

남매에서 발생한 Cystinuria

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 동 환

서 론

Cystinuria는 상염색체 열성으로 유전되는 매우 드문 대사 질환으로서 이염기성 아미노산인 cystine, arginine, ornithine, lysine이 비정상적으로 요중에 과잉 배설되는 것이 특징이며, 그 중 요중 용해도가 가장 낮은 cystine에 의하여 요로결석이 형성되어 임상증상을 초래하게 된다. 이 질환에 대해서는 1810년 Wollaston이 처음으로 기술한 이래 많은 연구가 행해졌으며 국내에서는 1980년 이후 4례의 보고가 있었다²⁻⁵⁾. 저자들은 7개월 전부터 간헐적인 구토와 복통이 있었던 4년 6개월된 남매와 아무런 임상증상을 보이지 않았던 6세 여아(남매)에서 발생한 cystinuria를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증 례 1

환 아: 전OO, 4년 6개월, 남아.

주 소: 입원 3일전부터 약 0.1-2 mm 크기의 다수의 요석이 혈뇨 및 배뇨통과 함께 배출.

과거력: 출생시 재태기간 32주, 체중 2100 gm의 미숙아로써 7개월경에 목욕 가누었으며 유아기 초기부터 경직성 사지마비로 보행장애가 있었다. 입원 2개월 전에 혈뇨 및 배뇨통과 함께 약간의 요석이 배출된 적이 있었다.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 신체 발육상태는 양호하였으며 폐와 심장의 청진소견은 정상이었고, 간, 비장, 신장은 촉지되지 않았다. 사지는 강직성이고 하지의 가위양상과 슬관사 항진 등이 있었다.

검사 소견: 요 침사물에서 육각형의 평편한 무색의

cystine결정체가 발견되었고 소변은 cyanide nitroprusside test 양성반응을 나타내 적자색으로 변색되었다. 혈액 화학 검사상 Ca, K, P 등의 전해질과 BUN, creatinine, uric acid 및 alkaline phosphatase는 정상 범위였다. 요 현미경 검사에서 다수의 적혈구와 0-3개의 백혈구(HPF)가 검출되었고 요pH는 5.0-5.5사이였으며 요배양검사상 균주는 자라지 않았다.

Sulkowitch test에서 Ca은 침전되지 않았고 24시간뇨에서의 Ca치도 13.7 mg%로 정상이었다. 단순요로촬영상 좌측 신장에 약 2×1 cm크기의 방사선 비투과성의 타원형 결석음영이 있었으며 이어서 시행한 배설성 요로촬영상에서도 경도의 좌측 신우신배 확장과 함께 동일한 크기의 음영결손이 좌측 하신배에 있었으나 신배설기능은 정상이었다. 신장 초음파검사에서는 좌측 신장의 큰 결석외에도 양측 신장에서 다수의 작은 결석들이 발견되었다.

혈청 아미노산 분석검사에서 cystine은 16.9/ μ mol/L (정상; 26.7-71.3 μ mol/L)로서 약간 감소되어 있었으나 의미있는 정도는 아니었다. 요 아미노산 분석검사서 cystine 2.41 (정상; 0.12±0.12), ornithine 1.31 (정상; 0.04±0.04), lysine 9.77 (정상; 0.37±0.40), arginine 4.87 (정상; 0.50±0.50)mmol /g.creatinine으로써 4종류의 이염기성 아미노산의 배설이 현저히 증가된 반면 다른 아미노산의 배설은 정상이었다.

24시간뇨에서는 4.88 mmol/g.creatinine으로써 cystine배설량이 역시 증가되어 있었다. cystine 10 mg/kg 경구복용에 의한 부하검사를 시행하여 투여직전과 투여 후 30분, 60분에 혈청 아미노산치를 측정하였는데 각 시간에서 cystine은 14.6, 15.3, 14.3, ornithine은 27.9, 35.0, 38.8, lysine은 63.2, 82.0, 92.9, arginine이 33.4, 43.7, 47.9 μ mol/L로써 미세한 증가를 보였다. 부모는 아미노산 분석검사서 정상소견이었다.

