

만성 신부전으로 내원한 primary hyperoxaluria 1례

최진호, 김구환*, 이주훈, 한혜원, 박영서, 유한옥
울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 의학유전학 클리닉*

서론

수산염(oxalate)은 여러 가지 아미노산(특히 glycine) 대사의 최종 산물로서 거의 불용성이다. 수산염의 전구체는 glyoxylate와 glycolate으로 주로 간의 peroxisome에서 glyoxylate를 alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT)에 의해 glycine으로 변환시킴으로써 생성된다. 세포질 내에서 glyoxylate는 lactic acid dehydrogenase (LDH)에 의해 수산염으로 전환된다. Glyoxylate는 또한 glyoxylate reductase (GR)에 의해 glycine으로, glutamate-glyoxylate aminotransferase (GGT)에 의해 glycine으로 전환된다¹⁾.

과수산염뇨증(hyperoxaluria)의 원인에는 ethylene glycol 중독, 수산염을 많이 함유한 식품의 과다한 섭취 (코코아, 차, 대황, 사탕무, 과일, 딸기류, 시금치), 만성 장 질환 (소장 절제, 흡수 장애), 일차성 과수산염뇨증 등 여러 가지가 있다²⁾. 유전적으로 발생하는 유전성 과수산염뇨증(primary hyperoxaluria, PH)은 수산염이 과다 생성되어 조직 내에 축적되는 드문 질환으로 3가지 임상형이 알려져 있다³⁾. 1형(PH1)이 가장 흔하고 심한 형태로 상염색체 열성으로 유전되며 간의 microsomal alanine-glyoxylate

aminotransferase (AGT) 결핍에 의해 발생한다. 칼슘 수산염 결정이 증가되어 신장에 침착되어 결석, 신석회화(nephrocalcinosis)를 유발하고 신장 기능을 쇠퇴시킨다. 수산염과 glycolate가 소변으로 과다 배설된다²⁾. 2형(PH2)은 매우 드물며 간의 D-glycerate dehydrogenase (GD) 결핍으로 인한 hydropyruvate 대사 장애로 인해 2차적으로 발생하고 신장 침범은 1형보다 심하지 않다. Glycolate 과다 배설은 나타나지 않고 수산염과 L-glycerate는 소변에서 증가되는 것이 1형과 감별점이다⁴⁾. 3형(PH3)은 장에서 수산염의 과다 흡수에 의해 발생하고 매우 드문 것으로 보인다⁵⁾.

저자들은 반복되는 요로 결석 및 만성 신부전으로 내원하여 신장 조직 검사 및 유전자 분석으로 PH1으로 진단 받은 환자 1례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환아 : 이○우, 10년 10개월, 남아

주소:경련

현병력:요로 결석으로 수차례 체외 충격 쇄석술을 시행했던 환아로, 내원 3개월전 얼굴이 붓고 기운이 없고 피곤한 증상을 보이다가 2일 후 30초 정도 지속되며 눈이 돌아가고 오른팔을 떠

는 양상의 의식 소실을 동반하지 않은 경련이 발생하였다. 당시 2차 병원에서 급성 빈혈과 신부전증으로 진단 받고 다음날 3차 병원으로 전원 도중 눈이 돌아가고 양쪽 팔을 떠는 양상의 경련이 1 시간 간격으로 1-2 분 정도 지속되었다. 입원 후 고혈압성 뇌증을 동반한 만성 신부전으로 진단 받고 혈액 투석을 시작하였으며 항경련제를 투여하면서 입원 7일째부터 경련은 조절되기 시작하였다. 당시 소변 검사상 수산염 결정(oxalate crystal)이 관찰되었으며 신장 조직 검사상 수산증(oxalosis) 소견을 보였고 이후 복막 투석으로 변경하였다. 내원 20일전 복통, 설사, 구토, 경련이 발생하여 고혈압성 뇌증으로 항고혈압제 투여하던 중 간, 신장 이식 위해 본원으로 전원되었다.

