

신세뇨관 산증

분당서울대학교병원 소아청소년과

박 혜 원

= Abstract =

Renal Tubular Acidosis

Hye Won Park, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital

Renal tubular acidosis (RTA) is a metabolic acidosis due to impaired excretion of hydrogen ion, or reabsorption of bicarbonate, or both by the kidney. These renal tubular abnormalities can occur as an inherited disease or can result from other disorders or toxins that affect the renal tubules. Disorders of bicarbonate reclamation by the proximal tubule are classified as proximal RTA, whereas disorders resulting from a primary defect in distal tubular net hydrogen secretion or from a reduced buffer trapping in the tubular lumen are called distal RTA. Hyperkalemic RTA may occur as a result of aldosterone deficiency or tubular insensitivity to its effects. The clinical classification of renal tubular acidosis has been correlated with our current physiological model of how the nephron excretes acid, and this has facilitated genetic studies that have identified mutations in several genes encoding acid and base ion transporters. Growth retardation is a consistent feature of RTA in infants. Identification and correction of acidosis are important in preventing symptoms and guide approved genetic counseling and testing. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2010;14:120-131)

Key Words : Renal tubular acidosis, NBC1, NHE-3, AE1, Proton pump

서 론

신세뇨관 산증(Renal tubular acidosis, RTA)이란 신장에서 산(hydrogen ion, H⁺) 배설의 장애에 의한 또는 중탄산이온(bicarbonate, HCO₃⁻) 재흡수의 결함에 기인한 대사성 산증으로서 혈장 음이온차(anion gap)가 정상인 고염소성 산증(hyperchloremic acidosis) 상태이며, 대개 사구체 여과

율은 거의 정상이며 설사를 동반하지 않는다[1, 2]. 이러한 신세뇨관의 이상은 유전성 질환으로 또는 신세뇨관을 침범하는 다른 질환이나 독성 물질에 의하여 발병한다. 임상적으로 전신성 산증이 항상 분명한 것은 아니며, 신수질 석회화(medullary nephrocalcinosis), 반복적인 요로 결석, 성장 지연, 왜소증 및 골연화증의 임상 양상으로 발견되기도 한다[2].

분 류

신세뇨관 산증은 1) 근위 신세뇨관 산증(proximal RTA, 제 2형), 2) 원위 신세뇨관 산증(distal RTA, 제 1형 RTA), 3) 혼합형(combined RTA,

접수 : 2010년 9월 20일, 수정 : 2010년 9월 20일

승인 : 2010년 9월 29일

책임저자 : 박혜원, 경기도 성남시 분당구 구미로 166

분당서울대학교병원 소아청소년과

Tel : 031)787-7289 Fax : 031)787-4054

E-mail : parkhyewon@dreamwiz.com

제 3형 RTA), 및 4) 고칼륨혈증 신세뇨관 산증(hyperkalemic RTA, 제 4형 RTA)으로 분류한다[3].

신장의 산-염기 조절 기전

신장은 산-염기를 조절하는 데 중요한 기관으로 정상적인 신장에서 산을 배설하는 기전을 이해하는 것은 신세뇨관 산증의 병태생리를 파악하는데 필수적이다. 성인에서 평균적인 단백질 포함 식이를 섭취하면 대사과정을 거치면서 하루에 체중 1 kg 당 1 mmol의 산이 발생한다. 소아의 경우는 골격 성장에 수반하여 수산화인회석(hydroxyapatite)를 생성하므로 체중 1 kg 당 1-2 mmol의 산이 추가로 발생한다. 식사와 골격 성장에 의하여 생성된 산은 신장으로 배설되어야 한다[4]. 그러므로 성장하는 소아의 신장은 체중 1 kg 당 1-3 mmol의 산을 배설하여야 한다. 신장에서 배설되는 순산배설(Net Acid Excretion; NAE)은 다음과 같은 식으로 표현할 수 있다.

$$\text{Net Acid Excretion (NAE)} = (\text{Urine } [\text{NH}_4^+] + \text{Urine } [\text{TA}] - \text{Urine } [\text{HCO}_3^-]) \times V$$

V; 소변 속도, TA(titratable acid); 적정가능산

신장은 여과된 중탄산이온을 모두 재흡수(reclamation)할 뿐 아니라 산의 음이온을 배설하고 산에 의해 적정 하는데 사용된 중탄산이온을 재생(regeneration) 시켜야 한다. 신장에서 산(NH_4^+ 또는 TA)의 배설이 감소하거나 알칼리의 배설이 증가하면(HCO_3^- 의 소실) 신장은 적절하게 산을 배설하지 못할 수 있다.

병태 생리

신장에서 요산성화(renal acidification) 과정 중 산의 배설은 주로 원위 세뇨관에서 일어나고, 중탄산이온의 재흡수는 주로 근위 세뇨관에서 이루어진다. 그러므로 산 배설의 감소는 원위 신세뇨관 산증이라

고 불리는 일련의 증후군의 발생기전이며, 중탄산이온의 재흡수 과정의 결함은 근위 신세뇨관의 발병기전이다.

1. 근위 신세뇨관 산증(Proximal RTA)

정상인에서 소변 내에 중탄산이온의 농도는 대개 매우 낮다. 근위 신세뇨관 산증 환자에서는 중탄산이온의 재흡수에 대한 신역치(renal threshold)가 14-18 mEq/L 정도로 감소되어 있다(정상은 약 24 mEq/L). 따라서 혈장의 중탄산이온 농도가 정상이거나 약간 감소 감소해 있더라도 소변으로 상당량의 중탄산이온이 배설되는 것(bicarbonate wasting)이 근위 신세뇨관 산증의 특징이다[5].

근위 세뇨관에서 중탄산이온이 재흡수되는 과정에는 기저외측막(basolateral membrane)에서는 중탄산이온을 나트륨과 함께 재흡수하는(co-transport) $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter (NBC1)가 중요한 역할을 하고, 세뇨관 세포 자유면막(brushborder membrane)에서는 수소이온을 나트륨과 교환시키는 Na^+/H^+ exchanger (NHE-3)가 작용한다(Fig. 1) [6, 7]. 이러한 과정은 기저외측막(basolateral membrane)의 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 에 의해 생성된 나트륨의 농도 차이에 의해 작동된다.

