

바터씨 증후군으로 오인된 furosemide로 인한 신수질 석회화

김소희, 경찬희, 김용훈, 조장호, 황창혁, 이정은

연세대학교 의과대학 내과학교실

Furosemide induced medullary nephrocalcinosis mimicking Bartter syndrome

Sohee Kim, Chanhee Kyung, Yong hoon Kim, Jang ho Cho, Changhyeok Hwang, and Jung Eun Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Clinical presentation of Bartter syndrome is similar to surreptitious vomiting or use of diuretics. Therefore, precise differential diagnosis of Bartter syndrome is crucial. We report a case of medullary nephrocalcinosis (MNC) induced by furosemide mimicking Bartter syndrome. A 55-year-old female patient visited our hospital with renal dysfunction on basis of hypokalemia and metabolic alkalosis. She had no history of hypertension or drug use except allopurinol and atorvastatin. She did not complain of nausea or vomiting on presentation and the serum magnesium level was normal. We performed ultrasonography, that showed MNC. For these reasons, we suspected Bartter syndrome and corrected the electrolyte imbalance. During outpatient follow up, we found that the patient had been taking 400 mg of furosemide daily for 30 years. We could diagnose furosemide induced MNC, and recommended to her to reduce the amount of furosemide.

Keywords: Furosemide; Nephrocalcinosis; Bartter syndrome

서 론

Furosemide 남용 시 나타나는 증상이 바터씨 증후군의 임상 양상과 유사하며, 두 질환 모두 칼슘의 재흡수가 감소하며 고칼슘뇨증을 유발하여 신수질 석회화를 발생시킬 수 있다 [1,2]. Furosemide 사용이 신수질 석회화의 위험을 높인다는 보고는 신생아에서 널리 이루어져 왔고, 성인에서는 그 연관성이 뚜렷이 밝혀지지는 않았으나, 최근 성인에서도 그 연관성에 대한 증례 보고 및 연구가 국내외로 이루어지고 있다[3-9]. 이에 저자들은 신수질 석회화 및 저칼륨혈증, 대사성 염기증 소견을 보인 환자가 furosemide의 오용을 숨겨서 진단 및 치료가 늦어진 예를 경험하여 바터씨 증후군을 진단할 경우

이노제 복용에 대한 확실한 감별의 중요성과 더불어 이노제 중단을 위한 노력의 중요성을 이야기하고자 한다.

증 례

환 자: 여자, 55세

주증상: 신기능 저하

현병력: 1년 전부터 통풍으로 정형외과에서 통원 치료하던 자로 2009년 8월 정기 혈액검사에서 신기능 저하소견을 보여 신장내과로 협진 의뢰되었다.

과거력: 1년 전 통풍을 진단 받고 allopurinol 100 mg을 하루 한 번 복용 중이었다. 그 외에 한약이나 진통제, 이노제 등의 복용력은 없었다.

가족력: 어머니가 고혈압으로 약물 복용 중이었다.

이학적 소견: 혈압 120/80 mm Hg, 맥박 72회/분, 호흡 16회/분, 체온 36.7°C였으며, 키 160 cm, 몸무게 53 kg였다. 피부 긴장도는 정상이었으며, 안검 부종이나 안면 부종은 관찰되지 않았으며, 폐 청진 시 수포음 및 이상 소견은 없었다. 심음

Received: June 29, 2013; Revised: August 21, 2013;

Accepted: August 26, 2013

Corresponding Author: Jung Eun Lee, Department Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, 225 Geumhak-ro, Cheoin-gu, Yongin 449-930, Korea

Tel: +82-31-331-8706, Fax: +82-31-331-8719

E-mail: sw0615@yuhs.ac

은 규칙적이고 심잡음은 없었으며, 복부는 편평하고 유연하였으며, 압통과 반발통은 없었다. 양측 하지에 함요 부종 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 6,700/ μ L, 혈색소 13 g/dL, 혈소판 299,000/ μ L였다. 혈청 생화학 검사상 혈액요소질소 20.9 mg/dL, 크레아티닌 1.41 mg/dL (정상 범위: 0.6-1.2 mg/dL), 나트륨/포타슘/염소/총 이산화탄소 139/3.3/100/34 (mmol/L), 혈당 104 mg/dL, aspartate transaminase/alanine transaminase 30/23 (IU/L), 칼슘/무기인 8.5/4.4 (mg/dL), 이온화 마그네슘 0.60 mmol/L (정상 범위: 0.5-0.61 mmol/L), 총 콜레스테롤/중성지방/고밀도콜레스테롤/저밀도콜레스테롤/요산 282/115/62/197/10.6 (mg/dL) 소견 보였으며, 소변 검사상 단백질 1+, 적혈구 2+, 소변의 정량검사에서는 요중 단백질/크레아티닌 비율 678 mg/gCr (정상 범위: 30-102 mg/gCr)으로 측정되었다. 본원에서 2년 전 시행한 혈청 생화학 검사상 혈액요소질소/크레아티닌 22.2/1.40 (mg/dL)였다.

