

신장청소검사를 이용하여 진단한 Gitelman 증후군 2례

성균관대학교 의과대학 소아과학교실

김태화 · 김승준 · 서유경 · 심정연 · 정혜림 · 박문수 · 금동혁

Two Cases of Gitelman's Syndrome Diagnosed by Renal Clearance Study

Tae Hwa Kim, M.D., Seung Jun Kim, M.D., Yu Kyung Seo, M.D.
Jung-Yeon Shim, M.D., Hye Lim Jung, M.D.
Moon Soo Park, M.D., and Dong Hyuk Kum, M.D.

Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea

Gitelman's syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by hypokalemic metabolic alkalosis, hypomagnesemia, and hypocalciuria that has recently been reported to be linked to thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene mutation. In this study, we performed renal clearance studies to differentiate Gitelman's from Bartter's syndrome and to confirm the diagnosis in two patients clinically diagnosed with Gitelman's syndrome. Each patient was hydrated by 20 mL/kg body weight of oral water within 30 minutes, which was followed by intravenous half saline. When urinary flow reached 10 mL/min, samples of urine and serum were obtained to calculate the osmolar clearance, free water clearance, chloride clearance, and distal fractional chloride reabsorption. Subsequently, furosemide or hydrochlorothiazide was administered. Samples were collected and the same parameters were calculated. In our patients, chloride clearance was increased more than 10 times after furosemide administration(2.1 : 25.7 and 2.2 : 27.4 mL/min/100 mL GFR), but not increased after hydrochlorothiazide treatment(2.1 : 1.6 and 2.2 : 2.6 mL/min/100 mL GFR). And the distal fractional chloride reabsorption was significantly decreased by furosemide injection (73% : 15% and 75% : 4.6%), whereas hydrochlorothiazide had no effect on it(73% : 63% and 75% : 78%). These findings indicate that our patients have a defect in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in the distal tubule, which is compatible with the pathophysiology of Gitelman's syndrome. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:413-417)

Key Words : Gitelman's syndrome, Renal Clearance Study

서 론

Gitelman 증후군은 1966년 Gitelman 등에 의해 처음으로 기술¹⁾된 가족성의 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 대사성 알칼리증, 저칼슘뇨증을 나타내는 증후군으로

과거 한때 Bartter 증후군으로 오인 또는 이의 변형으로 생각되었으나²⁻⁴⁾, 헨레의 고리 상행각(thick ascending limb of the loop of Henle)에서의 염화나트륨 재흡수의 장애⁵⁻⁷⁾를 보이는 Bartter 증후군과는 달리 원위세뇨관의 장애^{2, 3, 8, 9)}로 전해질 및 수분대사 그리고 산염기 대사의 장애가 생기는 질환이다. Bartter 증후군의 임상상은 고리이뇨제를 사용할 때와 유사한 양상을 보이고¹⁰⁾, Gitelman 증후군은 thiazide 이뇨제를 사용할 때와 유사한 임상상을 보여, 염배설의 증가

접수 : 2001년 10월 31일, 승인 : 2001년 11월 16일
책임저자 : 박문수, 성균관의대 강북삼성병원 소아과
Tel : 02)2001-2203 Fax : 02)2001-2199
E-mail : parkms@kbsmc.co.kr

와 저칼슘뇨증이 유발된다¹¹⁻¹³⁾. 이노제를 사용한 신장 청소검사를 기초로 한 여러 보고에서 Bartter 증후군과는 병태생리가 다른 질환의 존재가 제안되어왔고, 1996년 ‘Simon 등¹⁴⁾’은 16번 염색체 장완에 위치한 원위세뇨관 Na-Cl 공동운반체 유전자 이상이 Gitelman 증후군을 일으킨다는 사실을 확인하였다. 국내에서는 ‘박 등¹⁵⁾’이 1996년 65세 여자에서 발생한 Gitelman 증후군 1례를 보고한 바 있으며, 소아 연령에서는 ‘문 등¹⁶⁾’이 2000년 소아과 추계학술대회에서 2례를 발표하였으나 아직 비교적 드문 질환으로 생각된다. 또한 임상상이 비교적 전형적인 경우 진단하는데 큰 문제는 없으나 소아 연령에서 저마그네슘혈증 혹은 저칼슘뇨증이 현저하지 않은 경우, 성장발육지연이 있을 경우, 유전자검사를 통한 확진이 필요하다. 모든 병원에서 유전자 검사가 쉽게 이루어지지 못하는 현실에서 병실에서 비교적 간단히 할 수 있는 신장청소검사는 Gitelman 증후군 확진에 아직도 유용할 것으로 생각된다.

