

개에서 신성 당뇨 일례

강지훈 · 조민행 · 김민준 · 장동우 · 나기정 · 양만표¹

충북대학교 수의과대학, 동물의료센터

Renal Glucosuria in a Dog

Ji-houn Kang, Min-haeng Cho, Min-jun Kim, Dong-woo Chang, Ki-jeong Na and Mhan-pyo Yang¹

Veterinary Medical Center, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

Abstract : A 2-year-old 16-kg, intact female Jindo was presented with weight loss and poor hair coat. Abnormal serum biochemical values included mild hypokalemia (3.9 mmol/L, reference range 4.37 to 5.35 mmol/L) and mild hyperglycemia (124 mg/dl, reference range 65 to 118 mg/dl). In the complete blood count and diagnostic imaging examination, abnormal changes were not seen. The analysis of urine sample obtained from cystocentesis revealed glucosuria (>100 mg/dl) and mild proteinuria. Repeated analysis after admission showed persistent glucosuria and hypokalemia. But blood glucose values did not exceed the renal threshold for glucose reabsorption. To differentiate cause of the glucosuria, the glucose tolerance test and the low-dosage dexamethasone suppression test were indicated. Results of both tests were normal. In addition, the serum total thyroxine (T₄) value was within normal range. The arterial blood gas analysis showed no remarkable changes. The fractional reabsorption rates of amino acids and phosphorus were calculated above 97%. Based on these findings, the dog was diagnosed as renal glucosuria due to proximal renal tubular dysfunction. But this persistent renal glucosuria with hypokalemia may be the initial sign of Fanconi's syndrome or proximal renal tubular acidosis.

Key words : renal glucosuria, Fanconi's syndrome, proximal renal tubular acidosis, dog.

서 론

정상적으로 당(glucose)은 신장의 사구체를 통해 자유롭게 여과되며, 여과된 당은 신장의 근위 신세뇨관에서 축진적 확산에 의해 100% 재흡수 된다⁵. 당의 재흡수가 정상적으로 이루어지지 않고, 요에 검출이 되는 경우를 당뇨(glucosuria)라 한다. 당뇨는 고혈당을 동반하는 당뇨(hyperglycemic glucosuria)와 고혈당을 동반하지 않는 당뇨(normoglycemic glucosuria)로 구분할 수 있다. 고혈당을 동반한 당뇨는 혈액 내 당의 농도가 당배설 임계치(renal glucose threshold)를 넘기 때문에 요중에 당이 검출되는 경우인데 진성 당뇨병(diabetes mellitus)이 대표적인 경우이다. 고혈당을 동반하지 않는 당뇨는 혈액내 당의 농도가 당배설 임계치를 넘지 않음에도 불구하고 당의 재흡수가 정상적으로 이루어지지 못하는 경우인데 이를 신성 당뇨(renal glucosuria)라 한다. 신성 당뇨를 나타내는 것으로는 원발성 신성 당뇨(primary renal glucosuria), Fanconi 증후군(Fanconi's syndrome), 일시적인 스트레스, 그리고 독성 물질에 의한 신세뇨관 손상 등이 있다^{4,15}.

원발성 신성 당뇨는 사람과 개에서 드물게 보고되어 왔다. 이것은 신장의 특이한 형태학적인 병변은 없으나 근위 세뇨관의 수송 기전 손상에 의하여 포도당의 재흡수가 감소하여 나타나는 것으로 알려져 있다³. 임상증상이 나타나지 않는 경

우도 있지만 삼투성 이뇨작용(osmotic diuresis)에 의한 다음, 당뇨가 발생할 수도 있으며 대개 특별한 치료가 지시되지 않는다⁵.

Fanconi 증후군은 근위 신세뇨관의 기능 부전에 기인하여 당을 포함한 아미노산, 단백질, 전해질, 중탄산염, 그리고 인산염 등의 요를 통한 과도한 손실을 특징으로 한다⁹. 이것은 세 마리의 Basenji 견종에서 처음 발표된 이래로, 평균 10-30%의 Basenji 견종에서 유전적으로 발생하는 것으로 알려져 있으며^{1,3}, 다른 견종에서도 발생하는 것으로 보고되었다^{6,12,14}. 또한 gentamicin과 같은 약물이나¹³, 원발성 부갑상선기능저하증(primary hypoparathyroidism)에 의하여 후천적으로 발생한다⁷는 보고도 있다. 임상증상은 주로 다음, 당뇨, 체중감소, 불량한 체모, 쇠약, 그리고 탈수 등을 나타낸다⁵. 이 증후군은 정상 혈당 수치이면서 지속적인 당뇨를 나타내며, 신세뇨관에서의 아미노산과 인산염에 대한 재흡수능 저하, 그리고 중탄산염 이온의 손실로 인한 대사성 산증의 발생으로 진단한다^{8,9}.