사구체에서 여과된 중탄산이온(HCO_3^-)은 Na^+ /

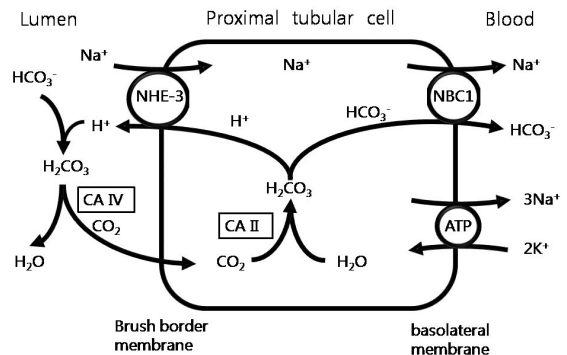
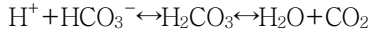


Fig. 1. Model of bicarbonate reabsorption by a proximal tubule cell.

H⁺ exchanger (NHE-3)을 통하여 분비된 수소이온(H⁺)과 결합하여 중탄산염(H₂CO₃)을 형성한 후, 세포막 표면에 존재하는 탄산탈수효소 IV (carbonic anhydrase IV; CA IV)에 의하여 물(H₂O)과 이산화탄소(CO₂)로 된다.



이산화탄소(CO₂)는 세뇨관 내의 농도가 증가되면 세포 내로 확산되어 세포질 내에 존재하는 탄산탈수효소 II (carbonic anhydrase II; CA II)에 의하여 물(H₂O)과 결합하여 다시 중탄산염(H₂CO₃)이 되었다가 수소이온(H⁺)과 중탄산이온(HCO₃⁻)으로 분해된다. 수소이온(H⁺)은 다시 분비되고 중탄산이온(HCO₃⁻)은 Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter (NBC1)에 의하여 혈액으로 흡수된다. 그러나 이 과정에서 실제로 여과된 중탄산이온(HCO₃⁻)이 흡수된 것이 아니기 때문에 “재흡수(reabsorption)” 보다는 “되찾음(reclamation)”이라는 용어가 적합하며, 수소이온은 “분비(secretion)”는 되지만 “배설(excretion)”되는 것은 아니다.

이상의 과정에서 세포막의 이온의 이동의 장애나 탄산탈수효소의 결핍 등에 의하여 근위 세뇨관에서 정상적인 중탄산이온의 재흡수 과정에 장애가 발생하여 소변으로 소실되면 근위 신세뇨관 산증이 발생하게 된다. 즉 이론적으로 Na⁺/H⁺ exchanger (NHE-3)의 장애로 수소이온이 분비되지 않거나,

Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter (NBC-1)의 장애로 중탄산이온의 재흡수가 안되거나, Na-K ATPase의 장애에 의해 세포막간의 나트륨 경사가 형성되지 않아 Na⁺/H⁺ exchanger (NHE-3)가 작용하지 못하는 경우에 근위 신세뇨관 산증이 발생할 수 있다. 그러므로 최근 이러한 운반체들(transporter)을 전사하는 유전자에 대한 연구가 광범위하게 이루어졌다.

1) 단독 근위 신세뇨관 산증

근위 세뇨관의 다른 재흡수 기능의 장애 없이 단독 질환으로 발생하는 근위 신세뇨관 산증은 매우 드물다. 산발성으로 발생하는 근위 신세뇨관 산증은 영아에서 일시적으로 심하게 발병하였다가 수 년 후에 호전되는 임상양상을 보인다. 이런 형은 남아에서 흔하며 원인은 알려져 있지 않다.

상염색체 우성으로 유전되는 근위 신세뇨관 산증의 가계에서 Na⁺/H⁺ exchanger (NHE-3)를 비롯하여 근위 세뇨관에서 중탄산이온 재흡수와 관련된 다양한 유전자들의 돌연변이를 찾으려는 노력이 시도되고 있으나 아직 원인 유전자는 밝혀지지 않았다[8].

Igarashi 등[9]은 염색체 4p21에 존재하며 Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter (NBC-1)를 전사하는 SLC4A4 유전자의 돌연변이에 의하여 발생하는 상염색

Table 1. Classifications and Molecular Transport Defect in Inherited Renal Tubular Acidosis

Type of RTA	Inheritance/subtype	Onset age	Protein	Gene	OMIM	Reference
Proximal	Recessive with ocular abnormalities	Infancy	NBC1	<i>SLC4A4</i>	604278	[9]
Combined	Recessive with osteopetrosis	Infancy/Childhood	CA II	<i>CA2</i>	259730	[20]
Distal	Dominant	Older/adult	AE1	<i>SLC4A1</i>	179800	[14-16]
	Recessive	Childhood	AE1	<i>SLC4A1</i>	602722	[14-16]
	Recessive with early onset hearing loss	Infancy/Childhood	B1 subunit of H ⁺ -ATPase	<i>ATP6V1B1</i>	267300	[17]
	Recessive with later onset hearing loss	Infancy/Childhood	a4 subunit of H ⁺ -ATPase	<i>ATP6VOA4</i>	602722	[17]

체 열성 근위 신세뇨관 산증을 보고하였다(Table 1). $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter (NBC-1)는 10개의 transmembrane domain으로 구성되어 있고 신장 이외에 눈에도 존재하므로, 돌연변이가 발견된 환자에서 눈의 백내장, 녹내장, band keratopathy 등의 눈의 이상과 기저핵 석회화, 치아의 결함을 동반하기도 한다[9].

2) Fanconi 증후군

근위 세뇨관은 중탄산이온 이외에도 포도당, 아미노산, 인산 등의 나트륨 의존성으로 재흡수한다. 중탄산이온 소실은 대개의 경우 근위 세뇨관의 전달체의 전반적인 결함의 일부로 발생한다[10]. 근위 세뇨관에서 세포 내외의 나트륨 농도 경사를 유지하는 기전에 장애가 초래되어 중탄산이온의 재흡수가 방해 받으면 그 외에 포도당, 아미노산, 인산 등의 재흡수도 억제된다[10]. 근위 세뇨관의 물질 이동에 전반적인 결함이 있는 경우를 Fanconi 증후군이라 하며 아미노산뇨, 당뇨 외에 저인산혈증에 의한 구루병의 골격 변화를 동반한다[11].