치료 및 경과: 2회의 체외충격파 쇄석술로서 좌측

신장의 큰 결석이 분쇄되지 않았으며 충분한 수분섭취와 요를 알칼리화시키는 Shohl's solution (36 cc/일)과 cystine stone을 용해시키면서 요중의 free cystine배설을 억제하는 Thiola (alpha-mercaptopropionylglycine) 400 mg을 매일 복용하고 있다.

2. 증례 2

환 아: 전OO, 6세, 여아.

주소: 증례 1의 누나로서 특이사항 없으나 검사 목적으로 내원.

과거력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 특이사항 없음.

검사 소견: 증례 1처럼 요 침사물에서 cystine 결정체가 발견되었고 소변 역시 cyanide nitroprusside test에 양성반응을 나타냈다. 단순요로촬영과 복부 초음파 검사에서 신결석은 발견할 수 없었다. 요 아미노산 분석검사서 cystine 7.41, ornithine 5.59, lysine 31.05, arginine 14.7 mmol/g.creatinine으로 역시 이염기성 아미노산의 배설이 현저히 증가되어 있었고 다른 아미노산의 배설은 정상범위였다.

치료 및 경과: Cystine stone형성을 방지하기 위하여 Shohl's solution (36 cc/일)과 Thiola (400 mg/일)로 치료하고 있다.

고 안

Cystinuria는 위장관과 신세뇨관에서 이염기성 아미노산의 흡수장애가 있으면서 요중에 과량배설되는 가족성 질환이다. 대부분 임상적인 문제를 초래하지는 않으나 물에 잘 녹지 않는 cystine이 결석을 형성하면 요로폐쇄 및 감염, 심한 경우에는 신부전을 일으킬 수 있다.

발생 빈도는 스웨덴에서는 1:100,000, 영국에서는 1:2,000 미국에서는 1:17,000으로 추산되고 있으며⁶⁾, 일본에서는 cystine crystalluria는 1:16,000, homozygous cystinuria는 1:18,000으로 보고하였다⁷⁾. 남녀의 비는 비슷하다고 한다.

증상 및 증후를 보면 출생시부터 이상이 있을 수도 있으나 가장 많이 나타나는 것은 10대 와 20대 사이이며 남자에서 요로폐쇄의 위험성이 보다 크기 때문에 증상이 더 심할 수 있다.

저자에 따라 약간의 차이는 있으나 요로결석의 약 1-4%가 cystine stone이며 북미에서는 소아 요로결석 환자 340례 중 21례(6.2%), 유럽에서는 315례 중 9례(9.2%)가 cystine stone 이었다. 동형접합체성 cystinuria에 의한 결석의 약 54%는 순수한 cystine stone이며 26%는 magnesium ammonium phosphate와 11%는 calcium oxalate 또는 calcium phosphate와의 혼합석이며 9%는 cystine과 위 3가지의 혼합석이었다⁸⁾.

본례에서는 결석을 화학 분석한 결과 cystine과 calcium oxalate 및 urate의 혼합석이었다. cystine stone은 상당수에서 양측성이고 다발성이며 재발을 잘 하기 때문에 치료는 물론 재발을 방지하는 것이 중요하다고 한다. 본례의 증례 1에서도 다발성이고 양측성인 신장결석을 보였으며 증례 1, 2 모두 치료중인 지금까지 재발의 증거는 없었다.

정상인은 하루 약 70-100 mg/g.creatinine이하의 cystine을 요로 배설하나 이형접합체성 cystinuria의 일부와 동형접합체성 cystinuria에서는 하루에 250 mg/g.creatinine이상 배설되는데^{9,10)}, creatinine 1 gm당 녹을 수 있는 cystinine의 상한선은 180 mg정도이기 때문에 결석을 형성하게 된다고 한다. 아침 첫 소변이나 농축뇨의 요 침사물에서 특징적인 cystine crystal을 확인하는 것이 가장 간단한 방법이나 항상 발견되는 것은 아니다.

Cystinuria의 선별 검사로써 cyanide nitroprusside test가 있는데 creatinine gm당 cystine이 75-125 mg 일때부터 양성으로 나타나므로 screening test로 쉽게 사용할 수 있다. 그러나 homocystinuria나 acetonuria 때도 양성 반응을 보일 수 있으며 ampicillin이나 N-acetylcysteine 또는 S-carboxymethylcysteine 등 sulfur를 함유하는 약을 사용시 가성 양성으로 나타난다고 한다.