본보에서는 진도견에서 근위 신세뇨관 기능부전으로 인해 발생한 저칼륨혈증을 동반한 신성 당뇨 일례를 보고하고자 한다.

증 례

2살, 체중 16 kg, 출산의 경력이 없는 암컷 진도견이 점진적인 체중감소와 함께 전반적인 체모의 불량함을 호소하며 본 센터에 내원하였다. 일반적인 전염성 질환에 대한 예방은

¹Corresponding author.
E-mail : mpyang@chungbuk.ac.kr

Table 1. The selected serum electrolyte and chemistry values in a dog with renal glucosuria

Analyte	Reference value	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 30	Day 90	Day 150
Sodium (mmol/L)	141-152	141	-*	141	136	144	142	143
Potassium (mmol/L)	4.37-5.35	3.9	3.8	3.9	4.4	3.6	3.7	3.8
Chloride (mmol/L)	105-115	111	-	-	-	111	114	118
Phosphorus (mg/dl)	2.6-6.2	4.4	-	-	4.6	3.8	2.5	2.8
Glucose (mg/dl)	65-118	124	-	-	111	-	125	113
Blood urea nitrogen (mg/dl)	7-20	19.3	-	-	17.9	20.4	8.8	13.6
Creatinine (mg/dl)	0.5-1.5	1	-	-	0.9	0.4	0.9	1

*Not tested.

Table 2. The selected urine analysis results in a dog with renal glucosuria

Analyte	Reference value	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 30	Day 90	Day 150
Specific gravity	1.015-1.045	1.034	1.049	1.040	1.025	1.026	1.009	1.015
pH	6-7	8	6	7.5	7	7	7	6
Protein (mg/dl)	0-30	10	10	10	10	0	0	30
Glucose (mg/dl)	0	100	46	100	135	29	145	40
Phosphorus (mg/dl)	-*	-	-	-	-	-	-	24.1
Creatinine (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	54.2	402.1

*Not tested.

정기적으로 실시하였으며 특별한 기왕력은 없었다. 등쪽 원위부에 존재하는 비소양성의 미만성 탈모는 내원 1개월 전부터 시작되었고 체중 감소를 제외한 추가적인 전신 증상의 발생은 없었다.

피모 불량 및 체중 감소의 원인을 파악하기 위해 다음의 검사를 실시하였다. 비소양성의 피부 병변의 원인을 규명하기 위해 피부 소파 검사, 자외선 검사, 털에 대한 현미경 검사, 곰팡이 배양 검사, 그리고 세균 배양 검사 등을 실시하였으나 특정 질병을 확인할 수 없었다. 또한 CBC 및 일반 방사선 검사에서 특이할 만한 이상 소견을 관찰할 수 없었다. 그러나 혈액화학 분석 결과에서 약간의 혈당 수치의 상승이 있었으며 칼륨 수치는 정상보다 약간 낮게 확인되었다. 방광천자를 통해 얻은 요를 분석한 결과, 요에서의 당 수치가 100 mg/dl로 측정되었다. 요의 세균배양검사에서는 음성의 결과가 나타났다.