영상의학적 검사: 흉부 X선 검사에서 심비대 및 폐부종 소견은 보이지 않았고, 폐실질에 특이 병변이 없었다.

임상 경과와 치료: Allopurinol 100 mg/day를 유지하였고, 고지혈증에 대해서 atorvastatin 20 mg/day를 처방하였으며, 고지혈증, 고요산혈증에 대한 식이교육을 시행하였다. 저칼륨혈증에 대한 원인 감별을 위해 자세히 문진을 하였으나 특별한 소견은 없었고, 저칼륨혈증이 심하지 않아서 지켜보기로 하였다. 크레아티닌 상승 및 단백뇨에 대하여 2개월 뒤 재검사를 시행하여 요단백 음성, 소변 정량검사상 단백질/크레아티닌 12.7/139.4 (mg/dL), 요중 단백질/크레아티닌 비율 91 mg/gCr로 정상 소견을 보였고, 크레아티닌은 1.37 mg/dL로 이전 검사에 비해 증가 소견은 없어서 경과를 관찰하기로 하였다. 2012년 2월 복부 초음파를 시행하였으며, 신장 크기는 오른쪽 10.8 cm, 왼쪽 10.7 cm로 정상 소견이었고, 양측 신장 수질에 증가된 에코음영 소견을 보여 신수질 석회화증으로 진단받았다(Fig. 1). 혈액검사상 칼슘/무기인/혈액요소질소/크레아티닌 7.9/3.3/28.9/1.29 (mg/dL), 나트륨/포타슘/염소/총 이산화탄소 141/3.1/99/37 (mmol/L) 소견을 보였다. 신장 수질의 증가된 에코음영 및 저칼륨혈증, 대사성 염기증에 대한 원인 감별을 위하여 시행한 문진에서 설사, 구토를 포함한 특이 증상은 없었고, 약물은 allopurinol 300 mg/day, atorvastatin 20 mg/day를 복용하고 있었으며, 이외 이노제와 한약 및 건강 보조 식품을 포함한 약물 복용력에 대해서는 강하게 부인하였다. 추가로 시행한 검사상 24시간 소변검사서 칼슘 184 mg/day (정상 범위: 100-240 mg/day),

나트륨 143 mmol/day (정상 범위: 70-200 mmol/day), 포타슘 47.7 mmol/day (정상 범위: 40-80 mmol/day)였고, 혈장 알도스테론 103.7 pg/mL (정상 범위: 34-105 pg/mL), 레닌 15.49 ng/mL/hr (정상 범위: 1.31-3.95 ng/mL/hr)로 레닌의 증가 소견을 보였으며, 혈장 알도스테론/혈장 레닌 활성도 비는 0.67, 혈청 코르티솔은 6.9 μ g/dL였다. 정상 혈압과 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증 및 초음파에서 신수질 석회화를 보여 유사 바터씨 증후군을 의심하였으나, 문진상에서 원인이 될 만한 소견이 없어 최종적으로 바터씨 증후군을 의심하여 칼륨 보충제를 추가하였다. 이후 저칼륨혈증이 개선되고 특별한 증상이 없어 통원 치료하였으나, 30년 동안 체중 감량을 위해 이노제를 반복적으로 사용하여 현재까지 1일 400 mg의 furosemide를 과량 복용한 것을 이야기하였다. 이로써 환자의 저칼륨혈증, 대사성 염기증, 신수질 석회화, 통풍 및 만성신질환이 이노제 과복용에 의한 것임을 알게 되었고, 외래에서 furosemide를 점차적으로 감량하도록 시도하고 있다.