따라서 확진은 Brand test가 양성일때 amino acid chromatography에 의하여 cystine양을 측정하는 것이다.

원인 및 발병기전에 대하여는 Dent와 Rose 등¹¹⁾이 4종류의 이염기성 아미노산이 동일한 기전에 의하여 재흡수되며 cystine노증은 cystine의 재흡수장애에 기인한다고 보고한 이래 소장 점막과 신장세뇨관 상피에서 이염기성 아미노산의 이송장애에 관하여 광범위한

연구가 이루어졌다. 아미노산은 거의 대부분이 근위 신원에서 피동적 및 능동적으로 재흡수되는데 cystinuria는 신세뇨관에서 기능적인 흡수장애를 보인다고 한다. 장 상피세포에서의 아미노산 이송장애는 jejunal biopsy로 증명되었으며 더 나아가 생체에서 부하검사를 시행하여 그에 따른 혈장내 아미노산들의 변화를 측정하여 cystine 흡수장애를 확인하게 되었다.

Cystinuria의 분류를 보면 Type I/I은 이형접합체인 부모로부터 두개의 열성 SCL3A1 변이를 가진 환자로 공장점막에서 이염기성 아미노산과 cystine의 흡수가 없으며, cystine의 경구 부하후에 혈청내 cystine의 증가가 없고, cystine의 구획 분비가 매우 높다. 10세 이내에 신결석이 생길 위험이 매우 많다. Type I/III (A)는 한명의 부모에게서 완전 열성 SCL7A9 유전자와 다른 부모로부터 불완전 열성 SCL7A9 유전자를 받으며 SCL3A1은 포함하지 않는다. Type I/I에 비해 낮지만 결석을 만들기에 충분한 농도의 cystine이 소변을 통해 배출된다. Cystine과 이염기성 아미노산에 대해 약간의 흡수가 있으나 cystine의 경구부하시에 혈청내 cystine의 증가에 대한 연구는 아직 시행되지 않았다. Type I/III (B)는 완전 열성 SCL3A1 유전자를 한 부모에게서 받고 불완전 열성 SCL7A9 유전자를 다른 부모에게서 받는다. Type I/I에 비해 낮지만 결석을 만들수있는 농도의 cystine이 소변을 통해 배출된다. Type III/III는 부모로부터 두 개의 불완전한 열성 cystine 유전자를 받으며 SCL7A9 유전자에 두 개의 변이를 지니며 반복적인 결석을 유발시킨다. 이염기성 아미노산군과 cystine의 장관내 흡수는 소량이지만 존재하며 혈청내의 cystine이 경구투여후 정상적인 증가를 보인다. Type II/II는 가장 드물며 부모로부터 두 개의 불완전한 열성 cystine 유전자를

받으며 경구 부하후에 혈청내 cystine의 증가가 없다^{6, 12, 13}. 본 예는 Type I/I에 해당되어 치료과정에 있어 low methionine diet를 엄격히 시행하지는 않았다 (Table 1).

치료는 먼저 요량을 증가시켜 cystine의 농도를 감소시킴으로써 침전을 방지하는 것이다. 대부분의 환자는 하루 약 1 gm의 cystine을 배출하는데 이 경우 4 L가량의 수분섭취가 요구된다. 특히 요량이 감소되는 밤에 문제가 되는데 Dent와 Senior^{14, 15}는 낮에 약 3L의 수분을 섭취하고 취침전에 2컵, 그리고 새벽 2, 3시경에 2컵의 물을 마시도록 권유하였다.

뇨를 보다 알칼리성으로 변화시켜 cystine의 용해도를 증가시키는 방법이 있는데 가능한 urine pH를 7.5 이상 유지하는 것이 좋다고 한다.

