rifampicin, who was suffered from exudative pericarditis.

The diagnosis was made by its reproducibility with rifampicin.

The pathogenesis of acute renal failure and anaphylaxis in this case was thought to be immunologic mechanism, because of elevated IgE and depressed complements. Relevant literature was also reviewed.

서 론

Rifampicin(RFP)은 1957년 Rifamycin B를 반합성하여 유도된 macrocyclic 계의 항생물질로서 1969년 Batter 등¹⁾에 의해 항결핵제로 사용된 이후, 결핵의 초 및 재치료뿐만 아니라 atypical mycobacteria 치료와 결핵의 단기 요법에 중요한 약제임은 물론, 그외에 수막염균 보균자, 나병, 임질 및 포도상구균(aureus 및 epidermidis 등)에 있어서도 보조적 치료제로서 사용되고 있다²⁾. 현재 RFP의 결핵제로서의 효과는 isoniazid(INH)와 맞먹는 제 1 선의 약제로 인정받고 있으며 그 부작용 또한 많지 않은 것으로 되어 있다.

부작용으로는 위장 장애, 간기능 장애, 피부반응, flue 증후군, 혈소판감소성 자반증^{3~10)} 및 호흡기 증후군^{11~14)}이 있으며 특히 과민반응에 의한 급성 신부전은 1971년 Poole 등⁹⁾이 보고한 이래 문제시되고 있다^{9, 12, 15~19)}.

현재 세계적으로 Rifampicin에 의한 신부전은 약 50예가 보고되어 있으며²⁰⁾, 국내에서도 RFP에 의한 급성 신부전의 증례^{21~24)} 및 혈소판감소성 자반증 증례^{3, 4)}

등이 최근에 수에 보고되어 있다.

기전으로는 IgE가 관여하는 reagin 형태의 반응 및 보체 반응등이 관여할 것으로 생각되어 진다.

이에 저자들은 1983년 3월, 삼출성 심막염 환자에서 간헐적 RFP 투여로 혈중 IgE의 증가와 보체의 감소를 보인 급성 신부전, 위(偽)뇌막염 및 아나필락시스라고 생각되어지는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○순, 여자, 23세

주 소 : 전신 부종 및 좌측 흉통

과거력 : 알레르기 병력 및 특이사항 없음.

현병력 : 3개월 전부터 전신쇠약감, 좌측 전갑통 및 전신 부종이 있어 이뇨제등을 사용하였으며, 1개월 전부터 좌측흉통이 발생하였고, 1주전부터 오한, 심계항진, 호흡곤란, 기침 및 가래등이 있어 타병원에서 심장병이 있음을 알고 확인을 위해 입원하였다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압 130/90 mmHg, 체온 37.2°C, 맥박 100회/분, 호흡 24회/분이었고 일반 및

Table 1. Blood Chemistry and CBC Findings

	On Admission	HD #14	HD #22	HD #27
Na (mEq/L)	140	—	132	146
K (mEq/L)	4.0	—	5.7	3.5
Cl (mEq/L)	110	—	106	115
BUN (mg%)	13	22	44	14.2
Creatinine (mg%)	0.7	1.1	3.1	0.7
SGOT (I.U.%)	15	30	254	37
SGOT(I.U.%)	5	20	240	38
Ca (mg%)	8.7	8.3	7.6	7.5
P (mg%)	3.7	4.5	7.4	3.6
Hb (g%)	9.8	9.6	9.4	9.6
WBC (/mm ³)	4,000	2,300	12,700	4,500
Platelet (/mm ³)	214,000	168,000	207,000	328,000

Table 2. Other Laboratory Findings on Admission

ASO titer	66 Todd U
CRP	(—)
Rheumatoid Factor	(—)
L.E. Cell	(—)×3
Widal test	(—)
Blood Culture(HD#12)	(—)×2
Urine Culture(HD#12)	(—)×2
Sputum Culture	(—)
Sputum AFB	(—)×3
Pericardial Fluid	
S.G.	1.028
RBC(/mm ³)	1,620
WBC(/mm ³)	470(P:37%, L:63%)
Protein(g%)	4.4
Glucose(mg%)	121
LDH(U/ml)	216
AFB	(—)
Culture	(—)

발육상태는 양호하였으나 영양상태는 다소 불량하였고 체격은 중등도였으며 의식은 명료하였다. 환자는 급성 병색을 보였으며 피부는 건조하였고 발진등의 피부 병변은 발견할 수 없었다. 안 결막은 다소 창백하였으며 공막의 황달은 없었고 얼굴의 부종 및 경미한 인후의 발적을 보였다. 경부 강직은 없었고 경정맥은 매우 팽윤되어 있었다. 흉부 청진상 좌측 폐하야에서 습성 수