저자들은 성균관대학교 강북삼성병원 소아과에 입원하여 심한 저칼륨혈증과 대사성 알칼리증을 보인 두 환아에서 고리이노제와 thiazide를 투여하기 전, 그리고 투여한 후 신장청소검사를 각각 시행하였고, 그 결과 thiazide의 작용부위인 원위세뇨관 Na-Cl 공동운반체의 기능에 이상이 있음을 밝혀 Gitelman 증후군에 합당한 결과를 얻었기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

증 례 1

13세 된 남자 환아로 학교 건강검진에서 시행한 흉부 X선에서 우측폐 중엽의 무기폐 소견 보여 본원으로 전원된 후 시행한 흉부 전산화단층촬영술상 전종격에 위치한 종양 발견되어 입원하였다. 재태기간 42주 3.4 kg으로 남매 중 둘째로 집에서 자연분만 하였으며, 가족력상 특이 소견은 없었다. 내원 당시 활력 징후는 체온 36.8도, 맥박 92회/분, 호흡수 24회/분이었고 혈압은 110/80 mmHg로 정상범위에 있었으며, 진찰 소견상 특이 소견은 없었다. 체중은 30 kg로 3-10 백분위수, 키는 149 cm으로 25-50 백분위수, 두위는 53 cm으로 25-50 백분위수, 흉위는 67 cm으로 10-25 백분위수였고, 검사 소견에서 저칼륨혈증을 동

반한 대사성 알칼리증 및 저마그네슘혈증과 저칼슘뇨증이 있었다(Table 1).

증 례 2

5세 된 여자 환아로 내원 1주 전부터 시작한 복통, 구토 및 진신 쇠약을 주소로 본원에 입원하였다. 재태기간 41주에 4.4 kg으로 제왕절개로 분만하였고, 생후 6개월에 경련성 질환으로 모 대학병원에서 시행한 뇌파검사에서 이상소견 보여 치료받았던 이외에 과거력상 특이소견은 없었다. 내원 당시 활력징후는 체온 36.4도, 맥박 98회/분, 호흡수 26회/분이었고 혈압은 100/60 mmHg로 정상범위에 있었으며, 진찰 소견상 장음의 항진 이외에 특이 소견은 없었다. 체중은 14.5 kg로 10-25 백분위수, 키는 106 cm으로 50-75 백분위수, 두위는 47 cm으로 10-25 백분위수, 흉위는 53 cm으로 50-75 백분위수였고, 검사소견에서 저칼륨혈증을 동반한 대사성 알칼리증 및 저마그네슘혈증과 저칼슘뇨증이 있었다(Table 1).

신장청소검사: 밤사이 금식을 시킨 후 물 20 mL/kg를 30분에 걸쳐 경구 투여하였고, 곧 이어 half saline(0.45%)을 정맥을 통해 분당 5 mL의 속도로 투여하기 시작하였으며, 이후 소변양에 따라 소변양보다 분당 5 mL를 초과하는 속도로 정맥주사 속도를 조절

Table 1. Laboratory Data on Admission

	Patient 1	Patient 2	Normal range
Serum Na(mEq/L)	137	132	135-145
Serum K(mEq/L)	2.3	1.51	3.5-5.5
Serum Cl(mEq/L)	106	90	96-107
Serum Ca(mg/dL)	10.1	9.1	8.5-10.5
Serum P(mg/dL)	6.3	2.4	2.5-4.5
Serum Mg(mg/dL)	1.5	1.2	1.9-3.1
PRA(ng/mL/hr)	17.96	34.95	0.15-2.33 (supine)
Aldosterone(ng/dL)	8.74	17.68	1-16 (supine)
Plasma pH	7.52	7.50	7.35-7.45
Plasma PO ₂ (mmHg)	108.0	95.3	75.0-100
Plasma PCO ₂ (mmHg)	39.7	33.3	32.0-45.0
Plasma HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	32.0	25.3	22.0-26.0
Ccr(mL/min/1.73m ²)	94.5	112.5	90-140
Urinary Ca(mg/day)	19	3.0	100-300

