

## Mini-review: 멜라민에 의한 신요로계 결석

서울대학교병원 소아청소년과

강 희 경

= Abstract =

### Mini-review; Melamine-related Urinary Stone Disease

Hee Gyung Kang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Last year, an epidemic of infantile urinary stone disease developed in China. Investigation revealed that melamine-tainted dairy product caused urinary stone in these infants. Young infants were susceptible to the melamine toxicity and dehydration or other stone-prone factors aggravated the toxicity. Melamine-related urinary stones were small, multiple, and mainly composed of uric acid, thus conservative treatment of hydration and urine alkalization worked well in majority of the patients. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:21-25)

**Key Words :** Melamine, Urinary stone, Tainted milk

## 서 론

2008년 9월 중국의 위생성은 멜라민에 오염된 분유를 먹은 어린이 6명이 신장 질환으로 사망하였으며 5만 명 이상이 치료받고 있다고 발표하였다. 이어 우리나라에서도 중국산 유제품을 원료로 한 식료품에서 멜라민이 검출되어 리콜되는 등 ‘멜라민 파동’이 일어나, 식품의 안전성에 대한 경각과 함께 신장 결석에 대한 공포가 확산된 바 있다. 중국은 이후 멜라민에 오염된 분유를 섭취한 어린이를 대상으로 무료 검진을 시행하였으며, 최근 그 결과를 보고하였다[1-4]. 이 글에서는 이러한 최근의 보고들을 바탕으로 멜라민 관련 신요로계 결석에 대해 살펴보고자 한다.

## 1. 멜라민이란?

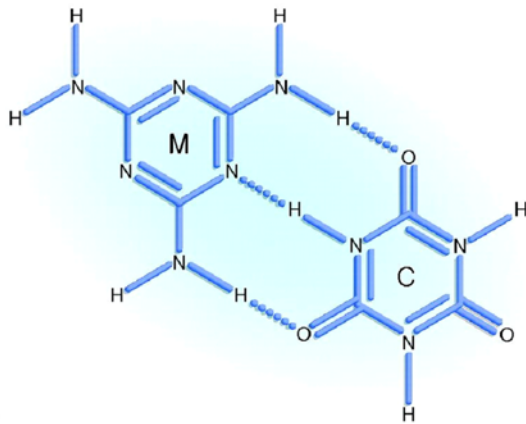
분자식  $C_3H_6N_6$ 의 2, 4, 6-triamino-1, 3, 5-triazine으로 cyanuramide 또는 triaminotriazine이라고 불리는 질소 유기 화합물로 urea로부터 합성하며 이때 부산물로 cyanuric acid, ammeline, ammelide 등이 함께 생성된다(Fig. 1). 백색의 결정체로써 플라스틱 용기, 세제, 색소나 코팅 재질을 만드는 synthetic resin의 원료로 사용되며, 질량의 66%가 질소이므로 과거에 화학비료, 동물 사료의 비단백질 질소 공급원으로 이용되기도 하였다. 유기 질소의 화학 반응을 이용하여 우유 등의 단백질 함량을 측정하는 Kjeldahl 방법에서 단백질과 동일하게 반응하므로 1L의 우유에 멜라민 1g을 넣으면 단백질 함량이 0.4% 증가한 것으로 보고된다. 실온에서 침전물 없이 1L의 용액 당 3.1g까지 섞을 수 있으므로(단백 함량 1.2%), 이로써 우유의 단백질 함량이 30% 더 많은 것

접수 : 2009년 4월 1일, 승인 : 2009년 4월 2일  
책임저자 : 강희경, 서울시 종로구 연건동 28번지  
서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)2072-0658 Fax : 02)2072-0274  
E-mail : kanghg@snu.ac.kr

으로 보이게 할 수 있다[3].

## 2. 멜라민의 체내 대사와 그 독성: 동물에서의 경험

멜라민은 동물에서 대사되지 않고 빠르게 소변으로 배설되어 90% 이상이 24시간 내에 배설된다(체내 반감기 2.7-4.04시간). 쥐에서의 치사량(LD50)은 3.161 g/체중(kg)이며 10-100 g/일 또는 사료 무게의 3% (30,000 ppm)와 같이 대량으로 투여하면 멜라민 crystalluria, 신 증후군, 출혈성 방광염, 신부전이 발생하여 7-31일 내에 대부분 사망한다[5]. 멜라민을 단독 투여하였을 때에 동물에서 요로계 결석이 발생하는 빈도는 5-10%이지만, 2007년 북미에서 발생한 애완동물 사료에 의한 신독성의 예에서와 같이 멜라민과 cyanuric acid (멜라민 합성의 부산물)에 함께 노출되는 경우에는 이들이 Fig. 1에서와 같이 결합하여 낮은 농도(각 0.2%)에서도 결정을 형성하므로 동물의 70%에서 급성 신부전이 발생한다. 장기