포성음 및 빈맥과 심음의 감소를 보였으며 제3심음과 심마찰음을 청진할 수 있었다. 복부는 팽만되어 있었으며 우측 늑골연하에서 5 cm 정도의 압통을 동반한 간장비대가 있었으며 간경정맥 반사는 양성 소견을 보였다. 비장은 촉진되지 않았으며 복수를 의심할 수 있는 소견은 없었다. 사지에서는 중등도의 pitting edema와 손톱에 경한 곤봉상을 보였으며 신경학적 검사는 정상이었고 말초 정맥압은 16 cm H₂O 이었고 기이맥을 보였다.

검사 소견 : 혈액학적 검사상 혈색소 9.8 g%, hematocrit 29.9%, 백혈구 4,000/mm³(다핵구 53%, 임파구 41%, 단핵구 4%, 호산구 1%, 비정상임파구 1%), 혈소판 214,000/mm³였으며 적혈구 혈청 속도는 47 mm/hr 이었다. 뇨검사 및 혈청내 전해질 검사는 정상이었으며 혈액 생화학적 검사상 albumin/globulin (2.8/3.4)의 역전 이외에는 정상이었다(Table 1). 그의 검사 소견은 Table 2 및 Fig. 1에서 보는 바와 같다.

흉부 X-선소견 : 항아리 모양의 심한 심비대(C/T=74%) 및 양폐야에 혈관 분포가 감소되어 있는 심한 심낭 삼출소견 및 우하폐야의 경미한 침윤 소견을 볼 수 있었다(Fig. 2-A).

심전도 소견 : 전 유도에서 low voltage 및 T파 역전상을 보였다(Fig. 3).

심초음파 소견 : 심판막 및 심벽 운동은 정상이었으나 심실 전벽의 전방과 후벽의 후방에 걸쳐 echo-free space를 관찰할 수 있었다(Fig. 4).

입원 경과 : 심한 삼출성 심낭염 소견을 보여 심낭 천

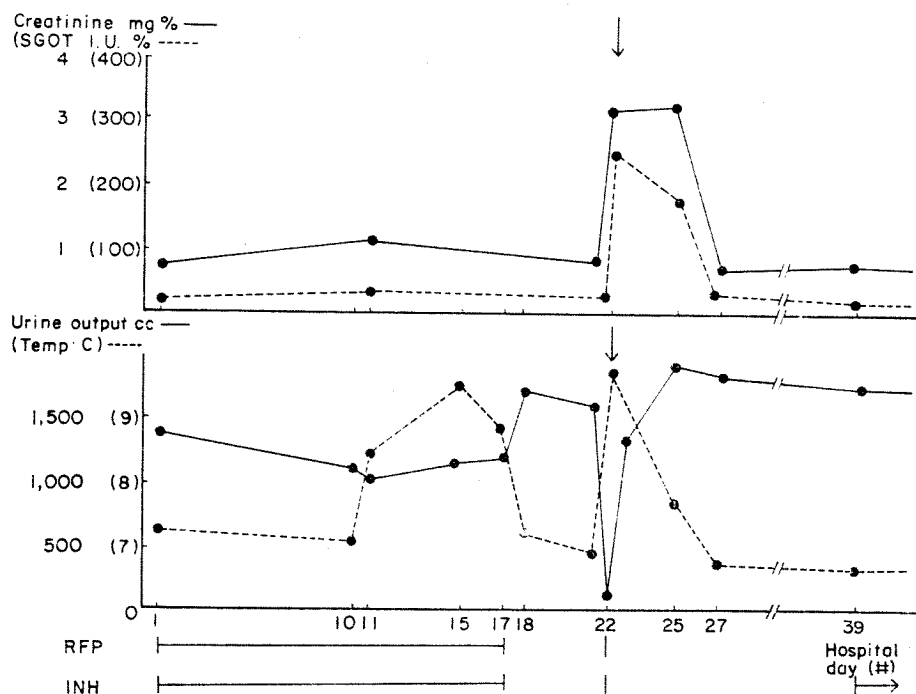
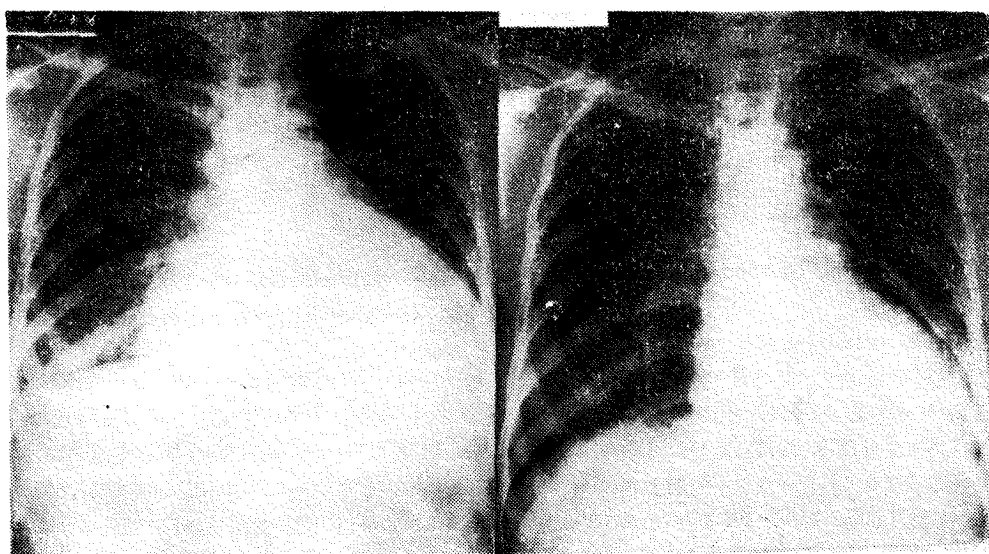