이를 위해 sodium bicarbonate를 경구 투여하거나 야간에 acetazolamide를 병용하기도 한다. 또는 sodium citrate (Shohl solution)를 나누어 복용한다. 1963년 Crawhall 등^{16, 17}이 시도한 이래 penicillamine이 많이 사용되어 왔는데 penicillamine은 cystine과 반응하여 disulfide complex를 형성하여 cystine의 용해도를 50배 정도 증가시키므로 요중의 free cystine양을 효과적으로 감소시킨다고 한다.

그러나 penicillamine으로 치료한 환자의 약 50%에서 발열, 발진, 관절통같은 알레르기성 반응을 일으키며 nephrotic syndrome, proteinuria 등의 신장애, epidermolysis, thrombocytosis, loss of taste 등이 보고되고 있다¹⁸.

최근에는 penicillamine과 유사한 기전을 가지며 보다 부작용이 적은 alpha mercaptopropionylglycine (Thiola)을 사용하여 좋은 효과를 얻었다고 한다¹⁹⁻²¹. 예방목적으로는 1일 약 300-1500 mg, 결석 용해 목적

Table 1. Types of Cystinuria

Cystine stone formers	Cystine hyperexcretion	Risk of calculi		Chromosome	Gene	Defective amino acid transporter
		onset	number			
Type I/I	high	early	high	2p16.3-p21	SLC3A1(rBAT)	Brush-border system Bo, + -like
Type I/III	moderate	late	medium	19q13.1	SLC7A9(b0, +AT)	"
Type III/III	high	?	high	19q13.1	SLC7A9(b0, +AT)	"
Type II/II	high	?	high	19q13.1	SLC7A9(b0, +AT)	"
Type II/N	low-moderate	late	low	19q13.1	SLC7A9(b0, +AT)	"

으로는 1일 약 600-800 mg을 사용한다. 발열, 발진, 오심등을 유발할 수 있으나 심한 혈액학적 장애나 간 및 신독성은 초래하지 않는다고 한다. 본예들에서는 Thiola 1일 400 mg, Shohl solution을 1일 36 cc의 용량으로 병용하여 치료하고 있다.

그밖에도 Librium²²⁾, Glutamine^{23, 24)}, meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)⁶⁾, Captopril²⁵⁾을 사용하여 효과가 있다는 보고가 있다. 또한 methionine에서 cystine이 유래되므로 low methionine diet를 섭취하는 것인데 그 효과는 아직 보고자에 따라 상이하²⁶⁾ methionine이 과량 들어있는 음식, 특히 동물성 단백질은 피하는 것이 합당하다고 한다.

예후를 보면 결석을 형성한 cystinuria는 다른 종류의 결석환자에 비해 보다 심각한 경과를 밟으며, cystinuria의 25%에서 요로결석과 신우신염에 2차적으로 uremia를 초래할수 있고 반복적인 수술을 요하는 경우가 많다.

Cystinuria와 mental retardation과의 상호연관성이 있다는 보고도 있으므로 조기진단이 요구된다^{27, 28)}. 본례의 남매에서 지능저하는 발견되지 않았다.

결 론

결석치료의 이상적인 방법은 비관혈적 제거와 재발 방지인데 cystinuria는 조기진단과 적절한 치료로 결석형성과 요로감염을 피하면 좋은 결과를 얻을 수 있다.

저자들은 4년 6개월된 남아와 6세된 여아(남매)에서 아미노산 분석검사에 의해 cystinuria를 확진하고 Shohl solution과 Thiola 치료하고 있는 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Walsh PC, Gittes RF, Permuter AD, Stamey TA. Campbell's Urology. 5th ed, Philadelphia WB Saunders Co, 1986, p1136-1137
- 2) 조인현, 최은희, 이선자, 금동혁. Cystinuria 1례, 高醫, 1980;3:91-95.
- 3) 하상태, 윤진한, 윤종병. Cystine결석 2례. 대한비뇨기과학회지 1981;22:451-455.
- 4) 윤덕기, 신유식, 고성건. Cystine stone 1례. 대한비뇨기과학회지 1984;25:112-116
- 5) 조찬홍, 함공식, 박주건, 김규환. 소아에 발생한 Cys-