Fanconi 증후군의 다양한 원인 질환에서 근위 세뇨관의 기능 장애를 유발하는 공통된 기전으로 제시되고 있는 설명은 세포 내의 ATP 저장이 고갈되어 근위 세뇨관에서 수소이온 분비와 포도당, 인산, 아미노산의 재흡수에 필요한 세포 내외의 나트륨 경사가 소실된다는 것이다[12].

선천성 Fanconi 증후군의 원인으로는 cystinosis

가 가장 흔하며 Fanconi-Bickel syndrome, hereditary fructose intolerance, Dent's disease, Lowes syndrome, galactosemia, Wilson's disease 등이 있다(Table 2) [7, 10, 11]. 중금속, 독소, 약물 등에 의하여 이차적인 후천성 Fanconi 증후군을 유발할 수 있으며 대표적인 약물로는 aminoglycoside, ifosfamide, tenofovir, salicylate 등이 있다[10, 11].

2. 원위 세뇨관 산증(Distal RTA)

원위 신세뇨관 산증은 원위 세뇨관의 수소 이온 분비 능력에 장애가 있으므로 심한 전신성 산증에도 불구하고 소변의 pH를 낮출 수 없다는 것이 원위 세뇨관 산증의 특징이다[1, 4]. 정상인에서는 소변의 수소이온 농도가 혈장의 수소이온 농도의 1,000배 까지 될 수 있으므로 소변의 pH가 4.5-5.0까지 감소할 수 있으나, 원위 신세뇨관 산증 환자들은 소변의 pH를 6.5 이하로 낮추기 힘들다.

집합관(collecting duct)은 원위 신원 중에서도 요산성화가 이루어지는 주된 부위이고 이 신원분절은 해부학적, 기능적으로 다양한 부분으로 구성되어 있다. 피질 집합관(cortical collecting tubules)의 세포는 intercalated cell과 주세포(principal cell)로 이루어진다. Alpha intercalated cell의 세뇨관 세포 자유면막(brush border membrane)에는 수소이온 펌프(H^+ -ATPase 즉 proton pump)와 H^+

Table 2. Inherited Causes of the Renal Fanconi Syndrome

Disease	Gene defect	OMIM	Reference [7, 10, 11]
Cystinosis	Cystinosin (CTNS)	219,800	
Tyrosinemia	Fumarylacetoacetase	276,700	
Fanconi-Bickel syndrome	Glut 2	138,160	
Hereditary fructose intolerance	Fructose-1-phosphate aldolase	229,600	
Dent's disease	CICN5	300,09	
Lowes syndrome	OCRL1	309,000	
Galactosemia	Galactose-1-phosphate uridylyltransferase	230,400	
Wilson's disease	ATPase, Cu^{2+} -transporting, betapolypeptide	277,900	

-K⁺ATPase가 존재하고, 기저외측막(basolateral membrane)에는 음이온 교환체(anion [Cl⁻/HCO₃⁻] exchanger; AE1)가 있으며, 세포 내에 탄산탈수효소(carbonic anhydrase)가 있다(Fig. 2). 주세포(principal cell)의 기저외측막(basolateral membrane)에는 Na⁺-K⁺-ATPase가 있고, 세뇨관 세포 자유면막(brush border membrane)에는 epithelial sodium channel (ENaC)가 존재한다(Fig. 3).

원위 세뇨관 세포(주로 alpha-intercalated cell)에서 신산성화(distal acidification) 과정의 개요는 Fig. 2에 도식된 바와 같다. 즉 세포 내 대사로 생성된 이산화탄소가 물과 결합하여 탄산탈수효소(carbonic anhydrase II; CA II)에 의해 중탄산염(H₂CO₃)를 거쳐 수소이온과 중탄산이온으로 분해된 후 수소이온은 H⁺-ATPase 또는 H⁺-K⁺ATPase에 의하여 집합관 내강 쪽으로 능동적으로 분비된다(Fig. 2). 이러한 수소이온의 능동적인 분비는 소변의 수소이온 농도가 혈장 수소이온농도의 약 1,000배(소변의 pH 4.4)가 되면 더 이상 분비되지 않는다. 그러므로 수소 이온을 계속 배설하기 위해서는 분비된 수소 이온이 소변의 완충제(urinary buffer)인 적정가능산(titratable acid; TA), 주로 사구체에서 여과된 HPO₄²⁻나 근위 세뇨관에서 생성된 암모니아(NH₃)와 결합하여 세뇨관 내의 자유 수소 이

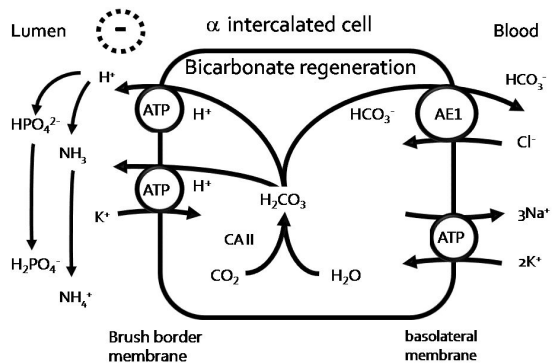


Fig. 2. Model of acid excretion in an alpha-intercalated cell in the distal nephrons.

온(free H⁺)의 농도를 높이지 않으면서 H₂PO₄⁻와 암모니움(NH₄⁺) 형태로 배설된다[1, 2]. 한편 중탄산이온(HCO₃⁻)은 anion exchanger, AE1을 통하여 혈액 내로 재흡수 되므로 결과적으로 수소이온이 신장을 통하여 배설(excretion)되고, 중탄산이온 한 분자가 재생(regeneration)된다.

원위 세뇨관의 주세포(principal cell)의 세뇨관 세포 자유면막(brush border membrane)에는 epithelial sodium channel (ENaC) 이외에 신장외부골수 칼륨수로(ROMK2)가 존재하고, 기저외측막(basolateral membrane)에는 Na⁺-K⁺ATPase 염류 코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor)가 존재한다(Fig. 3) [13]. 주세포(principal cell)에서는 Na⁺-K⁺-ATPase와 epithelial sodium channel (ENaC)을 통하여 형성된 나트륨의 농도 차이로 인하여 세뇨관 내강이 음전하를 띠는 전위차를 유발하며, 이러한 경세뇨관 전기적 경사(transtubular electrical gradient)는 수소이온과 칼륨 이온의 분비를 촉진시킨다.