Fig. 1. Schematic presentation of hospital course.



A B
Fig. 2. Chest P-A(A: on admission B: after pericardiocentesis).

자(300 cc)를 시행하였으며(심낭 천자 후 흉부 X선 소견 : Fig. 1-B, 심낭액 검사 소견 : Table 2), 입원 2 일째부터 매일 INH 300 mg, RFP 450 mg, S.M. 1.0 g 및 prednisolon 30 mg 을 투여하여 전신 상태가 호전

되는 듯 하였으나 입원 11일째부터 오한, 전신쇠약감, 관절통, 복통 및 구토를 호소하였으며 고열($39^{\circ}\text{C}\uparrow$), 안면의 부종 및 홍조, 전신 발진 및 담마진과 귀후방의 임파선 팽윤등의 소견과 함께 백혈구 및 혈소판 감

Table 3. Other Laboratory Findings at Anaphylactic Attack

Gas study		Spinal Fluid	
pH	7.33	Pressure(cm H ₂ O)	29.5
PCO ₂ (mmHg)	33	RBC(/mm ³)	
PO ₂ (mmHg)	52	WBC(/mm ³)	69(P:58, L:42)
HCO ₃ (mmol/l)	17	Protein(mg/dl)	305
Blood Culture	(—)	Glucose(mg/dl)	33
Urine Culture	(—)	Chloride(mEq/L)	126
L.E. Cell	(—)	Culture	(—)
A.N.A.	(—)	AFB	(—)
Coomb's test	(—)	(after discharge)	
IgE(I.U/ml)	445	180	
C ₃ (ng/dl)	19	45.9	
C ₄ (ng/dl)	10	12.2	

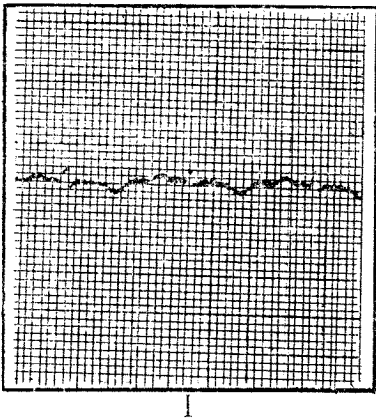


Fig. 3. E.K.G. finding on admission (Lead I).



Fig. 4. Echocardiographic findings on admission.

소, 혈청 BUN 과 creatinine 치의 상승을 보여 입원 18일째 항결핵제를 중단한 후 상기 증상 및 피부 소견의 소실과 함께 체온도 정상화되었고 백혈구 및 혈소판도 다소 증가되었다(Fig. 1, Table 1). 이후 입원 22일째 상기 항결핵제를 다시 투여한 후 30분 후부터 복통과 구토 및 현기증을 호소하였으며 시간의 흐름과 함께 고열(39.5°C), 전신의 발진, 담마진 및 수포, 의식의 악화를 보였고 20시간 후에는 심한 인후 부종과 호흡곤란 및 청진상 호흡음의 감소와 미약한 천명이 있었으며 대발작과 함께 호흡정지를 보여 기관관 삽입을 시행하여 호흡은 다소 호전되었고 그 당시 혈압 80/60 mmHg, 체온 38.5°C, 맥박 120회/분, 호흡 36회/분, 당일 소변량 100 cc로써 anaphylaxis 소견을 보여