입원 기간 동안에 고혈당성 당뇨와 신성 당뇨를 감별하기 위해 절식 상태에서 혈청 검사와 요검사를 반복하였다. 지속적인 저칼륨혈증(Table 1)과 당뇨가 관찰되었으나(Table 2), 혈당 수치의 유의적인 상승 및 다른 특정 질병의 존재를 나타내는 소견은 없었다. 신성 당뇨병의 유무를 확인하기 위해 입원 4일 차에 50% 포도당액을 0.5 g/kg으로 정맥 내로 주입하여 포도당 부하시험(glucose tolerance test)을 실시하였다. 그 결과, 투여 전 혈당수치는 93 mg/dl, 투여 15분 후에 219 mg/dl로 증가되었다. 그 후 시간이 지남에 따라 점차 감소되어 60분 후에는 정상 수치인 101 mg/dl로 감소되었다. 부신결절기능항진증(hyperadrenocorticism)의 유무를 확인하기 위해서 저용량 덱사메타손억제시험(low-dose dexamethasone

suppression test)을 실시하였다. 덱사메타손(디나트륨인산덱사메타손 주사액[®]; Asia Pharm Inc, Seoul, Korea)을 투여하기 전의 코티솔 농도는 0.8 µg/dl로 나타났으며, 덱사메타손 0.01 mg/kg을 정맥 내에 투여하고 2시간 후에는 0.7 µg/dl, 8시간 후에는 0.8 µg/dl로 각각 측정되었다(reference value; 0.5-3.9 µg/dl). 갑상선 기능저하증의 유무를 알아보기 위해 혈청 내의 총 thyroxine 농도를 측정해본 결과 2.3 µg/dl로 나타나 정상 범위(1.6-3.2 µg/dl) 안에 있었다.

신성 당뇨가 발생할 수 있는 신세뇨관 질병을 감별하기, 동맥 혈액가스 분석을 실시하였으나 특이할 만한 변동은 관찰되지 않았다(Table 3). 또한 필수 아미노산의 재흡수 부전을 알아보기 위해 자동 아미노산 분석기를 이용하여 혈청과 요에서 8종의 아미노산 농도를 각각 측정한 결과, 각각의 아미노산 분획 재흡수율(fractional reabsorption %)은 모두 97% 이상을 나타내었다(Table 4). 신장 생검을 통한 병리조직 검사는 보호자의 동의를 구하지 못해 실시하지 못하였다.

이상의 병력 및 임상증상 그리고 실험실 검사결과를 근거로 하여 근위 신세뇨관 기능 부전에 의해 발생한 저칼륨혈

Table 3. The arterial blood gas analysis in a dog with renal glucosuria

Analyte	Reference value	Day 5	Day 150
HCO ₃ (mEq/L)	18-26	26.5	25.5
pH	7.31-7.53	7.473	7.415
pCO ₂ (mmHg)	33-39	35.9	36.2
pO ₂ (mmHg)	85-95	94.1	93.5

Table 4. The fractional reabsorption (%) of amino acids in a dog with renal glucosuria

Analyte	Day 90		
	Urine	Serum	Fractional reabsorption (%)
Creatinine (mg/dl)	54.2	0.9	
Serine (nmol/L)	0.72	10.14	99.88
Proline (nmol/L)	8.84	12.80	98.85
Alanine (nmol/L)	0.19	13.44	99.97
Methionine (nmol/L)	0.81	1.13	98.79
Leucine (nmol/L)	0.45	2.36	99.67
Tyrosine (nmol/L)	0.13	0.68	99.66
Phenylalanine (nmol/L)	0.76	0.86	98.54
Lysine (nmol/L)	0.18	3.81	99.91
Average			99.33

Fractional reabsorption (%) = $100 \times [(1.00 - (U_x/S_x)/(U_{Cr}/S_{Cr}))]$.
 U_x = Urine concentration of substance X. S_x = Serum concentration of substance X.
 U_{Cr} = Urine creatinine concentration. S_{Cr} = Serum creatinine concentration.

증을 동반한 신성 당뇨로 진단하였으며, 영양제의 처방을 제외한 특별한 치료는 실시하지 않았다. 그 후에도 본 환축은 당뇨 및 경미한 저칼륨혈증이 계속 관찰되었다.