과거력및가족력: 출생 체중 2.7 kg, 정상 질식 분만으로 출생하였으며, 3세경 소변 보기 힘들어 하여 시행한 검사상 요로 결석(요관, 신장, 방광 결석)으로 진단 받고 요로 결석 제거 수술과 체외 충격 쇄석술을 시행하였다. 4세경 혈뇨, 복통으로 다시 요로 결석 수술과 체외 충격 쇄석술을 시행하였다. 7세경 신장에 남은 돌을 깨려고 체외 충격 쇄석술을 시행하였다.

진찰 소견: 혈압 128/90 mmHg, 체온 36.5°C, 심박수 80/분, 호흡수 20/분이었으며, 체중 29kg (10-25 백분위수), 신장 135 cm (25 백분위수)이었다. 결막은 창백하였고, 안면 기형은 없었으며 흉부, 복부 진찰 상 특이 소견 없었으며 사지 부종은 없었다. 신경학적 검사상 이상 소견 보이지 않았다.

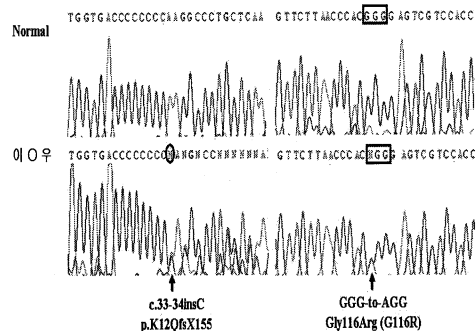
검사소견: 일반 혈액 검사상 혈색소 10.6 g/dL, 백혈구 3,900/mm³, 혈소판 301,000/mm³였다. 생화학적 검사상 BUN/Cr 46/9.8 mg/dL, 칼슘 7.9 mg/dL, 인 6.8 mg/dL, Alkaline phosphatase

256 IU/L, 요산 6.4 mg/dL, 총 단백 5.5 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, Na/K/Cl/Total CO₂ 142/4.0/102/27.5 mmol/L였다. 요검사상 pH 8.2, 알부민(++), 케톤(-), 당 (trace), 적혈구 many/HPF, 백혈구 many/HPF였다. 24시간 소변 검사상 Ccr 0.17 mL/min/1.73m², 단백 1 mg/일, 수산염(oxalate)은 검출되지 않았다. 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone, PTH) 641 pg/mL (10-65), 25-hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃) 18.9 ng/mL (7.6-75.0)이었다.

AGXT (alanine-glyoxylate aminotransferase) 유전자의 돌연변이 검색을 위하여 11개 exon 및 exon-intron boundary에 대한 PCR 산물을 얻은 후, 염기 서열 분석을 시행하였으며, exon 1에서 c.33-34insC 돌연변이를, exon 4에서 G116R 돌연변이를 이형 접합자로 보였다 (Fig. 1).

복부 단순 촬영상 양측 신장에 staghorn stone이 관찰되었으며 내원 2개월전 외부 병원에서 시행한 복부 컴퓨터 단층 촬영상 우측 신장에 신석회화를 동반한 staghorn stone이 관찰되었고 좌측 신장에도 다발성 석회화를 동반한 결석

Fig. 1. DNA analysis of the patient identified c.33-34insC/G116R compound heterozygote of the **AGXT** (alanine-glyoxylate aminotransferase) gene.



이 발견되었다 (Fig. 2).

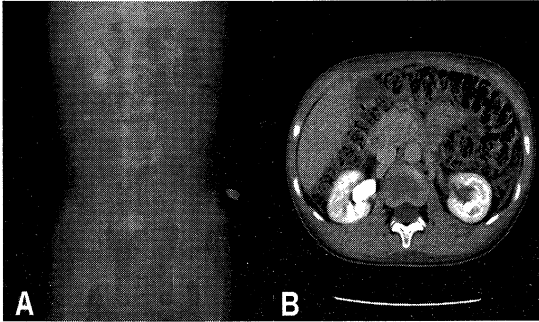


Fig. 2. The images of simple abdomen X-ray (A) and computerized tomography of abdomen (B) reveals large impacted staghorn stone with nephrocalcinosis in the right kidney and multiple calcifications with stones in the left kidney.