이상의 원위 세뇨관의 정상적인 수소 분비과정에서 장애가 생기면, 즉 H⁺-ATPase 또는 H⁺-K⁺-ATPase의 장애로 수소이온의 배설이 감소할 때, Anion exchanger (AE1)의 장애로 중탄산이온

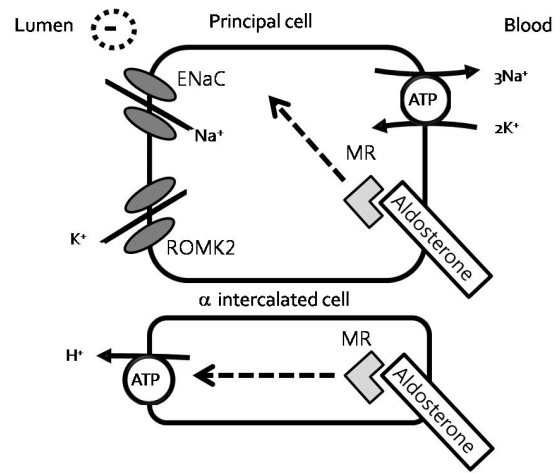


Fig. 3. Model of aldosterone effects in a principal cell in the distal nephrons.

(HCO₃⁻)의 재흡수가 감소할 때 또는 탄산탈수효소(carbonic anhydrase)의 결핍 시 원위 신세뇨관 산증이 발생할 수 있다.

1) 유전성 원위 세뇨관 산증

유전성 원위 신세뇨관 산증은 상염색체 우성 또는 열성으로 유전된다(Table 1). 최근 밝혀진 분자생물학적 연구에 따르면 상염색체 우성 원위 신세뇨관 산증은 염색체 17p21-22에 존재하며 anion exchanger (AE1)를 전사하는 *SCL4A1* 유전자의 돌연변이에 의하여 생긴다[14, 15]. 이 경우 연장아나 성인에서 흔히 발병하며 경도 내지 중등도의 산증을 보인다. 그 밖에 저칼륨혈증, 고칼슘뇨증, 저구연산뇨(hypocituria), 신석회화, 요로 결석, 골연화증, 적혈구과다증(erythrocytosis) 등의 임상 양상을 동반한다[16].

반면에 감각신경 난청과 동반된 상염색체 열성 원위 세뇨관 산증은 염색체 2p13에 존재하는 수소이온 펌프(H⁺-ATPase)의 B1 subunit를 전사하는 *ATP6V1B1* 유전자 또는 염색체 7p33-34에 존재하며 a4 subunit를 전사하는 *ATP6VOA4* 유전자의 돌연변이에 의하여 발생한다(Table 1) [17]. 이 경우는 영아나 소아에서 일찍 발병한다. *ATP6V1B1* 유전자 돌연변이에 의한 경우는 양측성 난청이 일찍 진행하며 신석회화, 구토, 탈수, 성장 장애, 구루병 등을 동반하며, *ATP6VOA4* 유전자 돌연변이에 의한 경우는 청력 소실이 비교적 나중에 나타나거나 일부 환자에서는 정상 청력을 유지하기도 한다(Table 1) [17]. 동남아시아에서는 용혈성 빈혈과 동반되어 소아에서 열성으로 유전되어 나타나는 경우도 보고되고 있다.

2) 후천성 원위 신세뇨관 산증

면역학적 기전에 의하여 alpha-intercalated cell이 전반적으로 파괴되면 후천성 원위 신세뇨관 산증이 발생한다. 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)이 대표적인 경우이고 루푸스 신염이나 Graves's disease에 의하여 발병하는 보고도 있다[7]. 만성

이식신병증에서도 신세뇨관 산증이 발생하나 이 경우는 면역기전에 의한 것인지 약물에 의한 것인지 구별하기가 어렵다[18].

Amphotericin B에 의하여 집합관 세포의 투과성 증가되면 수소 이온이 역류되어 이를 소변으로 분비하는데 필요한 농도 차이를 형성하지 못하므로 신세뇨관 산증이 발생하게 된다[19].

3. 혼합형 신세뇨관 산증(Combined RTA)

근위 신세뇨관 산증과 원위 신세뇨관 산증의 양상을 함께 나타내는 경우를 혼합형 신세뇨관 산증이라 한다. 원위 신세뇨관 산증 환자에서 영아기에 세뇨관의 미숙으로 인하여 일시적인 근위 신세뇨관 산증의 증상이 있는 경우에 이러한 임상 양상을 보일 수 있다[4].

탄산탈수효소 II (carbonic anhydrase II; CA II)를 전사하는 *CA2*의 돌연변이로 상염색체 열성 신세뇨관 산증이 발병한다(Table 1). 탄산탈수효소 II(CA II)는 근위 및 원위 세뇨관 세포 내에 모두 존재하므로 혼합형 세뇨관 산증이 발생하며, 파골 세포(osteoclast)의 기능 장애로 골화석증(osteopetrosis)과 대뇌 석회화(cerebral calcification)가 발생하며 정신 지체, 실명, 난청을 동반한다[20].

4. 고칼륨혈증 신세뇨관 산증(Hyperkalemic RTA)

알도스테론은 염류 코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor)와 결합하여 원위 세뇨관의 주세포(principal cell)의 epithelial sodium channel (ENaC)을 통한 나트륨을 재흡수와 신장외부골수 칼륨수로(ROMK2)를 통한 칼륨의 분비를 촉진하며 수소이온을 분비하도록 영향을 준다(Fig. 3) [13]. 또한 알도스테론은 alpha-intercalated cell에서 직접 H⁺-ATPase의 표현을 증가시키고 암모니아 생성을 억제한다.

그러므로 알도스테론이 결핍되거나 알도스테론의 작용에 저항성이 생기면 염분 소실과 고칼륨혈증을 일으키고, 고칼륨혈증은 세뇨관 세포의 암모니아 생산을 억제한다[13]. 암모니아에 의한 소변의 완충작용이 감소함에 따라 수소이온의 분비가 감소되고 따라서 중탄산염 재흡수의 장애와 비 휘발 산의 배설 장애가 일어난다[13].