PRA : plasma renin activity, Ccr : creatinine clearance

하였다. 이후 20분 간격으로 세차례 혈장과 소변검체를 채취 하였고, 소변양이 분당 10 mL에 도달했을 때의 검체로 유리수분제거율을 계산하였다. 이후 첫날은 40 mg의 furosemide를 정맥 주사하였고, 둘째날은 hydrochlorothiazide 100 mg을 경구 투여하였다. 이노제를 투여하고 10분 후 10분 간격으로 두 차례 소변과 혈장 검체를 채취하였다. 이상의 신장청소검사의 방법은 Tsukamoto 등¹⁷⁾의 방법을 따랐으며 각 청소율의 계산 방법은 Table 2와 같다.

치료 및 경과 : 본 증례들에서 이노제를 투여하기 전 원위분획염소재흡수율은 각각 73%, 75%로 정상범위에서 약간 감소되어 있었고, 고리이노제인 furosemide를 투여한 후 삼투질제거율은 증가하였고 유리수분제거율은 감소하였다. 염소제거율은 10배 이상 증가하였으며, 원위분획염소재흡수율은 현저한 감소를 보였다. 그러나 원위세뇨관에 작용하는 thiazide를 투여한 후에는 이와 같은 청소율의 변화들을 관찰할 수 없었으며, 이는 이전에 보고된 Bartter 증후군의 경우에서 보였던 결과와는 차이가 있었다¹⁸⁾(Table 3). 이는 본 환자의 산염기 대사 및 전해질 대사의 장애가 furosemide 작용부위인 헨레의 고리 상행각이 아닌

thiazide 작용부위인 원위세뇨관의 장애임을 나타내는 소견으로 판단된다.

고 찰

Gitelman 증후군은 1966에 처음 기술된 이래 지금까지 문헌에 보고된 숫자로만 보면 매우 드문 질환인 것처럼 보이나 실제로는 그것보다는 많은 질환으로 생각된다. 그 이유는 비교적 최근까지 Gitelman 증후군이 Bartter 증후군으로 잘못 진단되거나, Bartter 증후군의 한 아형으로 간주되어 왔기 때문이고²⁻⁴⁾, 현재는 Bartter 증후군과는 다른 새로운 증후군으로 받아들여지고 있다^{12, 19)}. 실제로 Bartter 증후군으로 진단되었던 34명의 소아 환자들을 후향적으로 다시 검사해 본 결과 그중 16명이 Gitelman 증후군을 가지고 있었다는 보고가 있다¹²⁾. 성인에서는 Gitelman 증후군이 Bartter 증후군보다 흔하다. 소아에서도 두 질환의 발생율은 성인과 크게 다르지 않으리라고 추측된다²⁰⁾.

이 질환은 상염색체 열성 유전을 하고, 16번 염색체 장완에 위치한, 26개의 엑손을 가진, 원위세뇨관 Na-Cl 공동운반체를 합성하는 유전자의 이상으로 발생한다. 1996년 ‘Simon 등¹⁴⁾’이 이 유전자의 위치와 cDNA의 염기서열을 최초로 밝혔다¹⁴⁾.

증상은 대부분의 경우에 있어서 없으며, 드물게 복통, 구토, 발열과 함께 마그네슘 결핍에 의한 쇠약감, 테타니 등의 증상이 일시적으로 오기도 한다. 당뇨 및 성장지연은 없거나 경미하다. 대부분 성인이 되고 나서 진단된다.