내원 20일 전 촬영한 뇌 핵자기공명영상상 양측 두정엽, 측두엽, 전두엽의 T2-weighted image에서 조영 증강을 보였다 (Fig. 3). 뇌파 검사상 후두부의 간헐성 delta파가 각성시에 관찰되었다.

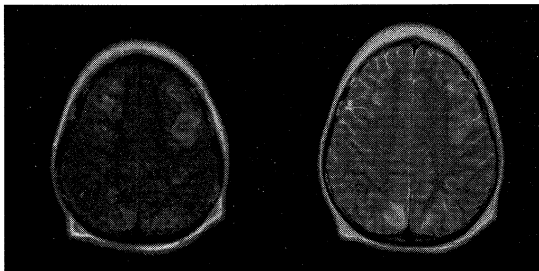


Fig. 3. Brain magnetic resonance imaging shows multifocal high T2, low T1 cortical lesion with some enhancement in bilateral parietal, bilateral occipital, and bilateral temporal lobes, which are suggestive of hypertensive encephalopathy.

신장 조직 검사상 세뇨관의 확장과 내부에 수산염 결정의 침착이 관찰되었다 (Fig. 4).

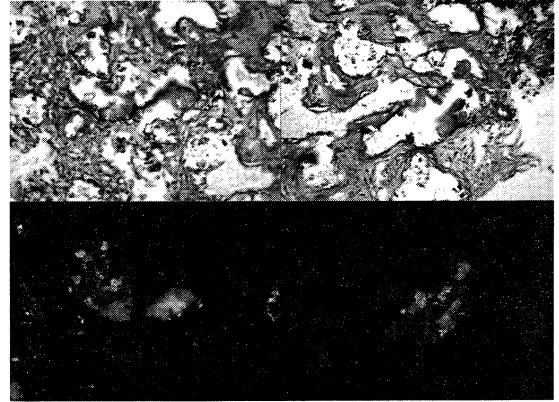


Fig. 4. Kidney biopsy of the patient shows dilatation of the tubules with the crystalline material within the lumen in light microscopy (upper panel). Calcium oxalate crystals are more easily seen by the birefringence under polarized light (lower panel).

치료 및 경과: 복막 투석하면서 입원 7일째 퇴원하였다. 5개월 후 (11년 3개월) 외래 추적 관찰 시 혈압은 111/74 mmHg로 유지되고 있고 사지 부종 없으며 혈액 검사상 혈색소 10.7 g/dL, 백혈구 4,800/mm³, 혈소판 296,000/mm³, BUN/Cr 55/10.6 mg/dL, 칼슘 9.5 mg/dL, 인 8.9 mg/dL, Alkaline phosphatase 687 IU/L, Na/K/Cl/Total CO₂ 140/6.0/97/27.9 mmol/L, PTH 1,206 pg/mL 였다. Renalmin 1T qd, calcitriol 0.25g qd, calcium carbonate 1000 mg tid, Ferroba 1T qd, irbesartan 150 mg qd, minoxidil 5 mg qd, tenormin 25mg qd, nicardipine 40 mg qd, human recombinant erythropoietin 4000 unit SC 주 1회 투여하면서 복막 투석 진행하고 있다. 신장 및 간 이식 시행할 계획으로 HLA

typing, 간 컴퓨터 단층 촬영, 도플러 초음파, 심장 초음파 시행하고 공여자 대기 중이다.

고 찰

PH1은 주로 80%이상에서 측부 통증, 혈뇨, 요로 감염, 결석과 같은 요로계 증상으로 발현된다. 칼슘 수산염으로 구성된 다발성, 양측성 결석과 신석회화가 단순 복부 촬영이나 초음파에서 발견된다. 증상이 발현되는 평균 연령은 5세이나 출생 직후부터 50대까지 다양하게 나타날 수 있고, 반수에서 15세까지 말기 신부전으로 진행된다¹⁾. 영아형은 조기에 수산염이 과다 침착되고 사구체 여과 기능이 미성숙하여 치명적일 수 있고 일부에서는 무증상일 수도 있다⁶⁾.