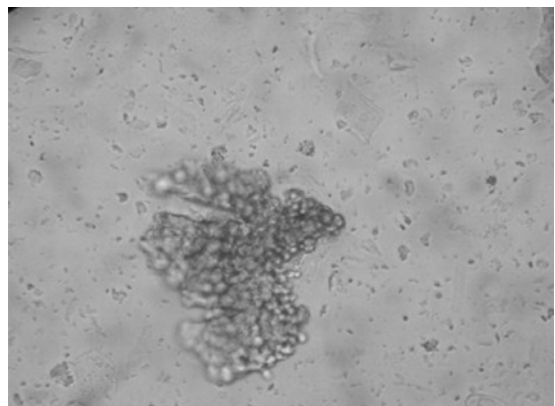


**Fig. 1.** Chemical structure of melamine(M): There are six atoms of nitrogen in a molecule of melamine, constituting 66% of molecular weight. Melamine can interact with the isomeric form of cyanuric acid(C) to form melamine cyanurate. JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY by Anthony Kai-ching Hau, Tze Hoi Kwan, and Philip Kam-tao Li. Copyright 2009 by American Society of Nephrology. Reproduced with permission of American Society of Nephrology in the format Journal via Copyright Clearance Center.

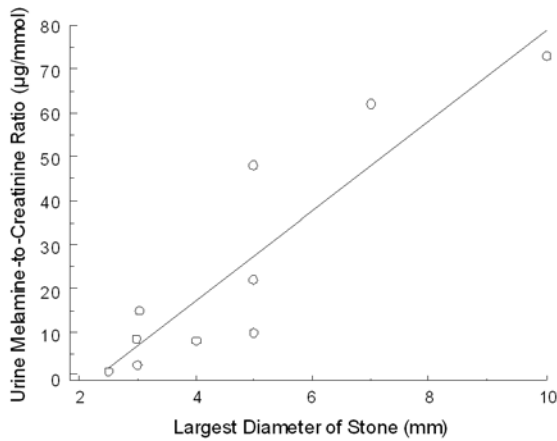
간 투여하는 경우 신실질의 만성 염증과 허혈성 손상, 번식력 감소, 태아 독성이 관찰되었으며 결석이 발생한 수컷 rat에서 transitional cell carcinoma가 발생한 것이 보고되었다[6, 7].

## 3. 멜라민의 인체 독성과 위험인자: 중국의 보고

중국의 22개 브랜드 분유에서 검출된 멜라민의 함량은 0.1-2,500 ppm였으며 이중 Sanlu 그룹 제품의 멜라민 함량이 가장 높았고, 이어 우유, frozen yogurt, 비스킷, 사탕, 커피에서도 멜라민 오염이 발견되었다. 중국의 screening 결과 멜라민으로 오염된 분유를 섭취한 환자의 1.39-3.6%가 요로 결석을 보였으며 이들의 대부분은 3세 미만이었다. 멜라민 관련 결석의 위험 인자는 멜라민의 장기간 섭취, 멜라민 함량이 높은 분유의 섭취, 수분섭취의 부족, 발열/구토/설사의 최근 병력, 조산아, 다른 요로결석의 요인이 있는 경우(요산 배설량이 많은 경우 등)로 밝혀졌으며 고농도 멜라민 함유 분유(>500 ppm)를 먹은 3세 미만의 어린이에서의 결석 발생 위험률은 대조군에 비하여 7배 더 높았다.