- tine stone 1례. 한일병원 임상잡지 1986;77-81, 1986
- 6) Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease 8th. ed., New York, Mc Grow-Hill Book Co, 2001, p4909-4928
- 7) Ito H, Murakami M, Miyauchi T, Mori I, Yamaguchi K, Usui T, Shimazaki J. The incidence of cystinuria in Japan. J Urol 1983;129:1012-1014
- 8) Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. Pediatr Clin North Am 1987;34:638-706.
- 9) Evans WP, Resnick MI, Boyce WH. Homozygous cystinuria-Evaluation of 35 patients. J Urol 1982; 27:707-709.
- 10) Giugliani R, Ferrari I, Greene LJ. Heterozygous cystinuria and urinary lithiasis. American Journal of Medical Genetics 1985;22:703-715.
- 11) Dent CE, Rose GA. Amino acid metabolism in cystinuria. Q J Med 1951;20:205. (cited from Ref No 6)
- 12) Harris H, Robson EB. Variation in homozygous cystinuria. Acta Genet (Basel) 1955;5:581. (cited from Ref No 6)
- 13) Rosenberg LE, Durant JL, Albrecht I. Genetic heterogeneity in cystinuria: Evidence for allelism. Trans Assoc Am Phy 1966;79:284. (cited from Ref No 6)
- 14) Dent CE, Friedmann M, Green H, Watson LCA: Treatment of cystinuria. Br Med J 1965;403-408.
- 15) Dent CE, Senior B. Studies on the treatment of cystinuria. Br J Urol 1955;27:317. (cited from Ref No 6)
- 16) Crawhall JC, Scowen EF, Watts RWE: Effect of penicillamine on cystinuria. Br Med J 1963;1:585-590.
- 17) Crawhall JC, Scowen EF, Watts RWE. Further observations on use of D-penicillamine in cystinuria. Br Med J 1964;1:1411-1413.
- 18) Halperin EC, Thier SO, Rosenberg LE. The use of D-penicillamine; Efficacy and untoward reactions. The Yale Journal of Biology and Medicine 1981;54:439-446.
- 19) Johansen K, Gammelgard PA, Jorgensen FS. Treatment of cystinuria with alpha-mercapto propionylglycine. Scand J Urol Nephrol 1980;14:189-192.
- 20) Pavanello L, Rizzoni G, Dussini N, Zacchello G, Passerini G, Tasca A, Pagano F. Cystinuria in children. Eur Urol 1981;7:139-143.
- 21) Kallistratos G, Dimopoulos C, Kalfakaou Vadalouka V, Evangelou A, Stockidis D, Vezyraki P, Charalambopoulos C, Mita I. Familial cystinuria

- in Ioannia district (Greece); diagnosis and treatment. *Urol Res* 1983;11:291-296.
- 22) Farris BL, Kolb FO: Factors involved in crystal formation in cystinuria reduction of cystine crystalluria with chlorthalidone and during nephrotic syndrome. *JAMA* 1968;205:846-848.
- 23) Miyagi K, Nakata F, Ohshiro S. Effect of glutamine on cystine excretion in a patient with cystinuria. *N Engl J Med* 1979;301:196-198.
- 24) Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Thier SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986;315:1120-1123.
- 25) Sjolund JA, Izzo JL, Jr. Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med* 1987;147:1409-1412.
- 26) Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM. The effects of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol* 1984;22:273-278.
- 27) Scriver CR, Whelan DT, Clow CL, Dallaire L. Cystinuria; Increased prevalence in patients with mental disease. *N Eng J Med* 1970;283:783-786.
- 28) Gold RJM, Dobrinski MJ, Gold DP. Cystinuria and mental deficiency. *Clinical Genetics* 1977;12:329-332.

= Abstract =

Cystinuria in Siblings

Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

Renal colic, hematuria, dysuria and stone passage were developed in younger brother (4 year 6 month old boy). But the elder sister (6 year old girl) had no specific symptoms and signs. The identification of the disease was proved by cyanide nitroprusside test and amino acid analysis of urine. In our patients the chromatographic amino acid patterns of urine showed remarkably increased excretion of cystine, ornithine, lysine, and arginine. They are managed by adequate hydration with Shohl solution for rendering the urine more alkaline, and alpha-mercaptopyrionylglycine (Thiola).

Key Words: Cystinuria, Amino acid analysis