고칼륨혈증 신세뇨관 산증은 혈중 알도스테론과 레닌의 농도에 따라 세가지 경우로 분류 할 수 있다. 첫째, Addison 병, 선천성 부신 과다형성(congenital adrenal hyperplasia; CAH), 원발성 저알도스테론증과 같이 알도스테론 생성 장애로 발생할 수 있다. 이 경우 레닌은 증가되어 고레닌혈증성 저알도스테론혈증(hyperreninemic hypoaldosteronism) 상태이다. 둘째, 폐쇄성 요로 질환, 신장이식, 루푸스 신염 등으로 신장의 간질 및 juxtaglomerular apparatus의 손상되면 저레닌혈증성 저알도스테론혈증(hyporeninemic hypoaldosteronism)이다. 셋째, 유전적 원인 또는 약제에 의하여 알도스테론 작용을 방해하여 알도스테론 저항증(aldosterone resistance)이 발생하며 레닌과 알도스테론의 혈중 농도는 모두 높다.

1) 유전성 알도스테론 결핍증

소아에서 유전적 무기질 코르티코이드의 감소의 가장 흔한 원인은 21-hydroxylase 결핍에 의한 선천성 부신 과다형성(Congenital Adrenal Hyperplasia; CAH)이다[21].

2) 유전성 알도스테론 저항증

Epithelial sodium channel (ENaC)와 염류 코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor)를 통한 알도스테론의 작용에 대하여 신세뇨관이 저항성을 갖게 되면 고칼륨혈증 신세뇨관 산증이 발생한다. 알도스테론의 혈중 농도가 높으므로 가성 저알도스테론증(pseudohypoaldosteronism; PHA)이라고 한다(Table 3) [22].

상염색체 우성 가성 저알도스테론증 1형(AD PHA type 1)은 염색체 4q31.1에 존재하며 염류 코르티코이드 수용체 유전자(mineralocorticoid receptor gene; MLR)를 전사하는 *MLR* 유전자의 “loss of function” 돌연변이에 의하여 생긴다. 상염색체 열성 가성 저알도스테론증 1형(AR PHA type 1)은 염색체 16p13-p12 (α), 12p13 (β, γ)에 존재하며 ENaC의 α subunit와 β, γ subunit를 각각 전사하는 *SNCC1B*, *SCNNIG*, *SNCC1A* 유전자의 돌

Table 3. Molecular Defect and Clinical Manifestation of Inherited Hyperkalemic Renal Tubular Acidosis

Inheritance/ type	Protein	Gene	Clinical features	References
AD PHA type 1	MLR	<i>MLR</i>	Renal form, salt-losing syndrome spontaneous improvement	[22]
AR PHA type 1	ENaC	<i>SNCC1B</i>	Multi-organ (colon, salivary, sweat duct)	[22]
	α subunit	<i>SCNNIG</i>	Respiratory illness	
	β,γ subunit	<i>SNCC1A</i>	Poor prognosis	
PHA type 2	WNK kinase	<i>WNK1</i>	Hypertension	[23, 24]
Gordon syndrome FHHt		<i>WNK4</i>	Inversion of Gitelman's syndrome	

Abbreviations : PHA, pseudohyperaldosteronism; MLR, mineralocorticoid receptor; ENaC, epithelial sodium channel; FHHt, familial hyperkalemic hypertension; WNK, With-No-Lysine Kinase

연변이에 의하여 생긴다. 상염색체 우성 가성 저알도스테론증 2형(PHA type 2)은 familial hyperkalemic hypertension pseudohypoaldosteronism (FHHT) 또는 Gordon 증후군이라고도 하며 염색체 12p13q3, 17p11-21에 존재하며 WNK (With-No-Lysine) kinase를 전사하는 유전자 *WNK1*, *WNK4* gene 유전자의 “gain of function” 돌연변이에 의하여 생긴다[23, 24].

3) 후천성 고칼륨혈증 신세뇨관 산증

Addison 병은 자가면역 질환이나 부신의 감염으로 발병하며, 부신에서 알도스테론 분비가 감소하여 고칼륨혈증 신세뇨관 산증 발생할 수 있다. 고칼륨혈증 신세뇨관 산증의 원인으로 성인에서는 당뇨병성 신증이 가장 흔하다[13]. 소아에서는 후요로관막 (posterior urethral valve)이나 prune belly 증후군과 같은 폐쇄성 요로질환이 가장 흔하며, 요로 폐쇄가 알도스테론에 대한 저항성을 유발하는 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다[13]. 신장이식 후에는 면역 억제제 calcineurin inhibitor 등의 치료 약제에 의하여 신세뇨관 산증이 발생할 수 있다[18].

알도스테론의 작용을 방해하는 것을 알려진 약제로는 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitor), 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker; ARB), 헤파린, 진통소염제(prostaglandin

inhibitors), amiloride, spirolactone, cyclosporine 등 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitor)와 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)는 알도스테론의 분비를 저하시킨다[13]. Amiloride는 ENaC를, spirolactone는 알도스테론 수용체를, cyclosporine는 Na⁺-K⁺ATPase를 각각 방해하여 알도스테론 저항증이 발생한다[13].

임상 양상

1. 근위 신세뇨관 산증 (Proximal RTA)

소아에서 신세뇨관성 산증의 가장 큰 임상적 특징은 성장 부전(failure to thrive)이며, 성장호르몬 분비 및 IGH-I 표현의 감소 및 칼로리 섭취의 부족이 그 원인으로 생각된다[25]. 다음, 다뇨, 구토 및 탈수의 증상이 반복될 수 있으며, Fanconi 증후군에서는 구루병이 동반된다. 원발성 근위 세뇨관 산혈증은 초기에는 증상이 심하나 성장하며 10세 이전에 회복되는 경우가 많다.