hydrocortison 과 antihistamine, epinephrine, lasix 및 수액 요법을 시행, 혈압 상승과 소변량 증가를 보였다. 발작 당시 혈액 소견상 백혈구의 증가(8,300→12,700/mm³)와 혈소판의 감소(263,000→207,000/mm³)를 보였으며, 뇨 검사상 비중 1.012, 단백뇨 Ⅱ, 혈뇨 Ⅲ, 광학현미경상 백혈구 10~20/HPF, 적혈구 5~10/HPF, 소변 Na 농도 99 mEq/L 였고 혈액생화학검사에서 BUN 44 mg%, creatinine 3.1 mg%, GOT/GPT 254/240 I.U., phosphorous 7.1 mg%로 증가되어 있었으며 혈청 내 전해질은 Na 132 mEq/L, K 5.3 mEq/L, Cl 106 mEq/L 였으며 혈청내 IgE는 445 I.U./ml 로 증가되어 있었고 C₃, C₄는 각각 19 ng/dl, 10 ng/dl 로 감소되어 있

었다. 이상의 소견은 항결핵제의 중단으로 발작후 5일이 되어 정상화되었다(Fig. 1, Table 1, 3). 그러나 의식의 혼탁과 구토 및 두통, 제 6 중추신경의 부분 마비 소견과 경부 강직, 양측 Babinski의 양성등의 신경학적 이상은 투약 중지 후에도 계속되었다. 발작 1일 후에 시행된 뇌척수 천자상 압력은 29.5 cm H₂O였고, 뇌척수액의 백혈구는 69/mm³(다핵구 58%, 임파구 42%), 단백질은 305 mg/dl로 증가되어 있었고 배양 및 도발상 세균 및 결핵균은 발견할 수 없었다. 또한 뇌전산화단층 촬영상 이상소견은 발견할 수 없었으며 비경구적 glycerol(cerol®)등의 뇌압강하요법을 시행한 후 증상의 호전을 보였다. 환자는 전신적 호전을 보여 입원 39일째부터 INH, EMB, SM을 소량부터 투여하여 양을 증량하였고 입원 44일 양호한 상태로 퇴원하여 현재 외래에서 치료받고 있으며 퇴원 3개월 후 혈액검사상 IgE의 정상화 및 보체의 증가를 보였다(Fig. 1, Table 3).

고 안

Rifampicin의 항결핵 작용에 대하여는 1968년 Gysselen 등²⁵⁾에 의하여 연구된 이래, 항결핵 능력이 거의 INH와 비슷한 정도로 강력할 뿐더러, 교차내성이 거의 없고 부작용이 비교적 드물기 때문에 널리 이용되고 있는 실정이다. 특히 항결핵 단기요법에는 필수 불가결하게 사용되고 있다.

RFP의 부작용으로는 Aguinias 등²⁶⁾에 의하면 6군으로 나누어 설명하였다. 첫째는 소양감, 홍조, 발진등의 피부 반응, 둘째는 구역, 구토, 설사, 복통등의 복부 증상, 셋째는 발열, 오한, 쇠약감, 두통, 골격통등의 flue 증후군, 넷째는 혈소판감소성자반증, 다섯째는 호흡기 반응 여섯째는 간기능 장애로 나누었고 이 이외에도 급성 신부전증, 급성 체장염, 용혈 반응등이 보고되어 있다. 또한 이들 부작용의 임상 증상을 두가지로 구분하여 볼 수 있다¹⁹⁾. 첫째는 소화기 장애 및 간기능 장애등으로 투여 방법에 관계없이 투여초기에 나타나고 면역기전은 관여되지 않는다고 한다. 둘째는 전신적인 증상으로 고열¹⁾, 오한, 근육통등의 flue 증후군과 신장장애^{6-9, 24, 27, 28)}, 면역혈소판감소증^{1, 4, 5-10)}, 면역용혈성빈혈등^{29, 30)}을 동반하고, 약품을 간헐적으로 투여하였을 때 더욱 빈번이 발생한다.