고 찰

상기 환자는 장기간 furosemide를 오용하여 신수질 석회화를 동반한 가성 바터씨 증후군을 보였던 환자로 이노제 사용을 원인으로 의심하였으나, 환자가 이를 숨김으로써 진단 및 치료가 늦어진 사례이다. 증례의 환자처럼 대사성 알칼리증을 동반하는 저칼륨혈증을 보이는 경우 구토 등의 증상과 스테로이드, 한약 및 이노제의 투약 여부에 대한 자세한 문진이 필요하며, 고혈압 여부에 따라 고혈압이 있는 경우 일차성 및 이차성 고알도스테론혈증과 쿠싱 증후군, 리들 증후군 등을 감별해야 한다. 환자의 경우는 정상 혈압 소견을 보였으며, 원인이 될 수 있는 증상의 호소나 약물 복용력은 없었다. 정상 혈압을 보일 경우 저마그네슘혈증이나 지텔만 증후군이 원인이 될 수 있으나 환자의 혈청 마그네슘농도는 정상 소견

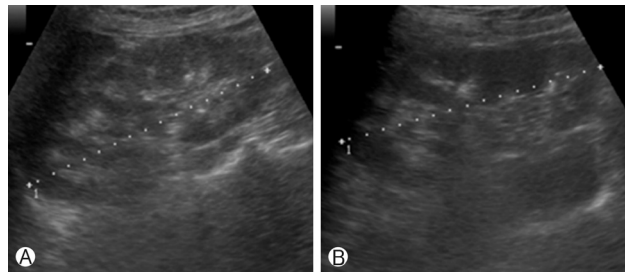


Fig. 1. Ultrasonographic finding of both kidney. (A) Right kidney, (B) left kidney. Echogenicity of both renal medulla was increased.

을 보였다. 따라서 저칼륨혈증에 대한 다른 원인을 배제할 수 있었고, 바터씨 증후군을 의심하여 약물치료를 시작하였다.

신석회화증은 신장의 실질 내에 칼슘성분이 증가하는 것으로 신결석과 구분되며[10], 98%가 수질부위에 발생하는 신수질 석회화 소견을 보인다[11]. 신수질 석회화는 지속적 혹은 간헐적 고칼슘혈증이나 고칼슘뇨증을 일으키는 대부분의 환경에서 발생할 수 있는데, 사구체에서 여과되는 칼슘과 음이온(인산염과 옥살산염)의 양 및 주변의 산성도, 방해인자 등을 포함한 국소적인 환경에 의해 결정된다[10]. 사구체에서 여과된 칼슘은 근위세관(65%), 헨레고리의 수질 비후 상행각(20-25%)에서 세포의 경로를 통해 재흡수되고, 원위세관(8-10%), 집합관(1%)에서 세포횡단 경로를 통해서도 재흡수된다[12]. 바터씨 증후군은 유전자 변이로 인하여 헨레고리의 수질 비후 상행각에서 나트륨과 염소재흡수 장애로 생기는 임상 양상이다[1,13]. 바터씨 증후군이 있는 경우 나트륨 재흡수 감소와 함께 칼슘의 재흡수가 감소하여 고칼슘뇨증에 의한 신석회화를 발생시킬 수 있다. Furosemide 또한 헨레고리 상행각에서 염화나트륨의 재흡수를 감소시켜 헨레고리 내강의 나트륨 농도를 높여 칼슘의 재흡수 감소 및 요중 칼슘의 배설을 증가시키게 되고, 경한 탄산무수화효소억제 효과가 있어 근위부 인산의 재흡수가 감소되어 요중 인산의 배설을 증가시키는 기전으로, 헨레고리의 하행각 주위에서 간질의 신석회화를 일으킬 위험성이 있다[12,14,15]. 신생아에서는 이러한 furosemide의 사용이 신수질 석회화의 주요 원인이 된다는 사실이 널리 알려져 있지만, 성인에서는 그 연관성이 뚜렷이 밝혀지지는 않았으나, 최근 성인에서도 그 연관성에 대한 증례 보고 및 연구가 국내외로 이루어지고 있었다[3-9]. 이 연구들에서 성인에서도 furosemide의 장기 복용이 신수질 석회화를 유발할 수 있으며, 이의 발생 위험성은 furosemide의 복용 용량과 관련이 있다고 보고하고 있다[8,9]. 대부분의 보고들에서 furosemide는 체중 조절 목적으로 사용되었으며, 신부전, 심부전 및 간질환등에서 치료를 목적으로 통상적으로 사용하는 용량보다 과다하게 사용되었다[3-9]. Furosemide로 인한 신수질 석회화의 임상 경과는 신생아인 경우 대부분 약물을 중단하고 5-7개월 뒤에 사라졌다는 보고가 있으나, 성인에서의 임상 경과는 명확히 알려진 바가 없다[8]. 또한 furosemide의 장기간 사용은 체내 수분 감소와 저칼륨혈증이 지속되어 신세뇨관-간질의 위축과 섬유화를 유발하고 비가역적인 신기능 저하를 초래할 수 있다[16,17]. 상기 환자의 경우에도 30년간 하루 400 mg의 furosemide를 복용하였고, 이로 인해 신기능 저하, 저칼륨혈증,