생화학적 검사상 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 대사

Table 2. Calculation of Parameters

Osmolar clearance	$C_{OSm} = U_{OSm} \times V / P_{OSm}$
Free water clearance	$CH_2O = V - C_{OSm}$
Chloride clearance	$C_{Cl} = U_{Cl} \times V / P_{Cl}$
Distal fractional chloride reabsorption	$CH_2O / (CH_2O + C_{Cl})$

V : urine volume(mL/min), U_{OSm} : urine osmolality, P_{OSm} : plasma osmolality, U_{Cl} : urine chloride, P_{Cl} : plasma chloride

Table 3. Results of Clearance Studies

	Minimal U_{OSm} (mosm/L)	C_{OSm} (mL/min/100 mL GFR)	CH_2O (mL/min/100 mL GFR)	C_{Cl} (mL/min/100 mL GFR)	Diastal fractional Cl reabsorption
Before diuretics					
Patient 1	92	3	6	2.1	73%
Patient 2	74	3.2	6.8	2.2	75%
After furosemide					
Patient 1	214	15.3	4.7	25.7	15%
Patient 2	229	20.7	1.3	27.4	4.6%
After thiazide					
Patient 1	155	3.4	2.6	1.6	63%
Patient 2	64	2.9	9.1	2.6	78%

성 알칼리증, 그리고 저칼슘뇨증이 관찰되며, 고레닌 고알도스테론혈증이 있어 Bartter 증후군과 혼동되기 쉽다. 신장청소검사상 가장 특징적인 소견은 저장성 식염수로 이뇨를 일으켰을 때 원위분획염소재흡수율이 약간 감소하는 것인데¹⁸⁾, 이 값은 대개 정상과 Bartter 증후군과의 중간이다. 본 연구의 증례들에서도 그 값은 각각 73%, 75%로 정상범위인 80-98%와 Bartter 증후군에서 보고된 값인 20-65%의 중간이었다. 고리이뇨제 투여시 나트륨이뇨, 칼륨이뇨 등의 삼투질제거율이 증가하는 소견을 보이거나 thiazide에는 반응을 보이지 않는다. 본 연구에서도 furosemide 투여 후에는 삼투질제거율이 증가하였고 유리수분제거율은 감소하였다. 염소제거율은 10배 이상 증가하였으며, 원위분획염소재흡수율은 현저한 감소를 보였다. 그러나 thiazide에는 역시 반응을 보이지 않았다.

저칼슘뇨증과 저마그네슘혈증의 병인기전은 아직 완전히 밝혀지지는 않았으나 원위세뇨관 Na-Cl 공동운반체 장애의 직접적인 결과로 생각된다. 그 이유는 thiazide로 원위세뇨관 Na-Cl 공동운반체를 억제했을 때에도 저칼슘뇨증과 저마그네슘혈증을 관찰할 수 있기 때문이다. 저칼슘뇨증은 Na-Ca 교환체를 통한 세뇨관재흡수가 증가하기 때문일 가능성이 있으며, 저마그네슘혈증 또한 Na-Mg 교환체가 억제되어 Mg의 세뇨관재흡수의 역치가 낮아진 것에 기인할 수 있다.

치료는 대부분의 경우 마그네슘의 투여만으로 충분하며, 칼륨염이나 프로스타글란딘 억제제는 필요하지 않다. 염화마그네슘이 다른 마그네슘 제제들에 비해 설사 등의 부작용이 적고 소변을 통한 염소의 손실을 보충해 줄 수 있는 이점이 있다. 간혹 마그네슘 염만으로 저칼륨혈증이 교정되지 않을 때, 칼륨염이나 spironolactone이나 amiloride 같은 알도스테론 억제제의 병용 투여가 필요하다. 본 연구의 증례 1의 경우에도 염화마그네슘만으로 저칼륨혈증이 교정되지 않아서 염화칼륨을 같이 투여하고 있다.

장기 예후는 매우 좋으며 신기능의 저하나 성장지연은 거의 없다. 그러나 테타니 예방을 위해 일생동안 마그네슘의 투여가 필요하다.