만성 신부전 상태에서는 수산염 결정(oxalate crystals)이 세뇨관 내에 관찰되고 수산염이 과다 배설되고 있을 때에는 수산염 결정의 침착이 광범위하게 나타난다. 조직학적으로는 세뇨관 위축과 결정 침착을 동반한 간질 섬유화의 비특이적 소견을 보인다. 칼슘 수산염 결정은 광학 현미경 하에서 편평한 모양으로 관찰될 수 있으나, 이중 굴절 현미경하에서 더 잘 보인다. 결정이 세뇨관 내에서 간질로 파급되면서 심한 섬유화와 염증, 거대 세포 반응(giant cell reaction)이 발생한다. 칼슘 수산염은 주로 근위 세뇨관에 침착되고 결석이 신장의 신배(calyces)나 신우(pelvis)에 발견된다. 사구체 경화는 간질 손상의 정도에 비례한다⁷⁾.

PH1 환자에서 사구체 여과율이 40 mL/min/1.73m² 이하로 감소하면 간에서 수산염의 지속적인 과다 생성과 신장으로의 배설 감소로 인해 골, 심장, 신경, 관절, 동맥, 피부, 연부 조직, 망막 등 다른 장기에도 수산염이 침착될 수 있다⁸⁾.

골 침범이 가장 심한 신장 외 증상이다⁹⁾.

진단은 간 조직에서 AGT 활성도의 측정과 AGXT 유전자의 돌연변이 분석으로 확진할 수 있다. AGXT 유전자는 염색체 2q36-37에 위치하고 있고, 11개의 exons, 11,176 bp로 구성되어 있으며 현재까지 50 개 이상의 돌연변이와 유전자 다형성(polymorphism)이 알려져 있다³⁾. 본 환자에서는 염기 서열 분석 결과 exon 1에서 c.33-34insC 돌연변이를, exon 4에서 G116R 돌연변이를 각각 이형접합자로 보였으며 이는 이미 보고된 돌연변이로 PH1으로 진단하였다¹⁰⁾. 산전 진단은 태아의 간 조직에서 효소 활성을 측정하거나, 돌연변이를 알고 있는 경우 융모막이나 양수 검사에서 AGXT 유전자 분석을 시행한다¹¹⁾.

소변 내 수산염 농도가 0.4 mmol/L 이상이면 결석 형성의 위험도가 증가되고 칼슘 배설이 4 mmol/L 이상이면 위험도가 더 증가된다¹⁾. 수산염과 칼슘 농도를 감소시키기 위한 대중 요법은 다량의 수분 섭취(>2 L/m²/일), 칼슘 수산염 결정화 억제제, 수산염이 함유된 식품의 섭취를 제한하는 것이 도움이 될 수 있으며 조기에 시작되면 신장 기능을 연장시킬 수 있다¹²⁾. AGT의 cofactor인 피리독신을 조기에 투여하면 수산염 배설을 감소시킬 수 있다¹⁾. 결석을 수술적으로 치료하는 것은 사구체 여과율을 감소시킬 위험이 있어 제한적이고 체외 충격 쇄석술을 시행할 수 있다¹⁾. Furosemide는 소변량을 증가시키지만 고칼슘뇨증을 야기할 수 있으므로 주의해야 하고, hydrochlorthiazide는 소변량의 증가는 뚜렷하지 않지만 칼슘 배설은 감소시킬 수 있어 이뇨제의 투여 시 두 가지를 병용하는 것이 추천되고 있다¹³⁾. 말기 신부전으로 진행된 경우 투석 요법을 장기간 시행하는 것은 수산염의 침착이

