

엔테카비어 사용 후 발병한 세뇨간질성 신염

아주대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실²

한은진¹ · 김선미¹ · 이홍섭¹ · 전성찬¹ · 정윤정¹ · 임현이² · 조성원¹ · 김흥수¹ · 신규태¹

Entecavir-induced Tubulointerstitial Nephritis

Eun-Jin Han, M.D.¹, Sun-Mi Kim, M.D.¹, Hong-Sub Lee, M.D.¹,
Sung-Chan Jeon, M.D.¹, Yun-Jung Jung, M.D.¹, Hyunee Yim, M.D.²
Sung-Won Cho, M.D.¹, Heungsoo Kim, M.D.¹ and Gyu-Tae Shin, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹, Department of Pathology², Ajou University School of Medicine

Acute interstitial nephritis is an important cause of acute kidney injury and most often induced by drug therapy. Entecavir is a potent antiviral agent approved for chronic hepatitis B. The antiviral therapy in chronic hepatitis B management is important because it reduces viral replication and liver injury, prevents development of complications, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and thus improves patient's survival. The advantage of entecavir is its safety profile, particularly in patients with renal dysfunction. Although doses of entecavir are needed to be adjusted for patients with renal dysfunction, there has been no known renal toxicity of the drug itself. Here we report a patient with chronic hepatitis B and normal renal function who developed acute kidney injury due to tubulointerstitial nephritis after 10 months of entecavir therapy. Renal biopsy showed not only acute changes of interstitial nephritis such as marked cortical infiltration with lymphoplasmic cells and neutrophils, mesangial matrix expansion, eosinophilic granular casts and degenerative epithelial cells within tubular lumen but also chronic changes, minimal tubular atrophy and interstitial fibrosis. After immunosuppressant therapy with steroids and mycophenolate mofetil, the patient's renal function improved.

Key Words: Entecavir, Chronic hepatitis B, Interstitial nephritis, Adverse effects

서 론

엔테카비어 (entecavir, Baraclude[®])는 deoxy-guanosine nucleoside analogue로 만성 B형 간염 환자에서 사용되는 항바이러스제이다. 만성 B형 간염의 치료에서 항 바이러스 치료를 통해 바이러스 역가를 가능한 오랜 기간 낮춤으로써 간경화, 간암의 합병증 발생을 줄이는 결과가 보고되면서 여러 항 바이러스제가 개발, 사용되고 있다¹⁾. 엔테카비어는 1997년 처음 보고되어 여러 임상 연구를 거치면서 기존의 라미부딘 보다 내성 발현 빈도가 낮고 항 바이러스 효과도 우월한 결과들이 보

고되었다^{2, 3)}. 엔테카비어는 대부분 별다른 합병증 없이 복용이 가능하며 보고된 부작용으로는 약제 투여 중단 후에 나타나는 재발에 의한 간염의 악화와 약제 투여 중 발생하는 약제 내성에 의한 간염의 악화가 주요하고 일부 환자에서 두통, 상부호흡기 감염, 기침, 인 후두염, 피로, 우상복부 불편감 등이 있으나 신독성이 보고된 바 없어 다른 약제에 비해 신부전이 동반된 환자에서 용량 조절하여 사용시 비교적 안전한 것으로 보고되어 왔다⁴⁾. 이에 저자들은 정상 신기능을 유지하던 만성 B형 간염환자에서 엔테카비어 사용 후 발생한 신기능 저하 및 세뇨간질성 신염 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환 자 김○○, 54세 남자

접수: 2010년 3월 24일, 수정: 5월 9일, 승인: 2010년 6월 16일
책임저자: 신규태 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지
아주대학교 의과대학 신장내과학교실
Tel: 031)219-5130, Fax: 031)219-5137
E-mail: gtshin@ajou.ac.kr