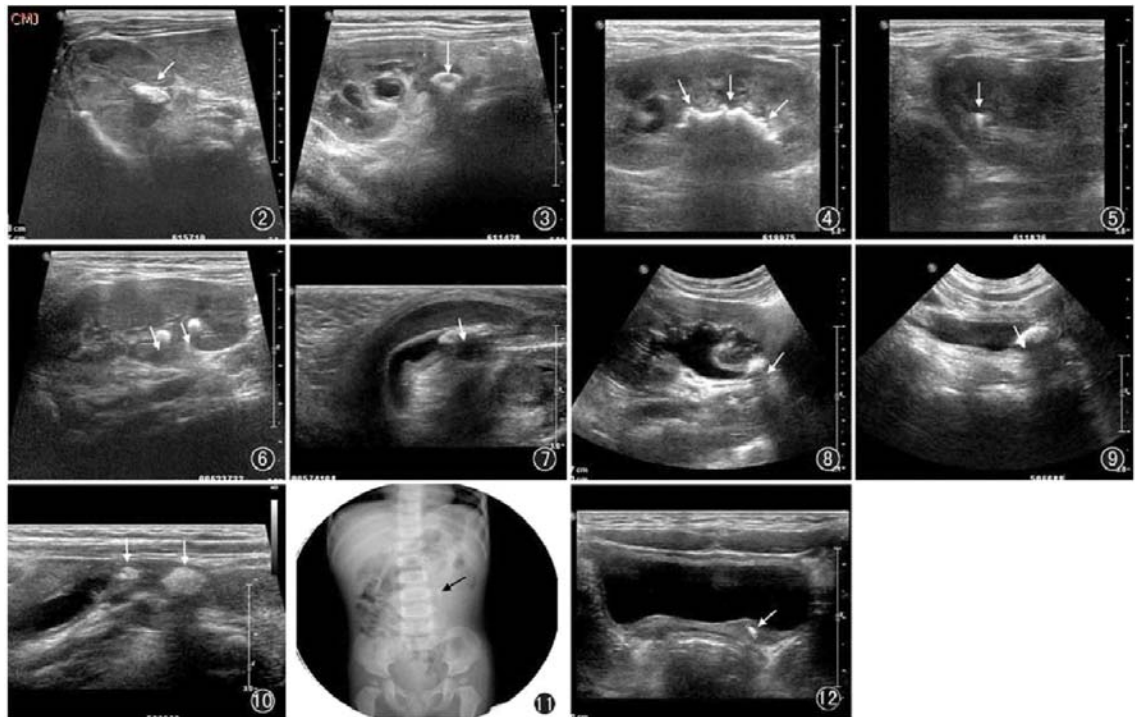
**Fig. 2.** Melamine-associated "crystals" in patient M06(magnification 400× under inverted light microscopy). CLINICA CHIMICA ACTA by Ching-Wan Lam, Lawrence Lan, Xiaoyan Che, Sidney Tam, Samson Sai-Yin Wong, Yue Chen, Jing Jin, Shao-Hua Tao, Xiao-Ming Tang, Kwok-Yung Yuen, Paul Kwong-Hang Tam. Copyright 2009 Elsevier B.V. Reproduced with permission of Elsevier B.V. in the format Journal via Copyright Clearance Center.



**Fig. 3.** The relationship between urinary concentration of melamine and the size of urinary stone accompanied. Regression equation is  $y=10.3 \times -24.0$  ( $r=0.81$ ,  $P<0.001$ ). CHINESE MEDICAL JOURNAL by JIA Li-qun, SHEN Ying, WANG Xiao-man, HE Le-jian, XIN Yue and HU Yan-xiu. Copyright 2009 Chin Med J. Reproduced with permission of Chin Med J in the formal of Journal.

#### 4. 멜라민 관련 요로 결석의 임상 양상

발견된 환아들은 2-22개월간 멜라민 오염 분유를 먹었고, 요로 결석의 일반적 증상(irritability, dysuria, difficulty in urination)을 보인 경우도 있었으나 증상이 없는 경우도 많았다. 결석이 발견된 환아는 발견되지 않은 환아들에 비하여 소변의 pH가 낮았으나 이외 혈뇨(6%)와 백혈구뇨(3%)의 빈도, 세뇨관 손상의 marker인 소변  $\alpha 1$ -microglobulin과 N-acetyl-beta-D-glucosaminidase 농도는 대조군과 다르지 않았다[4, 8]. 환아들의 소변에서 멜라민 결정이 발견되기도 하였으며(Fig. 2), liquid chromatography-mass spectrophotometry로 측정된 소변 멜라민 농도가 대조군보다 높았는데, 소변의 멜라민 농도는 발생한 결석의 크기와 상관관계를 보였고 그



**Fig. 4.** Various features of imaging studies on melamine-related urinary stones. CHINESE MEDICAL JOURNAL by JIA Li-qun, SHEN Ying, WANG Xiao-man, HE Le-jian, XIN Yue and HU Yan-xiu. Copyright 2009 Chin Med J. Reproduced with permission of Chin Med J in the formal of Journal.



**Fig. 5.** The expelled melamine calculi. The surface of the stone is brown and the inner part is white. CHINESE MEDICAL JOURNAL by JIA Li-qun, SHEN Ying, WANG Xiao-man, HE Le-jian, XIN Yue and HU Yan-xiu. Copyright 2009 Chin Med J. Reproduced with permission of Chin Med J in the formal of Journal.