진행되어 삶의 질이 저하되고 투석으로 충분한 양의 수산염이 제거되지 않으므로 권장되지 않으며, 근치를 위해 수술 전 혈액 투석과 피리독신, 수액 요법으로 보조적인 치료를 적극적으로 시행하고, 간과 신장을 동시에 이식하는 것이 필요하다^{14, 15}. 조기에 신장 이식만 시행하면 수산염의 지속적인 침착과 수술 후 조직 내 수산염의 활성화로 인해 이식신의 생존율이 낮으며, 간이식으로서 결핍된 효소를 공급할 수 있게 되어 수산염의 생성을 감소시킬 수 있다¹⁶. 간과 신장의 동시 이식으로 수산염 저류가 급격히 증가될 수 있기 때문에 사구체 여과율이 20-40 mL/min/1.73m²인 경우 계획해야 한다⁹. 이식 후 수산염의 합성은 감소하고 배설은 증가되면서 조직 내의 수산염이 재동원(remobilization)될 수 있어 혈중 수산염 농도는 정상으로 돌아오지만 수산염뇨증은 수주 또는 수개월간 지속된다¹⁷. 간과 신장을 동시에 이식하게 되므로 공여자를 찾기가 어려운 점이 문제가 될 수 있겠다.

References

- 1) Cochat P, Rolland MO. Primary hyperoxalurias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, editors. Inbornmetabolic diseases. 3th ed. New York; Springer; 2000:446-52.
- 2) Danpure CJ. Primary hyperoxauria. In: Scriver CR, Charles R, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York; McGraw-Hill; 2001:3323-67.
- 3) Danpure CJ. Molecular Etiology of Primary Hyperoxaluria Type 1: New Directions for Treatment. Am J Nephrol 2005;25:303-10.
- 4) Kemper MJ, Conrad P, Lardet G, Vallon JJ. Primary hyperoxaluria type 2. Eur J Pediatr 1997;156:509-12.
- 5) van Acker KJ, Eyskens FJ, Espeel MF, Wanders RJ, Dekker C, Kerckaert IO, et al. Hyperoxaluria with hyperglycoluria not due to alanine: glycoxylate aminotransferase defect: a novel type of primaryhyperoxaluria. Kidney Int 1996;50:1747-52.
- 6) Cochat P, Koch Noguiera PC, Mahmoud AM, Jamieson NV, Scheinman JI, Rolland MO. Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical and economical issues. J Pediatr 1999;135:746-50.
- 7) Fogo AB, Kashgarian M. Oxalosis. In: Fogo AB, Kashgarian M, editors. Diagnostic atlas of renal pathology. Spain; Elsevier saunders; 2005:393-5.
- 8) Latta A, Muller-Wiefel DE, Sturm E, Kemper M, Burdelski M, Broelsch CE. Transplantation procedures in primary hyperoxaluria type 1. Clin Nephrol 1996;46:21-3.
- 9) Schnitzler CM, Kok JA, Jacobs DW, Thomson PD, Milne FJ, Mesquita JM, et al. Skeletal manifestations of primary oxalosis. Pediatr Nephrol 1991;5:193-9.
- 10) Amoroso A, Pirulli D, Puzzer D, Ferri L, Crovella S, Ferrettini C, Marangella M, Mazzola G, Florian F. Gene symbol: AGXT. Disease: primary hyperoxaluria type I. Hum Genet 1999;104:441.
- 11) Rumsby G. Experience in prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type 1. J Nephrol 1998;11:S13-4.
- 12) Jouvét P, Priqueler L, Gagnadoux MF, Jan D, Beringer A, Lacaille F, et al. Crystalluria:

- a clinically useful investigation in children with primary hyperoxaluria post-transplantation. *Kidney Int* 1998;53:1412-6.
- 13) Milliner DS, Eickholt JT, Berrgstrahl EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 1994;331:1553-8.
- 14) Ellis SR, Hulton SA, McKiernan PJ, de Ville de Goyet J, Kelly DA. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1 in young children. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:348-54.
- 15) Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC, Feber J, Jamieson NV, Rolland MO, Divry P, Bozon D, Dubourg L. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr* 1999;158:S75-80.
- 16) Cochat P, Scharer K. Should liver transplantation be performed before advanced renal insufficiency in primary hyperoxaluria type 1 *Pediatr Nephrol* 1993;7:212-8.
- 17) Jamieson NV. A 20-Year Experience of Combined Liver/Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria (PH1): The European PH1 Transplant Registry Experience 1984-2004. *Am J Nephrol* 2005;25:282-9.