주 소: 전신무력감

현병력: 상기 54세 남환은 24년 전 B형 간염 보균자로 진단 받고 지역병원에서 추적관찰 해오다 내원 1년 전 소양감으로 개 인병원 피부과에서 스테로이드 복용 한 뒤 간수치 300 mg/dL 이상 상승 및 HBV DNA 상승 소견보여 엔테카비어로 항바이 러스 치료 시작하였던 자로 본원 소화기내과로 전원하여 엔테카 비어 지속 복용하던 중 내원 2개월 전부터 전신무력감 발생하고 내원 2주 전 시행한 혈액검사서에서 크레아티닌 4.4 mg/dL로 상 승되고 추적검사서에서 혈중 크레아티닌 6.8 mg/dL 까지 지속 상승소견 보여 본원 신장내과에 입원하였다. 환자는 지난 6개월 이상의 기간동안 엔테카비어 외에 다른 약물을 복용한 병력이 없었다.

과거력: 만성 B형 간염, 내원 9개월 전 담낭절제술 시행.

가족력: 특이 가족력 없음

진찰 소견: 본원 신장내과 입원 당시 혈압은 117/81 mmHg, 호흡수는 20 회/분, 맥박은 128 회/분, 체온은 36.8°C 였다. 환자는 만성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 결막은 선홍색 이었고 공막의 황달은 없었으며 안와 부종이나 경정맥 확장은 관 찰되지 않았다. 흉부청진상 심음은 규칙적이며 심잡음은 들리지 않았고, 호흡음은 정상이었다. 복부 촉진상 압통은 없었고 간비 중대 소견은 없었다. 양측 하지에 함요 부종은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 내원 10개월 전, 엔테카비어 시작 당시 지역 병원 에서 시행한 혈액검사상 크레아티닌 1.0 mg/dL, AST 238 U/L, ALT 335 U/L 였으며, 내원 당시 일반 혈액 검사서에서 백혈 구수 6,300/mm³, 혈색소 8.7 g/dL, 혈소판수는 279,000/mm³이며 일반 화학 검사서에서 혈액요소질소 87.7 mg/dL, 크 레아티닌 6.8 mg/dL로 내원 6개월 전 외래에서 시행한 크레아 티닌 1.1 mg/dL에 비하여 현저히 증가되어 있었다. 나트륨 136 mmol/L, 칼륨 5.3 mmol/L, 칼슘 8.1 mg/dL, 인 5.9 mg/dL이었고, 혈청 총 단백질은 8.7 g/dL, 알부민은 3.3 g/dL, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, 알칼리인산분해효소 89 U/L, AST 42 U/L, ALT 41 U/L로 정상이었으며 바이러스 검사서에서 HBsAg 은 양성이었었고 Anti-HBs Ab는 음성, HBeAg 및 Anti-HBe Ab 모두 음성이었었고 HBV DNA는 <12 IU/mL로 측정되었다. Anti HCV는 음성이었다. 혈액 응고 검사상 프로트롬빈 시간은 13.4초 (INR=1.17) 이었다. 혈청 IgA는 923 mg/dL (참고 치 93-365), ASO는 30 U, C3 153 mg/dL (참고치 0-200), C4 40 mg/dL (0-14), CRP는 5.27 mg/dL이었다. 입원 2주전 시행한 소변 검사상 요비중 1.010, pH 5.5, 요단백 3+, 적혈구 >30 /HPF 이었고 내원 당시에도 요비중 1.012, 요단백 2+, 적혈구 35/HPF, 백혈구 2/HPF 이었다. 요중 크