근위 세뇨관 산혈증 환자들은 중탄산이온에 대한 신역치가 낮으므로 소변으로 중탄산이온을 소실하여 대개 혈중 중탄산이온의 농도가 14-18 mEq/L로 저하되어 있다. 근위 세뇨관 산혈증에서 소변의 중탄산이온 소실 과정을 Fig. 4에 도식하였다. 정상적으로 사구체에서 여과된 중탄산이온은 100% 재흡수하며 그 중 85%가 근위 세뇨관에서, 15%가 원위 세뇨관에서 재흡수한다. 근위 세뇨관 혈증 환자에서 혈장의 중탄산이온의 농도가 정상일 때는 여과된 중탄산이온 양의 60% 정도만을 근위 세뇨관에서 흡수하므로 원위 세뇨관에서 15%를 모두 흡수해도 소변으로 약 25% 가량의 중탄산이온을 소실하게 된다. 그러나 전신 산증이 진행하여 혈장 중탄산이온 농도가 15 mEq/L 이하로 감소하면, 신장에서 여과된 중탄산이온을 전량을 재흡수 할 수 있게 되므로 소변으로 중탄산이온이 배설되지 않는다[3]. 이러한 산증의 경우 중탄산이온의 소실에 의한 소변의 알칼

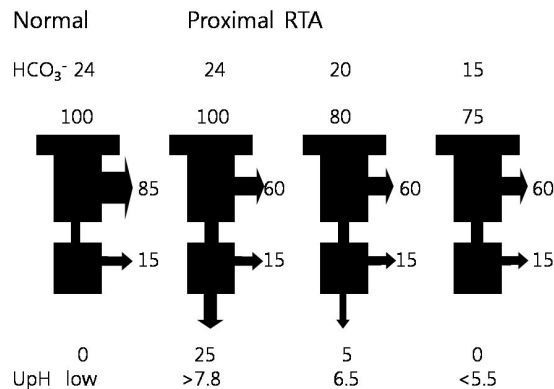


Fig. 4. Mechanism of bicarbonate wasting in proximal renal tubular acidosis.

리화가 일어나지 않은 상태에서 원위 세뇨관의 수소이온 분비가 정상이라면 소변의 pH는 5.5 이하로 감소할 수 있다. 그러므로 혈장 중탄산이온의 농도가 17-20 mEq/L의 경증 환자에게 염화암모니움(NH_4Cl)을 투여하여 혈장 중탄산이온의 농도를 15 mEq/L 이하로 감소시킨 후 소변의 pH를 측정하여 pH 5.5 이하로 감소하면 근위 신세뇨관 산증으로, 그 이상이면 원위 세뇨관의 수소이온 분비의 장애가 있는 원위 신세뇨관 산증으로 감별 진단할 수 있다 [3, 26].

중탄산나트륨(NaHCO_3)를 투여하여 신역치(renal trashold)를 초과하도록 혈장 중탄산이온 농도를 24 mEq/L 이상, 30 mEq/L까지 상승 시킨 후에 Fractional Excretion of HCO_3^- ($\text{FE}_{\text{HCO}_3^-}$)를 측정한다. 근위 세뇨관에 장애가 없다면 원위 세뇨관에 이상이 있다고 하여도 정상 원위 세뇨관에서 최대 재흡수량인 15%를 초과할 수 없다. 그러므로 $\text{FE}_{\text{HCO}_3^-}$ 가 15% 이상이면 근위 신세뇨관 산혈증으로 진단한다[3].

이상과 같이 근위 신세뇨관 산증 환자는 중탄산이온의 재흡수력이 감소되어 있으므로 혈청 중탄산이온 농도를 유지하지 위하여는 6 mEq/kg/day 이상의 대량의 중탄산염의 투여가 필요하다[4]. 그러나 중탄산염으로 치료하면 그 배설은 상당히 증가하나 혈중 농도의 상승은 미미하다. 또한 흡수되지 않은 상태로 원위 세뇨관으로 이송된 음이온에 의하여 나트륨과 칼륨의 배설이 촉진되며, 나트륨의 배설 증가에 따른 알도스테론 상승으로 인하여 칼륨의 배설은 더욱 증가된다. 그러므로 근위 세뇨관 산증 환자의 치료 과정에서 저칼륨혈증이 자주 발생하게 된다. 호흡 부전, 부정맥 등의 심각한 합병증을 예방하기 위해서는 환자에게 알칼리를 투여하기 전에 저칼륨혈증을 교정하는 것이 반드시 필요하다[5].

Fanconi 증후군의 치료에는 Tubular Reabsorption of Phosphate (TRP)가 85% 이하로 인산노와 구루병을 동반하므로 인산과 비타민 D 보충이 추가로 필요하다.

2. 원위 세뇨관 산혈증(Distal RTA)

원위 세뇨관 산혈증에서는 음식물의 대사에 의해 생성된 산을 배출하지 못하므로 체내에 산이 축적된다. 중탄산이온 등의 소변의 완충제(urinary buffer)가 지속적으로 축적되는 잉여의 산을 중화하는데 소진된 후에는 골격의 수산화인회석(hydroxyapatite)이 사용된다. 수산화인회석(hydroxyapatite)은 용해되어 수산이온(hydroxy ion)을 생성하여 산을 중화한다. 원위 세뇨관환자에는 골격의 재흡수에 의하여 칼슘의 평형이 음전되어(negative balance) 고칼슘뇨증에 의하여 신석회화(nephrocalcinosis)와 요로결석(nephrolithiasis)이 동반되는 것이 특징이다[2, 4]. 근위 세뇨관에서 구연산(citrate)의 재흡수가 증가되어 원위 세뇨관내의 소변에 구연산 농도가 감소되는 것도 신석회화를 촉발하는 원인이 된다[27]. 이러한 신석회에 의하여 신부전으로 진행할 수 있다. 또한 저칼슘혈증, 저인산혈증, 부갑상선 항진에 의하여 소아에서는 구루병, 성인에서는 골연화증을 일으킨다. 원위 세뇨관 산혈증에서도 근위형과 같은 기전으로 저칼륨혈증이 발생하며, 이로 인한 근육 약화 또는 근육 마비가 오기도 한다.