고 찰

사구체를 통과한 당과 아미노산에 대한 재흡수는 근위 신세뇨관에서 완전하게 이루어지기 때문에 정상 경우 당과 아미노산이 요에 검출되지 않는다. 근위 신세뇨관에서의 중탄산염, 인산염, 아미노산 및 포도당 등의 재흡수는 대부분 나트륨 의존성 운반에 동반된다. 이 나트륨 의존성 운반기전은 세포내 낮은 나트륨 농도를 유지하기 위한 것이고 이 과정에 Na^+K^+ ATPase(sodium-potassium adenosine triphosphatase)가 중요한 역할을 한다¹⁶. 특히 나트륨-의존성으로 일어나는 신세뇨관에서의 당의 재흡수에는 GLUT(glucose transporter)와 SGLT(sodium-dependent glucose transporter) 유전자가 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁰. 그러나 GLUT2나 SGLT2 등의 유전자에 변이(mutation)가 발생하면 나트륨-의존성 수송기능의 저하로 인해 근위 신세뇨관에서 당의 재흡수가 정상적으로 이루어지지 못하여 신성 당뇨가 발생하는 것으로 알려져 있다^{10,11}. 사람에서 신성 당뇨를 나타내는 환자를 대상으로 검사를 실시한 결과 SGLT2 변이가 두드러진 것으로 보고되었다⁸.

본 증례에서 당뇨는 지속적으로 검출되었으나 고혈당은 아니었다. 따라서 고혈당을 동반하지 않은 당뇨의 원인을 감별하기 위한 진단적인 접근을 시도하였다. 스트레스로 인한 일시적인 혈당 상승 및 당뇨 발생의 가능성을 배제하기 위해 4일간의 입원을 실시하였다. 최대한 안정된 조건 하에서 반복 검사를 실시하였음에도 불구하고 정상 범위의 혈청 코티

솔 농도와 함께 당뇨가 계속 관찰되었기 때문에, 스트레스에 의해 일시적으로 당뇨가 발생한 것은 아닌 것으로 사료되었다. 또한 개의 내분비계 질환 중에서 비교적 흔하게 발생하는 신성 당뇨병과 부신겉질기능항진증도 당뇨를 발생시킬 수 있기 때문에, 포도당 부하시험과 저용량성 텍사메타손 억제 시험을 통해 검사하였으나 모두 정상이었다.

Fanconi 증후군은 포도당, 아미노산, 인산염, 중탄산염, 칼슘, 칼륨, 그리고 50000 daltons 이하의 분자량을 가진 단백질 등의 과잉배출이 신세뇨관성 산증(renal tubular acidosis) 및 항이노호르몬-저항성 다뇨(ADH-resistant polyuria)와 연관되어 선천적 혹은 후천적으로 발생하는 복합적인 신세뇨관 기능부전이다^{1,2,5,7,9}. 본 환축에서 Fanconi 증후군의 중요한 증상 중에 하나인 중탄산 이온의 손실로 인한 산증의 발생 유무를 확인하기 위해 동맥혈액을 통한 혈액 가스 분석을 실시하였으나 산-염기 균형에는 이상이 없었다. 정상적인 개에서는 사구체를 통하여 여과된 아미노산에 대한 재흡수율이 97-100%, 인산염에 대한 재흡수율은 90% 이상이다. 그러나 Fanconi 증후군의 개체에 있어서는 아미노산의 재흡수율은 50-96%, 그리고 인산염의 재흡수율은 47-79%에 지나지 않는다^{9,12,14}. 그러나 본 환축에 있어 총 8종에 대한 아미노산 재흡수율을 조사한 결과는 평균 99.33%였으며, 인산염도 97.8%의 재흡수율을 보였다. 따라서 지속적인 당뇨는 존재하나, 아미노산과 인산염의 소실, 대사성 산증의 발생 등과 같은 Fanconi 증후군의 중요한 소견은 관찰되지 않았다.

본 증례는 신성 당뇨와 함께 혈청 칼륨의 농도가 지속적으로 정상 범위 이하로 관찰되었다. 체내에서 세포 내의 주된 양이온인 칼륨의 항상성은 신장에서의 칼륨 배설 조절과 소화관에서의 칼륨 흡수조절에 의해서 이루어지지만 거의 대부분은 신장이 담당한다. 특히 신장의 신원을 구성하는 상피세포에 존재하는 Na^+K^+ ATPase와 H^+K^+ ATPase는 칼륨의 농도를 유지하는데 있어서 중요한 이온 펌프로 이의 발현과 작용의 저하는 저칼륨혈증의 원인이 된다⁷. 본 환축은 구토나 설사와 같은 증상이 있거나 현저한 식욕 부진으로 인하여 칼륨 섭취가 부족한 상태는 아니었으며 또한 심장질환이 있거나 티아자이드류나 푸로세마이드와 같은 이뇨제를 투여한 것도 아니었다. 따라서 신성 당뇨가 지속적으로 관찰됨을 고려할 때, 신세뇨관에서의 당의 재흡수 기능 부전에 따른 칼륨 분비조절 작용도 함께 저하되었을 것으로 생각된다.