레아티닌 85.1 mg/dL, 요중 단백질은 140.1 mg/dL로 단백 질/크레아티닌 비는 1.64 이었다. 혈청 단백질전기영동검사상 알 부민감소를 동반한 polyclonal hypergammaproteinemia 형 태를 보였고 소변 단백질전기영동검사상 비선택적인 단백뇨 소견 관찰되었다. 흉부 엑스선 사진에서 심비대 소견은 없었고 폐실질 내 이상소견 없었다. 복부 초음파에서 양측 신장의 크기는 정상 이었고 신실질 내 에코 음영이 증가되어 있었다. 간의 크기와 에 코 음영은 정상으로 간경화 소견은 보이지 않았다. 신조직 검사 시행 결과 광학 현미경 소견에서 18개의 사구체가 관찰되었고 그 중 11개 사구체는 전체적으로 경화 소견 보였다. 경화를 보 이지 않는 사구체는 세포중식이나 사구체 기저막의 비후 소견을 보이지 않았다. 신피질은 임파구와 형질세포의 침윤으로 간질이 확장되어 있었고 세뇨관염의 소견이 관찰되었다. 일부 세뇨관 내 강에 호산구성 침착물 및 퇴행성 상피세포, 염증 세포가 관찰 되 었고 (Fig. 1) 간질의 섬유화 및 세뇨관 위축이 관찰되었다 (Fig. 2). 형광 현미경 소견에서 메산지움에 경미한 C3 침착이 관찰되었고 IgA 침착은 보이지 않았다. 전자 현미경 소견에서는 일부 족돌기가 얇아진 소견 있었으나 면역복합체의 침착소견은 보이지 않았다. 결론적으로 신조직 검사의 진단은 세뇨관질성 신 염이었으며 초점성 사구체 경화증이 동반되어 있었다.

치료 및 임상경과: 환자는 입원 6개월 전 크레아티닌 1.1 mg/dL로 정상 신기능을 보였으나 입원 2주 전 혈청 크레아티 닌 4.4 mg/dL까지 상승하였고 상승 직후 엔테카비어 복용을 중지하였으나 혈청 크레아티닌은 2주 만에 4.4 mg/dL에서 6.8 mg/dL까지 증가하여 입원하였다. 신조직검사서에서 세뇨관 질성 신염 소견 보여 입원 1주 후부터 프레드니솔론 50 mg을

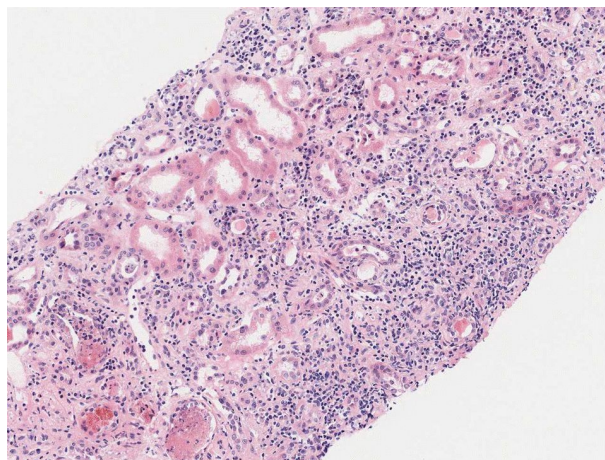


Fig. 1. Renal cortex is infiltrated by marked lymphoplasma cells and neutrophils with tubulitis. Tubular lumens are dilated and filled with eosinophilic granular casts (A) (H&E, 200).

1일 2회 분복 투여 시작하였으며 면역억제 상태에서 만성 B형 간염의 활성화를 막기 위하여 항바이러스제는 라미부딘으로 교체하여 투여하면서 퇴원하였다. 프레드니솔론은 간수치를 관찰 하면서 용량을 조절하였는 바 1일 50 mg 1주 사용을 시작으로, 40 mg 1주, 30 mg 2주간 사용하였고 총 4주간 스테로이드 치료 이후 혈청 크레아티닌 3.3 mg/dL까지 감소 소견 보였으나 이후 스테로이드에 더 이상 반응을 보이지 않아 2주 후 mycophenolate mofetil 1,500 mg를 1일 2회로 분복투여 시작하였고 2,000 mg까지 증량하여 8주간 치료 이후 혈청 크레아티닌 2.3 mg/dL까지 감소 소견 보여 감량 시작하였으며 총 12주간 사용 후 중단하였고 현재 외래에서 지속적으로 추적

관찰 중이다 (Fig. 3).