정상적인 신장에서는 만성 대사성 산증에 대한 반응으로 암모니아의 생성(ammoniogenesis)이 증가한다. 근위 세뇨관 세포 내의 글루타민(glutamine)이 glutamate, alpha-keto-glutarate를 거쳐 포도당(glucose)으로 탈아미노화(deamidation)되는 과정에서 생성된 암모니움(NH_4^+)은 sodium hydrogen exchanger ($\text{NHE}-3$)로 분비되고, 암모니아(NH_3)는 확산되어 세뇨관 내로 들어간다(Fig. 5) [13]. 근위 세뇨관에서 생성된 암모니아는 원위 신원에서 완충제 역할을 한다(Fig. 2). 원위 세뇨관 산증에 의하여 수소이온의 분비가 감소되면 암모니아(NH_3)가 암모니움(NH_4^+)으로 전환되지 못하고 혈액 내로 역확산되므로 원위 세뇨관 산증 환자에서는 정상인에 비하여 암모니움의 배설 속도가 감소된다

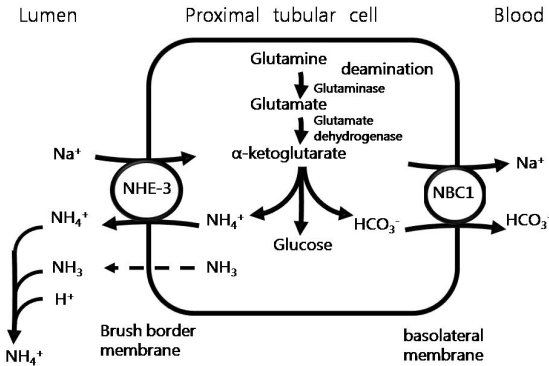


Fig. 5. Model of ammoniogenesis in a proximal tubule cell.

[13]. 그러므로 원위 세뇨관 산증의 환자의 발병 초기 심한 산증과 저칼륨상태에서 상태에서 암모니움의 생성은 증가하나 배설은 감소하므로 고암모니움혈증이 발생할 수 있다.

고염소혈증성 대사성 산증 상태에서 암모니움의 배설이 감소되어 있다면 원위 세뇨관에 장애가 있는 것이므로, 소변 내의 암모니움의 농도를 알면 근위 신세뇨관 산증과 원위 신세뇨관 산증을 감별할 수 있다[2]. 그러나 소변 내의 나트륨, 칼륨, 염소의 농도 등의 측정은 가능하나 암모니움의 농도는 일반 검사상 직접 측정하는 경우가 드물다. 전기적 중성도 (electroneutrality) 개념을 전제로 하면 모든 용액에서 음이온을 띤 입자 수와 양이온을 띤 입자 수는 항상 같다. 소변에서 측정되지 않는 양이온은 주로 암모니움(NH₄⁺)이며, 측정되지 않는 음이온은 주로 중탄산이온(HCO₃⁻)이며, 측정되지 않는 양이온과 음이온의 차이를 소변 음이온차(Urinary anion gap; UAG)로 표현한다[2, 26]. 한편 전신성 산증이 심하거나 염화암모니움(NH₄Cl)을 섭취하여 혈장 중탄산이온 농도가 15 mEq/L 이하로 감소되어 있는 환자는 소변으로 여과된 중탄산이온이 모두 재흡수 가능하므로(소변 pH가 6.5 이하) 소변에 중탄산이온의 존재는 무시할 수 있다. 그러므로 소변 음이온차(Urinary anion gap; UAG)는 소변내의 나트륨과 칼륨의 농도를 더한 값에서 염소 농도를 뺀

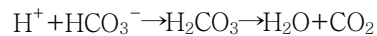
값이며 암모니움 농도의 음수이다.

$$\text{Urine [Na}^+ + \text{Urine [K}^+ + \text{Urine [NH}_4^+ + \text{etc.} \\ \cong \text{Urine [Cl}^- + \text{Urine [HCO}_3^- + \text{etc.}$$

$$\text{Urinary Anion Gap (UAG) = Urine [Na}^+ + \\ \text{Urine [K}^+ - \text{Urine [Cl}^- \cong -\text{Urine [NH}_4^+$$

즉 소변 음이온차(UAG)가 음성이면 암모니움의 다량 존재함을 의미한다. 따라서 정상인과 근위 세뇨관 산증환자에서는 전신적 산증 상태에서 암모니움의 배설이 증가하므로 소변 음이온차(UAG)가 음성이나, 원위 세뇨관 산증에서는 전신적 산증 상태에서도 암모니움의 배설이 증가하지 않으므로 양성이다 [26].

소변 내 산의 배설 속도를 평가하기 위한 또 다른 방법으로 중탄산나트륨(NaHCO₃) 투여 후 혈액과 소변의 이산화탄소 분압 차이(blood-urine pCO₂ tension)를 측정한다[28]. 소변에서 중탄산염이 근위 세뇨관의 최대 흡수량을 초과하여 원위 신세뇨관까지 운반되도록 하면, 수소이온의 분비 기능이 정상인 상태에서는 중탄산이온과 결합하여 이산화탄소를 생성한다.



집합관(collecting duct)에서는 탄산탈수효소(carbonic anhydrase)의 활성이 저하되어 있어 이산화탄소는 세포 내로 재흡수되지 않고 소변으로 배설되므로 소변의 이산화탄소 분압(urine pCO₂)이 증가한다. 정상이나 근위 세뇨관 산증에서 중탄산염을 부하 후 소변 이산화탄소 분압(urine pCO₂)을 측정하면 70 mmHg 이상이고 혈액-소변 이산화탄소 분압 차이(blood-urine pCO₂)도 30 mmHg 이상이다. 그러나 수소이온 분비에 결함이 있는 원위 세뇨관 산증에서는 소변 이산화탄소 분압이 70 mmHg 이상으로 증가하지 못하며 혈액-소변 이산화탄소 분압 차이가 30 mmHg 이하이다[3, 28].

원위 신세뇨관 산증 환자의 치료로서 산염기 균형을 유지하기 위해 투여하는 알칼리의 양은 근위 신세뇨관 산증의 환자에서 요구되는 양보다 훨씬 적다. 소변의 구연산(citrate) 배설을 정상화하기 위해 필

요한 구연산칼륨(potassium citrate)의 양은 3-4 mEq/kg/day 정도이고, 영아에서는 더 많은 양이 필요하기도 하지만 대개 6세 이후에는 3 mEq/kg/day로 감소한다. 원발성 원위 신세뇨관 산증은 평생 지속되는 질환이며 신부전으로 진행할 수 있다. 그러나 신석회화가 오기 전에 조기 발견하여 알칼리 치료를 지속적으로 하면 정상적인 성장이 가능하며 예후는 좋다[27, 29, 30].