이와같은 부작용은 처방에 따라 영향을 받으며, 매일투여하였을 때에는 거의 부작용이 없으나 간헐적 투여시는 부작용이 증가한다. 또한 용량이 증가될 수록,

40대이후 나이가 많을 수록 부작용이 증가되며, 유이의 차이는 없으나 남자보다 여자에 많다는 보고도 있다³¹⁾. 그러나 Mauri 등²⁰⁾에 의하면 임상증상의 경중과 투여 양과는 무관하다고 하였다. Aguinias²⁶⁾는 간헐적 투여중 5%미만에서 부작용이 있었고 Poole 등¹⁾은 간헐적 RFP 복용환자의 22%에서 부작용으로 투약을 계속할 수 없었다고 한다.

특히 RFP의 투여에 의한 신부전은 1971년경부터 Poole¹⁾, Kleinknecht¹⁵⁾, Campese 등¹⁶⁾에 의해 보고된 이래 드물기는 하나 그 증상이 매우 위중하기 때문에 임상적으로 중요시된다고 한다¹³⁾. RFP에 의한 신부전은 대부분의 경우에 있어서 급격한 전신증상과 함께 급성 신부전이 일어나고 수주 내지 수개월내에 완전히 회복되지만 일부에서는 영구적인 신부전을 초래하는 경우가 보고되어 있고,^{32, 33)} 또 전신적인 증상없이 신기능검사상에서 신부전이 확인된 예 및 간신증후군도 보고되어 있다¹³⁾.

이와같은 RFP의 부작용으로, 급성 신부전 및 혈소판감소증등의 전신 증상의 기전은 확실치 않으나 파민 반응으로 생각되어지고 있다^{15-17, 19, 30, 33, 34)}. 그 이유로는 첫째로 이와같은 부작용이 대부분 RFP을 간헐적 투여하였거나^{1, 12, 15, 35-38)}, 불규칙적으로 투여한 경우에^{33, 39)} 발생하였다는 것이다. 즉 Kleinknecht¹⁵⁾에 의하면 약물을 매일 투여하면 항원 항체 반응이 계속 일어나기 때문에 RFP에 대한 항체의 혈중 농도가 상승되는 것이 방지되고, 반대로 약물을 중단했을 경우 순환하는 항체가 위험선까지 증가하고 수주 내지 수개월까지 지속될 수 있다고 한다. 이는 매일 투여한 환자에게는 부작용(신부전증, 용혈, 혈소판감소등)이 거의 나타나고 있지 않음이 증명하여 주는 것이다.

둘째는 부작용이 있는 환자에 있어서 RFP에 대한 dependent antibody가 발견되는 것으로⁴¹⁾, Poole 등¹⁾은 RFP을 다량으로 주 2회 투여한 49명 중 16명에서 항체가 나타나고 이들 중 56%에서 부작용이 나타나며, 이 항체가 나타나지 않았던 환자의 6%에서만 부작용이 나타났다고 하며, 또 flue 증후군이 있는 군에서는 없는 군에서보다 더 잘 나타났고, 특히 혈소판 감소증을 보인 3예 모두에서 이 항체가 발견되었다고 한다. 또한 Pujet 등¹⁹⁾이 RFP의 부작용과 antiglobulin test와의 관계를 연구한 바에 의하면 123예 중, 부작용이 있었던 8예중 7예에서 항체가 발견되었고, 반면 부작용이 없었던 115예에서는 항체가 발견되지 않았다고 한다. 또한 Gabow 등¹⁷⁾은 RFP에 의한 급성 신부전 환자의 신생검상 면역형광법으로 IgG, IgA, C₃가 신사구체에

침착된 것을 발견하였다.

이와같은 RFP이 항원성을 갖기 위해서는 quinin^{41, 42)}과 같은 면역 기전으로, 인체내 albumin이나 lipoprotein 등과 같은 거대 분자와 결합하여 항체를 유발하고 이 항체가 RFP과 반응하여 hapten 항체 복합물(hapten-antibody complex)을 형성하면서 보체 결합 반응이 일어나는 것으로 생각되어지며, 이는 Pujet 등¹⁹⁾에 의해 RFP에 대한 antiglobulin Test 상에서 immunoglobulin이 아닌 complement에 대한 antiglobulin에서만 양성을 보인 것과 일치하는 소견이 되겠다. 즉 RFP에 의한 부작용은 IgM^{20, 32, 35, 43)} 및 IgG⁶⁾가 관여하는 일차 및 이차 면역반응에 의한 것이라고 한다^{6, 20, 26, 44)}. 다시 말하면 RFP의 hapten-항체 복합물이 적혈구나 혈소판에 고정되고 이것이 보체 반응을 일으켜 용혈 및 혈소판 감소를 일으키고, 한편 이것이 조직의 mastocyte나 혈관내피 세포에 고정되어 보체 반응 및 degradation product를 방출하면 발열 등의 전신 반응이나 신부전등을 야기시킨다는 것이다¹⁵⁾.