고 찰

본 증례는 신기능이 정상이었던 만성 B형 간염환자에서 신독성 보고가 없던 엔테카비어로 항바이러스제 치료 10개월 만에 발생한 신기능의 급성 악화 및 세뇨간질성 신염의 발생을 보고한 것이다.

지금까지 만성 B형 간염 환자의 치료에서 간경화의 진행 및 간암의 발병 등 합병증 발생을 억제하기 위해 항바이러스 치료의 중요성이 강조되어 왔다¹⁾. HBeAg 양성인 환자에서만 아니라 HBeAg 음성 환자에서도 항바이러스제를 통하여 HBV DNA의 증식을 지속적으로 억제하면서 바이러스 재활성 또는 내성 바이러스 출현에 따른 ALT 상승을 막고 나아가 ALT를 정상 범위의 절반 이하 수준으로 유지하는 것이 그렇지 않은 사람에 비해 간암, 간경화의 합병증 발생 위험이 상당히 감소한다는 보고가 있었다²⁾. 따라서 항바이러스제를 지속하여 사용시 내성바이러스의 발현이 높은 라미부딘은 항바이러스 치료의 초치료 약제로 사용이 줄어들고 있으며 라미부딘에 비하여 강력한 항바이러스 효과 및 낮은 내성발현을 보이는 엔테카비어의 초치료가 좋은 효과를 내는 것이 보고되고 있다^{2, 3)}.

엔테카비어는 deoxy-guanosine nucleoside analogue로서 세포내에서 인산화되어 guanosine triphosphate 로서 guanosine과 경쟁적으로 작용하여 바이러스 DNA의 합성을 억제하는 것뿐 아니라 B형 간염 바이러스의 polymerase 억제

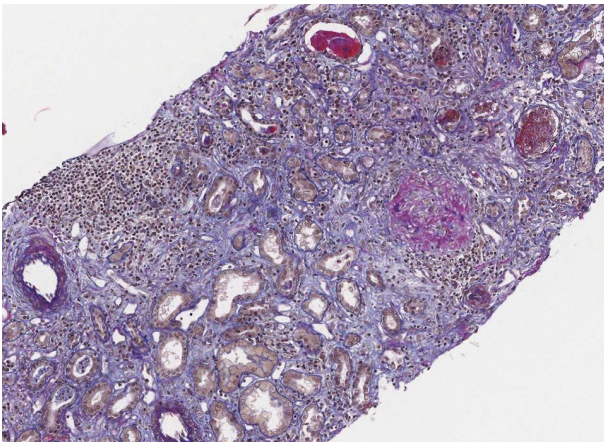


Fig. 2. Along with interstitial lymphocytic infiltration and tubulitis, focal tubular atrophy and mixed interstitial fibrosis is noted. (AFOG stain, ×200).

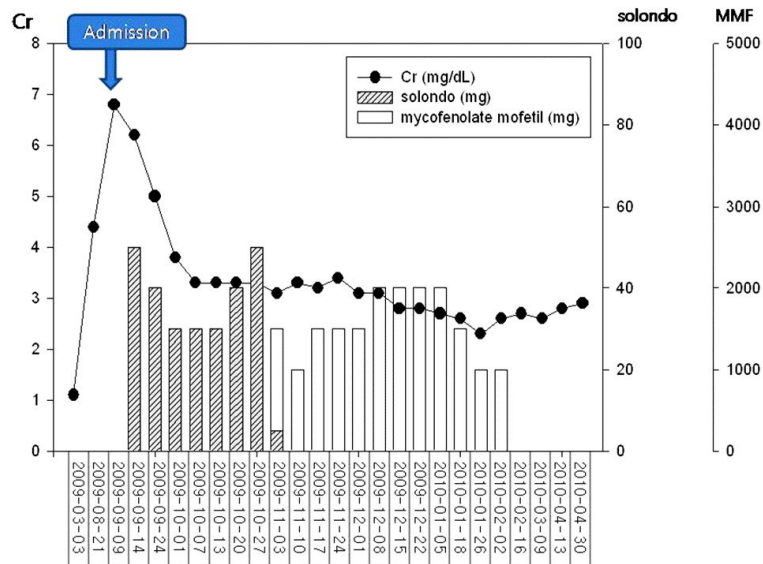


Fig. 3. Patient's renal function and immunosuppressant therapy.