신세뇨관성 산증은 고염소혈증성 대사성 산증을 특징으로 하는 질환이다^{5,9}. 신세뇨관성 산증은 신세뇨관의 손상 부위에 따라 근위 신세뇨관성 산증과 원위 신세뇨관성 산증으로 구분한다. 근위 신세뇨관성 산증은 중탄산염 이온의 재흡수가 감소하여 발생하나, 원위 신세뇨관성 산증은 수소이온의 배출 감소로 발생한다¹⁶. 본 환축에 있어서는 경미한 저칼륨혈증과 함께 신성 당뇨의 발생이 계속 관찰되었으나 근위 신세뇨관성 산증의 임상 증상인 고염소혈증성 대사성 산증의 발생이나 요의 pH 감소(<6.0) 등이 관찰되지는 않았다. 그러나 수소 이온을 배출하는 원위 신세뇨관의 보상적인 능력이 충분할 정도로 근위 신세뇨관의 기능부전이 경미하기 때문

에 산증의 증거 및 임상 증상의 발생이 존재하지 않을 가능성도 있다.

이상의 소견들을 종합해 볼 때 본 증례에서 발생한 당뇨는 근위 신세뇨관 기능부전에 의한 신성 당뇨인 것으로 판단된다.

결 론

2살, 16 kg의 암컷 진도견에서 불량한 체모와 고혈당을 동반하지 않은 당뇨, 그리고 경미한 저칼륨혈증이 지속적으로 관찰되었다. 신성 당뇨와 함께 경미한 저칼륨혈증이 지속적으로 관찰되었으나 Fanconi 증후군이나 근위 신세뇨관성 산증의 발생을 명확히 확인할 수 없었다. 그러나 신성당뇨를 동반한 저칼륨혈증의 지속이 Fanconi 증후군이나 근위 신세뇨관성 산증의 전구 증상임을 완전히 배제할 수 없다.

참 고 문 헌

1. Bovee KC, Joyce T, Reynolds R, Segal S. The fanconi syndrome in Basenji dogs: a new model for renal transport defects. *Science* 1978; 201: 1129-1131.
2. Deinhofer M. Paradoxical glucosuria (Fanconi syndrome) in a bull. *Vet Rec* 1996; 138: 395-396.
3. Easley JR, Breitschwerdt EB. Glucosuria associated with renal tubular dysfunction in three basenji dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 168: 938-943.
4. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 31-38.
5. Ettinger SJ, Feldman EC. Renal tubular diseases. In: *Veterinary internal medicine*, 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders. 2005: 1824-1828.
6. Finco DR. Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs: physiologic and biochemical examinations. *Am J Vet Res* 1976; 37: 87-91.
7. Freeman LM, Breitschwerdt EB, Keene BW, Hansen B. Fanconi's syndrome in a dog with primary hypoparathyroidism. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 349-354.
8. Guillam M-T, Dupraz P, Thorens B. Glucose uptake, utilization, and signaling in GLUT2-null islets. *Diabetes* 2000; 49: 1485-1491.
9. Hostutler RA, DiBartola SP, Eaton KA. Transient proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 1611-1614.
10. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994; 93: 397-404.
11. Kleta R, Stuart C, Gill FA, Gahl WA. Renal glucosuria due to SGLT2 mutations. *Mol Genet Metab* 2004; 82: 56-58.
12. MacEwan NA, Macartney L. Fanconi's syndrome in a Yorkshire Terrier. *J Small Anim Pract* 1987; 28: 737-742.
13. Melnick JZ, Baum M, Thompson JR. Aminoglycoside-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 118-122.
14. Settles EL, Schmidt D. Fanconi syndrome in a Labrador Retriever. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 390-393.
15. Stockham SL, Scott MA. Urinary system. In: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. Ames: Iowa State Press. 2002: 277-336.
16. 연세대학교 신장질환연구소 편저. 신장학. 서울: 의학문화사. 1999: 84-134.