한편 Bassi 등³⁴⁾은 쥐의 비만 세포(mast cell)에 의한 히스타민 분비를 이용하여 RFP에 대한 면역반응이 IgE가 관여하는 reagin 형태의 반응이라는 것을 처음으로 실험적으로 증명하였다.

이와같은 RFP에 대한 항체를 검사하는 방법으로는 antiglobulin test^{15, 19, 35)}가 가장 신뢰성이 있고 이의 항원성은 RFP 핵과 측체의 연결부위에 있다고 한다. 그의 항원 존재하에 IgE가 쥐의 비만 세포와 연결될 때 히스타민을 분비하는 현상을 이용하는 방법^{34, 45, 46)}, macrophage migration inhibition test로써 세포 면역을 검사하는 방법⁴⁷⁾, lymphocyte transformation test 등¹⁹⁾이 있다.

한편 RFP이 항원성을 갖기 위해서는 약물의 혈중 농도가 높아서 혈중 단백질과의 결합체가 증가해야 한다는 이론하에 부작용과 투여 용량 사이에 관계가 있다^{1, 15)}고 하였으나 Compese 등¹⁶⁾은 RFP에 의한 과민성 반응의 임상증상은 투여용량 보다는 약물 투여시간 간격에 의해 결정된다고 하였으며 최근 Mauri 등²⁰⁾도 투여량과는 관계 없는 것으로 면역기전과의 관계를 강조하였다. 즉 O'Mahony⁴⁸⁾는 RFP 복용 후 2시간 내지 18시간에 가장 낮은 RFP에 대한 혈중 항체치를 관찰한 바 있고 Pujet 등¹⁹⁾은 이와같은 "unreactive period"에 RFP을 투여함으로써 부작용을 줄일 수 있다고 하였다.

그러나 실제로 RFP에 의한 신부전에 있어 극히 일부에서는 약물을 매일 투여한 경우에도 발생하였고³⁰⁾,

Flynn 등¹³⁾의 예처럼 처음 투여할 때부터 전신 증상이 나타난 것과 RFP에 의한 신부전 보고 예에 있어 대개 신생검 형광현미경 소견상 면역 복합체를 발견할 수 없었다^{15, 24, 26)}는 것은 부작용이 면역 반응에 의한다는 것과 일치하지 않는 사실이다. 또한 RFP에 의한 급성 신부전의 원인으로 사구체의 면역학적 손상 이외에 Kleinknecht 등은 대동맥과 신장맥내도 혈장 renin치가 증가하는 것을 발견, 면역 복합체가 renin 분비를 포함한 혈관에 대한 작용으로 신피질 빈혈이 일어나 이루어진다고 하였다^{14, 20)}.

본 예에서는 INH, SM, RFP의 항결핵제를 투여한 지 10일 경부터 원인 모를 발열과 피부 반응등의 전신 소견을 보였고, 이는 투약을 중지한 후 호전되었으며, 재투여로써 아나필락시스를 보인 예로서 환자의 상태가 호전된 이후 INH와 S.M.을 다시 투여하여 아무런 부작용이 없었던 것으로 보아 그 원인이 RFP이라고 확인된 예이다. 즉 아나필락시스 반작시 심한 고열, 소화기 증상, 피부 반응, 의식 변화, 급성 신부전, 인후 부종 및 호흡 부전등의 소견을 보였고 검사상으로도 혈소판의 감소와 헤모글로빈뇨 및 acute tubular necrosis의 소견을 보였으며 이는 약물 중단후 5일경에 정상화되었다. 또한 혈청 IgE의 증가와 C₃, C₄의 감소를 보였으며 이는 증상이 호전된 후 정상화되었다(단 C₃, C₄는 비교적 낮은 수치).

한편 신경학적 이상 임상 소견과 뇌척수액 소견등은 다른 원인을 찾을 수 없었으며 비교적 오래 지속되었는데 이는 아나필락시스등의 면역학적 기전에 의한 위 뇌막염으로 야기된 것으로 사료된다.

이와같이 RFP에 의한 부작용으로서 급성 신부전증과 아나필락시스 속 및 그에 따른 뇌막염 소견을 보인 예는 문헌상 없는 듯하다.