와 바이러스의 역전사 효소의 활성 억제 역할까지 있어 HBV DNA 중합효소의 시동 (priming), mRNA로부터 HBV DNA 합성의 역전사, 바이러스 DNA의 합성 세 단계를 억제하므로 강력한 항바이러스 효과를 나타낸다⁶⁾. 또한 내성 발생을 위해서 바이러스가 극복해야 하는 단계가 많아 항바이러스제 치료 병력이 없는 환자에서 약제 내성 발생 빈도가 낮다^{7, 8)}.

또한 엔테카비어의 강력한 장점으로서 안전성을 들 수 있는데 지금까지 보고된 바에 따르면 약제 복용 초기 일시적으로 간염의 악화가 발생할 수 있으며 심한 경우 약물 투어를 중단해야 하는 경우가 있으나 그 외에는 심각한 부작용은 드물고 두통, 상기도 감염, 비인두염, 기침, 상복부 통증, 피로감 등 경미한 증상이 주로 나타난다¹⁾. 특히 신장에 환자에서 사용시에도 용량 감량이 필요하기는 하나 약제 자체의 신독성은 없어 안전한 것으로 보고되어 왔다⁴⁾.

본 증례의 환자는 10개월 전 B형 간염 활성 상태에서 엔테카비어로 항바이러스 치료 시작한 이후 간수치가 안정화되고, HBV DNA가 낮은 역가로 유지되던 중 급성 신기능 저하가 발생하여 원인 확인을 위한 검사를 시행하였고 신조직 검사상 급성 및 만성 세뇨관질성 신염 소견을 보였다. 세뇨관질의 팽창 및 세뇨관 내강의 임파구 및 형질 세포의 침윤과 이에 따른 세뇨관 손상 소견은 급성 변화로 간질의 섬유화, 세뇨관 위축 등 세뇨관질성 신염의 만성적인 변화와 동반되어 관찰되었고 초점성 사구체 경화증 소견도 관찰되었다.

환자의 신기능은 입원 10개월 전 엔테카비어 시작한 이후 정상으로 유지되다 입원 2개월 전부터 전신무력감이 발생하였고 입원 2주 전 혈액검사상 신기능 저하를 발견하였다. 증상 발생 시점부터 신기능 저하가 발생했는지 여부는 검사 소견이 없어 알 수 없으나 내원 2주 전 크레아티닌 4.4 mg/dL 확인 이후 신기능 저하가 급격히 진행되었다. 환자의 조직 검사 소견에서 보이는 급성 및 만성 세뇨관질성 신염은 약물에 의한 과민반응에 의한 발생이 가장 흔하며 이외에도 감염, 자가면역 질환, 사구체 신염에 의한 이차성 변화, 또는 특발성으로 발생하기도 한다⁹⁾. 환자는 항핵항체나 ANCA 등의 자가면역 항체가 음성이고 임상 증상이 맞지 않아 사르코이드증이나 쇼그렌 증후군, 전신성 홍반성 낭창 등의 자가면역 질환은 배제하였으며, 가족력이나 안질환의 병력은 없어 유전성 질환과 세뇨관질성 신염과 포도막 증후군 (Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis syndrome) 등의 원인도 배제하였다. 또한 발열이나 배뇨통, 능력추각 압통, 백혈구증가 등의 염증 소견은 없어 감염에 의한 원인도 배제하였다. 만성 세뇨관질성 신질환으로 나타날 수 있는 납, 진통소염제, 리튬 등의 신독성 물질의 노출 병력도 없는 상

태로 검사실 소견상 신성 요붕증이나 신세관성 산증 소견과도 맞지 않았다. 따라서 안정적으로 유지되던 만성 B형 간염 외 다른 감염이나 다른 장기의 이상, 자가면역 질환의 증거가 없는 상태에서 급성 신기능 저하를 보였으며 엔테카비어 외 다른 약물 복용력은 없는 상태에서 신 조직검사상 급성 및 만성 세뇨관질성 신염 소견을 보였으므로 정상으로 유지되던 신기능의 급성 저하는 엔테카비어에 의한 급성 염증이 원인으로 생각되었다.