요 약

Gitelman 증후군은 원위세뇨관 Na-Cl 공동운반체 유전자 이상으로 발생하는 상염색체 열성 유전질환으

로, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 대사성 알칼리증, 그리고 저칼슘뇨증 등의 임상적 특징을 보이는 질환이다. 저자들은 Bartter 증후군과의 감별진단과 Gitelman 증후군의 확진을 위해 임상적으로 Gitelman 증후군이 의심되는 두명의 환아에서 신장청소검사를 시행하였다. 각각의 환아는 밤사이 금식을 시킨 후 물 20 mL/kg를 30분에 걸쳐 경구 투여하였고, 곧 이어 half saline을 정맥을 통해 분당 5 mL의 속도로 투여하기 시작하였다. 소변양이 분당 10 mL에 도달했을 때의 검체로 삼투질제거율, 유리수분제거율, 염소제거율, 원위분획염소재흡수율을 계산하였다. 그 후에 첫째 날은 furosemide, 둘째 날은 hydrochlorothiazide를 각각 투여하고 나서 같은 신장청소검사를 시행하였다. 이뇨제를 투여하기 전 원위분획염소재흡수율은 각각 73%, 75%로 정상범위에서 약간 감소되어 있었다. furosemide를 투여한 후 삼투질제거율은 증가하였고 유리수분제거율은 감소하였다. 염소제거율은 10배 이상 증가하였으며, 원위분획염소재흡수율은 현저한 감소를 보였다. Thiazide를 투여한 후에는 위와 같은 청소율의 변화들을 관찰할 수 없었다. 신장청소검사의 소견은 본 연구의 환아들이 헨레의 고리 상행각의 이상보다는 원위세뇨관 Na-Cl 공동운반체의 이상이 있음을 보여주고 있어 Gitelman 증후군의 병태생리와 잘 일치한다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-35.
- 2) Uribarri J, Alveranga D, Oh MS, Kukar NM, Monte MLD, Carroll HJ. Bartter's syndrome due to a defect in salt reabsorption in the distal convoluted tubule. *Nephron* 1985;40:52-6.
- 3) Puschett JB, Greenberg A, Mitro R, Piraino B, Wallia R. Variant of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *Nephron* 1988;50:205-11.
- 4) Rodriguez SJ, Vallo A, Garcia FM. Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987;1:465-72.
- 5) Cannon PJ, Leeming JM, Sommers SC, Winters RW, Laragh JH. Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism(Bartter's syndrome): A reevaluation of the pathology. *Medi-*

- cine 1968;47:107-31.
- 6) Carmine Z, Ettore B, Gjuseppe C, Quirino M. The renal tubular defect of Bartter's syndrome. *Nephron* 1982;32:140-8.
 - 7) Stein JH: The pathogenetic Spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int* 1985;28:85-93.
 - 8) Koomans HA, Hene RJ, Mees EJD, Boer WH. Variant of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *Nephron* 1989;53:164-5.
 - 9) Rudin A, Aurell M, Wilske J. Low urinary calcium excretion in Bartter's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22:35-9.
 - 10) Soupart A, Unger J, Debieve M-F, Decaux G. Bartter's syndrome with a salt reabsorption defect in the cortical part of Henle's loop. *Am J Nephrol* 1988;8:309-15.
 - 11) Breyer J, Jacobson HR. Molecular mechanisms of diuretic agents. *Annu Rev Med* 1990;41:265-75.
 - 12) Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992;120:38-43.
 - 13) Larrondo SZ, Vallo A, Gainza J, Muniz R, Erauzkin GG, Lampreabe I. Familial hypokalemia-hypomagnesemia or Gitelman's syndrome; A further case. *Nephron* 1992;62:340-4.
 - 14) Simon D, Nelson WC, Bia M. Gitelman's variant of Bartter syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genetics* 1996; 12:24-30.
 - 15) 박종훈, 서정기, 이찬희, 박광주, 김형직, 하성규, 등. Gitelman씨 증후군 1예. *대한내과학회잡지* 1996;50: 105-11.
 - 16) 문진수, 한혜원, 민재홍, 백경훈, 박경미, 하일수, 등. Gitelman 증후군 2례. 제 48차 대한소아과학회 추계 학술대회 초록집; 1998년 10월 16-17일: 서울. 서울: 대한소아과학회 1998:190.
 - 17) Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, Fukase M, Chihara K. Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by renal clearance study: Report of two cases. *Am J Kid Dis* 1995;25:637-41.
 - 18) John R, Gill J, Bartter FC. Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 1978;65:766-72.
 - 19) Robson WL, Arbus GS, Balfe JW. Bartter's syndrome: Differentiation into two clinical groups. *Am J Dis Child* 1979;133:636-8.
 - 20) Gladziwa U, Schwarz R, Gitter AH. Chronic hypokalaemia in adults: Gitelman's syndrome is frequent but classical Bartter's syndrome is rare. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1607-13.