한편 과민성 반응에 따른 부작용을 방지하기 위해서는 약물투여 후 혈청 항체치를 측정하여 최저치를 보이는 시간 즉 Kleinknecht 등¹⁵⁾이 "unreactive period"를 이용하여 다음 약을 투여하는 방법이 있으나 임상적 적용이 어려우므로 간헐적 요법을 피하고 매일 투여함으로써 부작용을 줄일 수 있겠다. 그러나 Gary¹⁷⁾ 등의 보고에 의하면 환자에 따라 대사 속도가 느려 투여 3주일 후에 신부전을 경험한 예도 있으므로 RFP을 투여할 경우 정기적인 신기능 검사를 시행할 것을 권하고 있다. 또한 RFP 투여의 과거력이 있는 경우 재투여시 주의를 요하며 투여 후 혈소판감소자반증이나 급성 신부전이 있는 경우에 있어서는 재투여를 하여서는 안 되겠다.

결 론

저자들은 Rifampicin에 의한 IgE의 증가 및 보체의 감소를 보인 신부전과 아나필락시스 및 그에 따른 뇌막염 소견을 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Poole, G., Stradling, P. and Worlledge, S.: *Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin*. *Brit. Med. J.*, 2, 1971.
- Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A.: *Rifampicin. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th. Ed. Macmillan Publishing Co., Inc. USA, 1980.
- 최규석, 황영남, 조호근, 김영자, 이달우: *Rifampin*으로 유발된 혈소판 감소성 자발증 1예. 대한의학협회지, 24:610, 1981.
- 김경석, 선우일남, 고윤웅, 김기호, 채응석: *Rifampicin*으로 유발된 혈소판 감소성 자발증. 대한내과학회잡지, 19:635, 1976.
- Farba, V.: *Cited by Poole, G., Stradling, P. and Worlledge, S.*¹⁾
- Blajchman, M.A., Lowry, R.C., Pettit, J.E., and Stradling, P.: *Rifampicin-Induced Immuno-thrombocytopenia*. *Brit. Med. J.*, 3:24, 1970.
- Legatt, P. O.: *Rifampicin and Thrombocytopenia*. *Lancet*, 2:103, 1971.
- Esposito, R. and Vitali, D.: *Rifampicin and Thrombocytopenia*. *Lancet*, 2:491, 1971.
- Teruo Aoyogi.: *Studies on sensitivity test and some side effect of rifampicin*. *결핵 및 호흡기 질환*, 25:26, 1978.
- Ferguson, G.C.: *Rifampicin and Thrombocytopenia*. *Brit. Med. J.*, 11, Sept. 1971.
- Hanenson, I.B.: *Rifampin. Quick Reference to Clinical Toxicology*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1980.
- Girling, D.J.: *Side effects of intermittent rifampicin*. *Brit. Med. J.*, 23:231, 1971.
- Flynn, C.T., Rainford, D.J. and Hope, E.: *Acute renal failure and rifampicin: Danger of unsuspected intermittent dosage*. *Brit. Med. J.*, 2:482, 1974.
- Rothwell, D.L. and Richmond, D.E.: *Hepato-renal failure with self-initiated intermittent rifampicin therapy*. *Brit. Med. J.*, 1:481, 1974.
- Kleinknecht, D., Homberg, J.C. and Decroix, G.: *Acute renal failure after rifampicin*. *Lancet*, 1:1238, 1972.
- Campese, V.M., Marzullo, F., Schena, F.P. and Coratelli, P.: *Acute renal failure during intermittent rifampicin therapy*. *Nephron*, 10:256, 1973.
- Gabow, P.A., Lacher, J.W. and Neff, T.A.: *Tubulo-interstitial and glomerular nephritis associated with rifampin*. *J.A.M.A.*, 235(23 KO):251, 1976.
- Hobby, G.L.: *Rifampicin, a powerful new antimicrobial agent*. *J. Infect. Dis.*, 119:195, 1969.
- Pujat, J.C., Homberg, J.C. and Dedroix, G.: *Sensitivity to rifampicin: Incidence, mechanism, and prevention*. *Brit. Med. J.*, 2:415, 1974.
- J.M. Mauri et al.: *Anti-rifampicin antibodyies in acute rifampicin-associated renal failure*. *Nephron*, 31:177, 1982.
- 김명준, 박근수, 김장섭, 김홍범, 나하연: *Rifampicin*에 의한 급성 신부전 1예. *감염*, 14:87, 1982.
- 문성채, 박환경, 박임수, 신영우, 신영기: *Rifampin*에 의한 급성신부전 1예. *대한내과학회잡지*, 24:1237, 1981.
- 정영락, 정병천, 이동후, 박한철, 이정희: *Rifampicin*에 의한 가역성 급성 신부전 1예. *결핵 및 호흡기질환*, 27:159, 1980.
- 민경업, 박승무, 허성호, 김성권, 이홍규, 한강철, 김용일: *Rifampin*에 의한 간질성 신염 1예. *결핵 및 호흡기질환*, 25:170, 1978.
- Gyselen, A., Verbist, L., Gosemaus, J., Lacquet, L.M. and Vandenbergh, E.: *Rifampin and ethambutol in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis*. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 98:933, 1968.
- Aquinas, et al.: *Adverse Reactions to Daily*