일반적으로 약물투여에 의한 급성 세뇨관질성 신염은 원인부터 임상 경과, 검사 소견 및 예후까지 매우 다양한 양상을 보인다⁹⁾. 특히 약물 노출 후 신기능 저하가 발생할 때까지의 잠복기는 첫 노출 이후에는 발병까지 수 주가 걸릴 수도 있고 원인 약물 감작된 후 이차적으로 노출시에는 3-5일만에 발병하기도 한다. 급성 간질성 신염의 잠복기는 리팜핀의 경우 1일에서¹¹⁾ 비스테로이드 항염증제의 경우 18개월까지¹²⁾ 보고된 바 있어 다양하다. 지금까지 엔테카비어에 의한 세뇨관질성 신염이 보고된 바는 없으나 본 증례의 경우 엔테카비어 사용 10개월 만에 신기능 저하가 발생하였고 따라서 긴 잠복기 동안 노출 시간이 길어 만성적인 세뇨관질성 신염 소견을 동반하였을 것으로 사료되었다. 만성 세뇨관질성 신염에서 염증의 진행 정도에 따라 세뇨관 기능 장애도 동반할 수 있으나 본 증례에서는 Fanconi syndrome이나 고칼륨혈증, 염분 소실 등의 증상은 명확하지 않다. 이후 엔테카비어 중단 및 스테로이드와 면역억제 치료하며 혈청 크레아티닌 2.3 mg/dL까지 호전되어 세뇨관질성 신염의 임상 경과에 합당한 경과를 보였다¹⁰⁾.

다만 사구체 경화증 소견이 동반되어 있는 것은 엔테카비어에 의한 세뇨관질성 신염으로 설명이 되지 않으며 이는 환자가 가지고 있던 만성적인 소견으로 추정이 되나 이전의 신기능에 대해 정상 크레아티닌으로 유지되었던 것 외 다른 정보가 없어 이에 대한 명확한 설명이 부족하다고 할 수 있다.

초점성 분절성 사구체 경화증은 만성 B형 간염에서 흔히 나타나는 소견은 아니며 드물게 나타날 수 있으나 빈도가 낮아 문헌에 따라서는 우연히 동반되었을 가능성으로 해석하기도 한다¹³⁾. 본 증례 환자의 임상경과는 급성 신염 증후군을 보여 초점성 분절성 사구체 경화증이 환자의 급성 신기능 저하를 유발한 것으로 보기는 어려우며 환자가 이차적 또는 특발성 초점성 분절성 사구체 경화증을 가지고 있었을 가능성이 있다.

약물에 의해 급성 사구체 신염이 발생하는 기전으로는 간질 내 항원에 감작된 T림파구가 활성화 되어 염증반응이 시작되는 것으로 생각되고 있으며 아직 간질 내 항원으로 작용하는 부위에 대해서는 밝혀지지 않았다¹⁴⁾. 원인 약물이 합텐처럼 작용하여 혈청 또는 세포내 단백질과 결합하여 MHC (major histo-

compatibility complex)에 의해 발현되거나 sulfamethoxazole 같은 약제는 직접 MHC 복합체에 결합하여 T 임파구를 활성화시키고 활성화된 T 임파구가 사이토카인 분비를 촉진하거나 다른 대식세포나 NK cell을 활성화시켜 간질 내 염증 세포의 침윤을 일으키는 것으로 생각되고 있다⁵⁾.