농도가 계속적으로  $>7.1 \mu\text{g}/\text{mmol Cr}$  인 경우 결석 발생의 위험이 높았다(Fig. 3)[2]. 동물에서와는 달리 멜라민 관련 요석 환자의 소변에서는 cyanuric acid 가 발견되지 않았다[8].

### 5. 멜라민 관련 요로 결석의 특징

멜라민 결석은 양측성으로 나타나며 대개 다수로 나타난다. 신배에 위치하며 직경 1 cm 미만인 경우가 대부분이고 초음파에서 acoustic shadow가 없을 수 있고 radiolucent하다(Fig. 4). 모양이 불규칙하고 부드러우며 쉽게 부서지는 황갈색 모래알 모양인 경우가 많으며(Fig. 5) 성분은 대개 멜라민과 요산(1:2)이다[9].

### 6. 멜라민 관련 요로 결석의 치료

치료는 일반적인 요산 성분의 결석에 대한 치료와 같다. 수분 공급과 alkalization의 보존적인 치료로 결석 배출을 유도하며, 이때 결석의 크기가 감소하는 것을 기대할 수 있다. 결석의 크기가 4 mm 보다 크거나 폐쇄 소견이 있으면서 보존적 치료로 호전되지

않으면 수술적 drainage와 제거가 필요하다.

## 7. 우리나라의 멜라민 현황

식품의약품안전청에 따르면 2009년 3월 멜라민과 관련하여 유통이 금지된 식품은 19 품목, 폐기된 품목은 미사랑 카스타드, 스니커즈 편 사이즈 등을 포함한 22 품목으로 식품의약품안전청 홈페이지에서 업데이트된 리스트를 볼 수 있다(<http://kfda.go.kr/melamine/main/main.html>). 국내에는 아직 인체 시료에서 멜라민을 측정하는 기관이 없으므로 결석 환자가 멜라민과 관련된 것인지를 확인하기 위해서는 외국 기관에 의뢰하여야 하지만, 올해 국립독성과학원 독성 물질의 인체노출모니터링과에서 소변과 결석의 멜라민 측정 방법 표준화를 연구하고 있으므로 내년부터는 국내 기관에서도 검사가 가능할 것으로 생각된다.

## 요 약

2008년 말 발생한 멜라민 파동은 멜라민에 오염된 분유를 섭취한 영아들에서 요로계 결석이 발생한 것으로부터 비롯되었다. 멜라민 관련 요로계 결석의 위험인자는 3세 미만의 나이, 많은 멜라민 섭취량과 탈수, 요산의 요 배설량 증가 등의 일반적인 요로계 결석 위험인자의 동반이다. 멜라민 관련 결석은 주 성분이 요산이므로 수분 공급과 소변 알칼리화의 보존적인 치료로 회복되는 경우가 대부분이다.

## References

- 1) Zhang L, Wu LL, Wang YP, Liu AM, Zou CC, Zhao ZY. Melamine-contaminated milk products induced urinary tract calculi in children. World J Pediatr 2009;5:31-5.
- 2) Lam CW, Lan L, Che X, Tam S, Wong SS, Chen Y, et al. Diagnosis and spectrum of melamine-related renal disease: plausible mecha-

- nism of stone formation in humans. Clin Chim Acta 2009;402:150-5.
- 3) Hau AK, Kwan TH, Li PK. Melamine toxicity and the kidney. J Am Soc Nephrol 2009;20:245-50.
  - 4) Guan N, Fan Q, Ding J, Zhao Y, Lu J, Xu G, et al. Melamine-contaminated powdered formula and urolithiasis in young children. N Engl J Med 2009;360:1067-74.
  - 5) Jeong WI, Do SH, Jeong da H, Chung JY, Yang HJ, Yuan DW, et al. Canine renal failure syndrome in three dogs. J Vet Sci 2006;7:299-301.
  - 6) Melnick RL, Boorman GA, Haseman JK, Montali RJ, Huff J. Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents. Toxicol Appl Pharmacol 1984;72:292-303.
  - 7) Ogasawara H, Imaida K, Ishiwata H, Toyoda K, Kawanishi T, Uneyama C, et al. Urinary bladder carcinogenesis induced by melamine in F344 male rats: correlation between carcinogenicity and urolith formation. Carcinogenesis 1995;16:2773-7.
  - 8) Ding J. Childhood urinary stones induced by melaminetainted formula: how much we know, how much we don't know. Kidney Int 2009;75:780-2.
  - 9) Sun N, Shen Y, Sun Q, Li XR, Jia LQ, Zhang GJ, et al. [Melamine related urinary calculus and acute renal failure in infants]. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2008;46:810-5.