대사성 염기증 소견 및 신수질 석회화로 진행된 것으로 볼 수 있다. 환자의 24시간 소변 검사상 칼슘 농도는 정상 수치를 보이는데, 이는 furosemide 복용 후 처음 4-8시간에는 소변으로의 칼슘 배출이 증가하지만, 복용 후 8-24시간 이후에는 칼슘 배출이 오히려 감소하므로 24시간 소변 검사에서 칼슘 농도가 정상이었다는 것으로 생각된다[18,19]. 이는 이전에 보고되었던 furosemide에 의한 신수질 석회화 연구에서도 보였던 소견이다[8,9].

증례처럼 임상 양상이 바터씨 증후군과 유사하지만 일시적이거나 후천적 유발 원인에 의한 경우를 가성 바터씨 증후군이라고 한다. 원인으로서는 대개 구토와 하제, 이노제 남용이 있다. 가성 바터씨 증후군의 경우 환자 교육 및 원인 제거가 필요하므로 바터씨 증후군과의 감별 진단이 중요하겠다. 문진을 통해 확인이 되지 않는 경우 감별점으로는 바터씨 증후군은 대사성 알칼리증을 보이고, 요중 나트륨과 염소가 증가된다. 그러나 하제를 사용한 경우에는 정상 산-염기 상태를 나타내거나 대사성 산증을 보이며 대개 요중 나트륨 농도가 낮다. 구토를 한 경우는 요중 염소의 농도가 낮다. Furosemide 오용의 경우에는 바터씨 증후군과 동일한 검사소견과 병리소견을 보일 수 있으므로, 이러한 소견으로 감별 진단하는 것은 제한점이 있다. 이럴 경우 소변검사를 반복적으로 시행하면 furosemide 오용의 경우에는 약물 복용 후 경과 시간에 따라 소변의 나트륨과 염소의 농도 변화가 큰 소견을 보여 감별에 도움을 줄 수 있다. 또한 furosemide 오용의 경우에 바터씨 증후군과 비교하여 리튬 분획 배설률이 감소하고 furosemide에 대한 저항성을 보이는 특징을 보인다는 보고도 있다[20]. 그러나 이러한 검사결과를 통한 감별 기준이 정립되어있지는 않다. 두 질환의 감별을 어렵게 하는 다른 요인은 이노제 오용 환자의 경우 정신질환이 동반된 빈도가 높으며[12,21,22], 의약 분업 시행 후 동일 성분 중복 처방에 대한 감시를 강화한 후 편법으로 이노제를 구하게 되어 본인의 이노제 오용 여부를 이야기하지 않는 경우가 많은 것이다. 이 환자의 경우에도 의약 분업 시행 후 병원에 내원하여 이노제 감량을 권유받았으나, 반복적인 부종을 경험하여 여러 병원을 다니며 중복 처방을 받아 이노제를 과량으로 복용해왔다. 하지만 병원 간 중복 처방에 대한 정보를 제공하는 의약품 안심 서비스가 전국적으로 확대되면서 약물을 구할 수 없게 되어서야 약물 복용 사실을 이야기하였다. 그러므로 환자에게 약물 부작용에 대한 충분한 설명이 필요하며, 약물 오용 가능성이 높은 경우는 진단을 위해 뇨중 및 혈중 이노제 검출도 이용할 수 있겠다[9]. 이노제 사용을 장기간 지속할