약물에 의한 급성 세뇨관질성 신염의 치료에서 가장 중요한 것은 보존적인 치료이다. 또한 진단이 확인되면 가능한 원인 약물을 중단해야 한다. 원인 약물을 중단하였다가 재노출시에는 세뇨관질성 신염의 재발이나 악화가 나타날 수 있다. 스테로이드 치료의 효과에 대하여 아직 연구 결과가 상충되는 부분이 있으나 신조직검사상 급성 염증소견이 거의 없고 세뇨관 위축이나 섬유화 등의 만성적인 변화만 있는 경우가 아니면 스테로이드 사용을 고려해야 하겠다¹⁰⁾. 원인 약물 중단 후 신기능이 회복되지 않을 때 약물 중단 후 2주 내에 스테로이드를 시작하는 것이 그 이후에 시작하는 것 보다 예후에 더 좋은 영향을 미치는 것으로 최근 연구에서 보고 되었다. 또한 스테로이드 감량 중 세뇨관질성 신염이 재발하거나 스테로이드에 반응하지 않는 경우, 스테로이드 복용이 어려운 경우에는 mycophenolate mofetil이나 cyclosporine을 사용하여 신기능을 회복한 사례가 보고된 바 있다¹⁶⁾. 본 증례 환자는 프레드니솔론 6주, mycophenolate mofetil 12주 사용 후 크레아티닌 2.3 mg/dL로 신기능이 회복되었다.

신기능 이상의 정도나 예후는 앞에서 언급한 대로 다양하나 본 증례의 환자처럼 광범위한 간질 침윤, 간질의 섬유화, 세뇨관의 위축 등의 소견이 동반되면 예후가 나쁜 것이 보고된 바 있다.

엔테카비어에 의한 세뇨관질성 신염에 대하여 아직 보고된 바 없으며 따라서 발생 기전이나 임상 경과, 특징, 치료 반응에 대한 자료도 없는 상황이다. 본 증례 환자는 10개월간 엔테카비어 복용 이후 발생한 세뇨관질성 신염과 기존의 초점성 국소성 사구체 경화증이 진단되어 스테로이드와 mycophenolate mofetil로 치료 후 신기능 회복을 보인 환자로 엔테카비어에 의한 신병증에 대하여 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

- 1) Dienstag JL: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 359:1486-1500, 2008
- 2) Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D: BEHoLD AI463022 Study Group : A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354:1001-1010, 2006

- 3) Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L: BEHoLD AI463027 Study Group : Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354:1011-1020, 2006
- 4) Olsen SK, Brown RS Jr: Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. *Kidney Int* 70:1897-1904, 2006
- 5) Lai CL, Yuen MF : Chronic hepatitis B-new goals, new treatment. *N Engl J Med* 359:2488-2491, 2008
- 6) Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL: Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 66:1605-1622; discussion 1623-1624, 2006
- 7) Villet S, Ollivet A, Pichoud C, Barraud L, Villeneuve JP, Trépo C, Zoulim F: Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient. *J Hepatol* 46:531-538, 2007
- 8) Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Diva UA, Xu D, Wilber RB, Brett-Smith H, Iloeje UH: Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naive patients. *J Hepatol* 50:S10, 2009
- 9) Michel DM, Kelly CJ: Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 9:506-515, 1998
- 10) González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG, Delgado R, Sanz M, Ortiz M, Goicoechea M, Quereda C, Olea T, Bouarich H, Hernández Y, Segovia B, Praga M: Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales : Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 73:940-946, 2008
- 11) Ten RM, Torres VE, Milliner DS, Schwab TR, Holley KE, Gleich GJ: Acute interstitial nephritis: immunologic and clinical aspects. *Mayo Clin Proc* 63:921-930, 1988
- 12) Clive DM, Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 310:563-572, 1984
- 13) Bhimma R, Coovadia HM: Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 24:198-211, 2004
- 14) Kelly CJ, Roth DA, Meyers CM: Immune recognition and response to the renal interstitium. *Kidney Int* 39: 518-530, 1991
- 15) Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ: Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alphabeta T cell clones. *J Clin Invest* 100:136-141, 1997
- 16) Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, Gardenswartz M, Rosen R, Appel GB: Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:718-722, 2006