3. 고칼륨혈증 신세뇨관 산증(Hyperkalemic RTA)

고칼륨혈증 신세뇨관 산증은 알도스테론의 양적 감소 또는 선천적, 후천적 요인에 의한 활성도 감소에 의하여 발생하며, 기저 신질환이 있는 성인에서 흔히 발견된다[22]. 수소이온과 칼륨이온의 배출에 모두 장애가 있어 고칼륨혈증을 동반하는 것이 특징이다. 고칼륨혈증으로 인하여 암모니아의 생성과 배출도 감소된다. 발병 원인에 따라 혈중 레닌과 알도스테론 농도는 증가 또는 감소한다.

전형적인 저레닌혈증성 저알도스테론증에서는 고칼륨혈증과 알도스테론의 결핍으로 소변 완충제인 암모니아의 형성이 감소되어 이차적으로 산 배설이 저하되어 전신성 산증이 발생한다. 혈장과 소변의 알도스테론 농도는 낮고, 소변의 암모니아 배설은 감소되어 있으며, 소변 pH를 5.5 이하로 내릴 수 있다.

원인이 되는 약제가 발견되면 가능하면 투약을 중단한다. 일부 선택적 알도스테론 결핍증인 환자에서는 염류 코르티코이드 보충에 잘 반응하며 대개의 경우 알칼리 치료는 필요하지 않다. 고칼륨혈증의 치료를 위하여 교환수지(exchange resin)로 칼륨 배설을 촉진하고, 세포외액을 증가시키며, 고리 이뇨제(loop diuretics)를 투여한다.

Reference

1) Rodriguez-Soriano J, Edelmann CM. Renal

Tubular Acidosis. Annual Review of Medicine 1969;20:363-82.

- 2) Nicoletta JA, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis. Current Opinion in Pediatrics 2004;16:194-8.
- 3) Kamel KS, Briceno LF, Sanchez MI, Brenes L, Yorgin P, Kooh SW, et al. A new classification for renal defects in net acid excretion. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1997;29:136-46.
- 4) Santos F, Chan JC. Renal tubular acidosis in children. Diagnosis, treatment and prognosis. Am J Nephrol 1986;6:289-95.
- 5) Quigley R. Proximal renal tubular acidosis. J Nephrol 2006;19:S41-5.
- 6) Laing CM, Toyte AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2005;37:1151-61.
- 7) Karet FE. Inherited Distal Renal Tubular Acidosis. Journal of the American Society of Nephrology 2002;13:2178-84.
- 8) Katzir Z, Dinour D, Reznik-Wolf H, Nissenkorn, A, Holtzman, E. Familial pure proximal renal tubular acidosis--a clinical and genetic study. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1211-5.
- 9) Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 2002;13:2171-7.
- 10) VAN'T H. Molecular developments in renal tubulopathies. Arch Dis Child 2000;83:189-91.
- 11) Baum M. The Fanconi syndrome of cystinosis: insights into the pathophysiology. Pediatric Nephrology 1998;12:492-7.
- 12) Coor C, Salmon RF, Quigley R, Marver, D, Baum, M. Role of adenosine triphosphate (ATP) and NaK ATPase in the inhibition of proximal tubule transport with intracellular cystine loading. J Clin Invest 1991;87:955-61.

- 13) Karet FE. Mechanisms in Hyperkalemic Renal Tubular Acidosis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009;20:251-4.
- 14) Alper SL. Molecular physiology of SLC4 anion exchangers. *Experimental Physiology* 2005;91:153-61.
- 15) Alper SL. Molecular physiology and genetics of Na⁺-independent SLC4 anion exchangers. *Journal of Experimental Biology* 2009; 212:1672-83.
- 16) Cheidde L, Vieira TC, Lima PRM, Saad STO, Heilberg IP. A Novel Mutation in the Anion Exchanger 1 Gene Is Associated With Familial Distal Renal Tubular Acidosis and Nephrocalcinosis. *Pediatrics* 2003;112: 1361-7.
- 17) Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N, Fritz DM, Rungroj N, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *Journal of Medical Genetics* 2002;39:796-803.
- 18) Keven K, Ozturk R, Sengul S, Kutlay S, Ergun I, Erturk S, et al. Renal tubular acidosis after kidney transplantation—incidence, risk factors and clinical implications. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22: 906-10.
- 19) Burgess JL, Birchall R. Nephrotoxicity of amphotericin B, with emphasis on changes in tubular function. *The American Journal of Medicine* 1972;53:77-84.
- 20) Shah GN, Bonapace G, Hu PY, Strisciuglio P, Sly WS. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): Novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. *Human Mutation* 2004;24:272.
- 21) Oetliker OH, Zurbrugg RP. Renal Tubular Acidosis in Salt-Losing Syndrome of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:447-50.
- 22) Zennaro M, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2004;15:264-70.
- 23) San-Cristobal P, de los Heros P, Ponce-Coria J, Moreno E, Gamba G. WNK Kinases, Renal Ion Transport and Hypertension. *American Journal of Nephrology* 2008;28: 860-70.
- 24) Cope G. WNK1 Affects Surface Expression of the ROMK Potassium Channel Independent of WNK4. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17:1867-74.
- 25) Kuemmerle N, Krieg RJ, Jr., Latta K, Challa A, Hanna JD, Chan JC. Growth hormone and insulin-like growth factor in non-uremic acidosis and uremic acidosis. *Kidney Int Suppl* 1997;58:S102-5.
- 26) Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian journal of pediatrics* 2005;72:771-6.
- 27) Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A, et al. Long-Term Treatment with Potassium Citrate and Renal Stones in Medullary Sponge Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1663-8.
- 28) Kim S, Lee JW, Park J, Na KY, Joo KW, Ahn C, et al. The urine-blood PCO₂ gradient as a diagnostic index of H⁺-ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney International* 2004;66:761-7.
- 29) Sharma AP, Singh RN, Yang C, Filler G, Kapoor R, Sharma RK. Bicarbonate therapy improves growth in children with incomplete distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology* 2009;24:1509-16.
- 30) Sharma AP, Sharma RK, Kapoor R, Kornecki A, Sural S, Filler G. Incomplete distal renal tubular acidosis affects growth in children. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22:2879-85.