- and Intermittent Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis in Hong Kong. Brit. Med. J.*, 1:765, 1972.
- 27) Ramgopal, V., Leonard, C. and Bhatena. D.: *Acute renal failure associated with rifampicin, Lancet*, May 26, 1195, 1973.
- 28) Hanburegr, J., Choseier, J. and Grunfeld. J.: *Drug-induced acute interstitial nephritis. Nephrology. Flammarion Medicine-Science, Paris*, 1979.
- 29) Lakshminarayan, S., Sahn S.A. and Hunson, L.D.: *Massive Hemolysis caused by rifampicin. Brit. Med. J.*, 2:282, 1973.
- 30) Seufert, C.D.: *Acute renal failure after rifampicin therapy. Scand. J. Resp. Dis., Suppl*, 84:174, 1973.
- 31) Bannerman, J.P. and Howells, A.: *The extra phamacopeia. 27th. Ed., THE PHARMACEUTICAL PRESS, London*, 1977.
- 32) Cochran, M., Morhead, P.J. and Platts, M.: *Permanent renal damage with rifampicin. Lancet*, 1(7922):1428, 1975.
- 33) Cordonnier, D. and Muller, J.M.: *Acute renal failure after rifampicin. Lancet*, 2:1364, 1972.
- 34) Bassi, L., Berardino, L.D. and Silvestri, L.G.: *IgE antibodies in patients allergic to rifampin. Int. Arch. Allergy appl. Immun.*, 51:390, 1976.
- 35) Stradling, P.: *Side effects observed during intermittent rifampicin therapy. Scand. J. Resp. Dis., Suppl.*, 84:129, 1973.
- 36) Riska N. and Mattson, K.: *Adverse reactions during rifampicin treatment. Scand. J. Resp. Dis.*, 53:87, 1973.
- 37) Riska, N. and Mattson, K.: *Intermittent rifampicin treatment of tuberculosis. Scand. J. Resp. Dis., Suppl.*, 84:140, 1973.
- 38) Zierski, M.: *Clinical aspects of side effects on intermittent rifampicin regimen. Scand. J. Resp. Dis. Suppl.*, 84:166, 1973.
- 39) Lees, A.W., Allan, G.W., Smith, J., Tyrrel, W.F. and Fallon, R.J.: *Toxicity from rifampicin plus isoniazid and rifampicin ethambutol therapy. Tubercle*, 52:182, 1971.
- 40) Di Berardino, L.: Pernia, G.: Silvestri, L.G.: *Antibodies against rifampicin in patients with tuberculosis after discontinuation of daily treatment. Am. Rev. Resp. Dis.*, 114:1189, 1976.
- 41) Idem: *A mechanism of cell destruction in individuals sensitized to foreign antigens and its implications in autoimmunity: Combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. Ann. Intern. Med.*, 60:506, 1956.
- 42) Helmly, R.B., Bergin, J.J. and Shulman, N.R.: *Quinine-induced purpura: Observation on antibody titers. Arch. Intern. Med.*, 120:59, 1967.
- 43) Sors, C. Sarrazin, A. Homberg, J.C.: *Accidents hemolitiques recidivants d'origine immunoallergique au cours d'un traitement intermittent par la rifampicine, Revue Tuberc. Pneum.*, 36:405, 1972.
- 44) Dukor, P. Schuman, G. Dietrich, F.M.: *Immunological studies with rifampicin, Scand. J. Resp. Dis., Suppl.*, 84:73, 1973.
- 45) Perelmutter, L. and Khera, K.: *A Study on the detection of human reagins with rat peritoneal mast cells. Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 39:27, 1970.
- 46) Perelmutter, L., Liakoyoulow, A., Horase, C. and Phills, Y.A.: *A study on the sensitization of rat mast cells with human IgE reagin J. Allergy*, 47:88, 1971.
- 47) Baker, J.T., Pioli, E. and Williams, W.J.: *In-vitro detection of hypersensitivity to antituberculous drugs. Lancet*, 2(7886):967, 1974.
- 48) O'Mahony: *Workshop on rifampicin, Stockholm*, 1972.