경우 이로 인해 저혈량증이 유도되어 레닌-안지오텐신-알도스테론 체계 등을 통하여 나트륨 저류 기전이 활성화된다. 이때 이뇨제를 갑자기 중단하게 되면 빠르게 부종이 발생하게 되는데, 이를 이뇨제 유도성 부종이라고 한다[23]. 이뇨제에 의한 가성 바터씨 증후군을 진단한 뒤 이뇨제를 끊을 경우 이런 증상을 이유로 환자의 순응도가 떨어지고 다시 이뇨제를 남용하게 될 우려가 있다. 그러므로 이뇨제 중단 시 이뇨제 유도성 부종에 대한 설명을 하고, 이는 저절로 호전됨을 교육하여 안심시키는 것이 중요하며, 동시에 순차적인 용량 조절 및 다른 이뇨제의 처방을 통하여 부종을 최소화하는 것도 필요할 것이다. 또한 환자들이 동반된 정신 질환이 많고 이로 인해 진단 및 치료가 어려운 만큼, 이에 대한 이해 및 치료가 병행되어야 성공적으로 이뇨제 중단이 가능할 것으로 생각된다. 또한 치료적 목적으로 이뇨제를 처방할 때에도 남용하는 일이 없도록 부작용에 대한 교육이 필요할 것이다. 이상에서 저자들은 furosemide의 오용에 의한 가성 바터씨 증후군을 경험하며 이의 정확한 감별 진단과 진단 후 이뇨제의 성공적인 중단을 위하여 다방면으로 노력이 필요함을 강조하고자 한다.

REFERENCES

- 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.
- Ellison DH. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. *Am J Kidney Dis* 1994;23:623-43.
- Adams ND, Rowe JC. Nephrocalcinosis. *Clin Perinatol* 1992;19:179-95.
- Nasser F, Azhir A, Rahmanian S, Iranpour R, Adibi A. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:284-9.
- Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2010;25:221-30.
- Porter E, McKie A, Beattie TJ, McColl JH, Aladangady N, Watt A, et al. Neonatal nephrocalcinosis: long term follow up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F333-6.
- Kim YG, Kim B, Kim MK, Chung SJ, Han HJ, Ryu JA, et al. Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2303-9.
- Song YS, Shin GT, Jung H, Kim H, Park JE, Chung H, et al. A case of medullary nephrocalcinosis developed in relatively low dose furosemide abuser in adult. *Korean J Intern Med* 2005;69(Suppl 3):S919-S23. Korean.
- Choi SC, Kim YG, Do JH, Kim JA, Han HJ, Lee HH, et al. Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Korean J Nephrol* 2001;20:1014-20. Korean.
- Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:549-61.
- Friedman PA, Gesek FA. Cellular calcium transport in renal epithelia: measurement, mechanisms, and regulation. *Physiol Rev* 1995;75:429-71.
- Unuma K, Tojo A, Harada K, Saka K, Nakajima M, Ishii T, et al. Autopsy report on pseudo-Bartter syndrome with renal calcification induced by diuretics and diet pills. *BMJ Case Rep* 2009;2009. pii: bcr12.2008.1380.
- Lee JJ, Moon HK, Park YH. A case of Batter's syndrome with a seizure disorder associated with subdural hematoma. *Yeungnam Univ J Med* 1994;11:388-97. Korean.
- Carta F, Supuran CT. Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: a patent and literature review (2005-2013). *Expert Opin Ther Pat* 2013;23:681-91.
- O'Grady SM, Palfrey HC, Field M. Characteristics and functions of Na-K-Cl cotransport in epithelial tissues. *Am J Physiol* 1987;253:C177-92.
- Shichiri M, Shiigai T, Takeuchi J. Long-term furosemide treatment in idiopathic edema. *Arch Intern Med* 1984;144:2161-4.
- Riemenschneider T, Bohle A. Morphologic aspects of low-potassium and low-sodium nephropathy. *Clin Nephrol* 1983;19:271-9.
- Knapp MS, Heath DA. Frusemide and calcium excretion. *Br Med J* 1969;2:248.
- Tambyah JA, Lim MK. Effect of frusemide on calcium excretion. *Br Med J* 1969;1:751-2.
- Colussi G, Rombolà G, Airaghi C, De Ferrari ME, Minetti L. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake: differential diagnosis with true Bartter's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:896-901.
- Jamison RL, Ross JC, Kempson RL, Sufit CR, Parker TE. Surreptitious diuretic ingestion and pseudo-Bartter's syndrome. *Am J Med* 1982;73:142-7.
- Katz FH, Eckert RC, Gebott MD. Hypokalemia caused by surreptitious self-administration of diuretics. *Ann Intern Med* 1972;76:85-90.
- Idiopathic edema: role of diuretic abuse. *Kidney Int* 1981;19:881-91.